2006

ACADÉMIE DES SCIENCES

LA MAÎTRISE DES MALADIES INFECTIEUSES

UN DÉFI DE SANTÉ PUBLIQUE, UNE AMBITION MÉDICO-SCIENTIFIQUE

Sous la direction de
GÉRARD ORTH et
PHILIPPE SANSONETTI

INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

EDP SCIENCES

La maîtrise des maladies infectieuses

Un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique

RAPPORT SUR LA SCIENCE ET LA TECHNOLOGIE N° 24

Animateurs : Gérard Orth et Philippe Sansonetti

ACADÉMIE DES SCIENCES

EDP SCIENCES

17, avenue du Hoggar
Parc d'activités de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

Rapports sur la science et la technologie

- *Sciences et pays en développement. Afrique subsaharienne francophone*
  RST n° 21, 2006.
- *La recherche spatiale française*
  RST n° 22, 2006.
- *L'épidémiologie humaine. Conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques*
  RST n° 23, 2006.

Imprimé en France

© 2006, EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, BP 112, Parc d'activités de Courtabœuf, 91944 Les Ulis Cedex A

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle). Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. : 01 43 26 95 35.

ISBN 2-86883-888-X

Académie des sciences

Rapport Science et Technologie

Le Comité interministériel du 15 juillet 1998, à l'initiative du ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie, a confié à l'Académie des sciences l'établissement du rapport biennal sur l'état de la science et de la technologie.

Pour répondre à cette demande, l'Académie des sciences a mis en place en son sein le Comité « *Rapport Science et Technologie* » (RST), chargé de choisir les sujets d'étude et de suivre les travaux.

Chaque thème retenu est conduit par un groupe de travail animé par un membre ou un correspondant de l'Académie, entouré d'experts.

Chaque rapport est soumis au Comité RST, à un Groupe de lecture critique, et à l'Académie des sciences.

Entre 1999 et 2006, vingt-trois rapports ont ainsi été édités et remis au ministre délégué à la Recherche.

COMPOSITION DU COMITÉ RST

Alain ASPECT
Membre de l'Académie des sciences — Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique, professeur à l'École polytechnique

Jean-François BACH
Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences — Professeur à l'université René-Descartes

Jean-Michel BONY
Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'École polytechnique

Christian BORDÉ
Correspondant de l'Académie des sciences – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique

Édouard BRÉZIN
Président de l'Académie des sciences — Professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie et à l'École polytechnique

Marie-Lise CHANIN
Correspondant de l'Académie des sciences — Directeur de recherche émérite au Centre national de la recherche scientifique

Geneviève COMTE-BELLOT
Correspondant de l'Académie des sciences — Professeur émérite de l'École centrale de Lyon

François CUZIN
Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'université de Nice-Sophia-Antipolis

Jean DERCOURT
Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences — Professeur émérite à l'université Pierre-et-Marie-Curie

Christian DUMAS
Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'École normale supérieure de Lyon

Michel FARDEAU
Correspondant de l'Académie des sciences — Professeur au Conservatoire national des arts et métiers, directeur médical et scientifique à l'Institut de myologie (Hôpital de la Pitié Salpétrière)

Jules HOFFMANN
Vice-président de l'Académie des sciences — Directeur de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg

Jean-Pierre KAHANE
Membre de l'Académie des sciences — Professeur émérite à l'université Paris-Sud Orsay

Daniel KAPLAN
Membre de l'Académie des sciences — Directeur de la société Fastlite

Henri KORN
Membre de l'Académie des sciences — Professeur honoraire à l'institut Pasteur et directeur de recherche honoraire à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

Nicole LE DOUARIN
Secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences — Professeur honoraire au Collège de France

Jean-Louis LE MOUËL
Membre de l'Académie des sciences — Physicien à l'Institut de physique du globe de Paris

François MATHEY
Membre de l'Académie des sciences — Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique, professeur à l'École polytechnique

René MOREAU
Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'Institut national polytechnique de Grenoble

Olivier PIRONNEAU
Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie

Jean-Pierre SAUVAGE
Membre de l'Académie des sciences — Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique

Moshe YANIV
Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'Institut Pasteur et directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique

Coordination éditoriale :

Jean-Yves CHAPRON
Directeur du service des Publications de l'Académie des sciences, assisté de **Joëlle FANON**

AVANT-PROPOS

NICOLE LE DOUARIN

Professeur honoraire au Collège de France
Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

Les maladies infectieuses, provoquées par les virus, les bactéries et les eucaryotes parasites, constituent un problème de santé publique qui se présente, depuis ces dernières décennies, avec une ampleur et des caractéristiques nouvelles. C'est pour cette raison que les responsables et le Comité des Rapports sur la Science et la Technologie de l'Académie des sciences ont jugé utile qu'une réflexion approfondie soit conduite sur ce sujet.

En effet, ce problème se rappelle à nous par des alertes qui revêtent de multiples formes : l'émergence de maladies contagieuses jusque-là inconnues et fort dangereuses comme le Sras (syndrome respiratoire aigu sévère), les fièvres fatales provoquées par les virus Ebola, Marburg et autres, la pandémie de sida qui, depuis 1980, a fait plus de vingt millions de victimes, sans oublier la panique planétaire induite par la survenue éventuelle d'une épidémie de grippe d'origine aviaire qui fait resurgir le souvenir des trente millions de morts de la grippe espagnole au début du XX^{e} siècle.

Il ne s'agit là que des frayeurs les plus aiguës car elles correspondent à des surprises que nous a réservées l'évolution du vivant. Les grands maux plus anciens comme la tuberculose, le paludisme, les maladies respiratoires et diarrhéiques, les infections parasitaires — schistosomioses, bilarzioses, maladie de Chagas — continuent de sévir. Ils tuent des millions d'êtres humains chaque année, essentiellement dans l'hémisphère Sud, car, jusqu'ici, l'ingéniosité et la diligence de la société humaine ne sont pas parvenues à les contrôler.

L'hygiène et des antibiotiques ont constitué des armes d'une remarquable efficacité dans la maîtrise des maladies infectieuses. Celle-ci, cependant, s'avère de plus en plus difficile à exercer à l'heure où la globalisation dissémine rapidement sur l'ensemble de la planète des agents infectieux nouveaux ou devenus résistants aux moyens de lutte disponibles. Les difficultés rencontrées dans le combat contre les maladies qu'ils provoquent sont aggravées par la pauvreté qui sévit dans de nombreux pays. La misère des populations dénuées de tout y entretient des foyers infectieux difficiles à neutraliser pour des raisons à la fois scientifiques et économiques.

S'il est vrai que ces problèmes relèvent pour une large part de prises de positions politiques et humanitaires, ils ne peuvent être résolus sans le secours de la science.

Les progrès de la biologie permettent désormais de comprendre la nature des rapports entre hôte et parasite jusqu'à un niveau de complexité et de profondeur jamais atteint. Les nouvelles connaissances ainsi acquises ont déjà permis, entre autres, la production de médicaments antiviraux qui ont radicalement modifié le pronostic du sida. Elles sont de nature à apporter bien d'autres armes dans le combat difficile contre la maladie.

Le rapport, préparé sous la direction de Philippe Sansonetti et Gérard Orth envisage les divers aspects des problèmes posés par les maladies infectieuses et les efforts qui doivent être accomplis pour s'en protéger et en limiter l'expansion.

L'idée de les éradiquer, entretenue dans le passé, ne paraît plus être un but qu'il sera un jour possible d'atteindre. Les avancées de nos connaissances des micro-organismes et de l'interdépendance qui existe entre les différentes espèces vivant sur la planète nous ont enlevé cette illusion.

Comme l'écrit Claude Combes dans un des chapitres de ce rapport qui place les maladies infectieuses dans le contexte général de l'évolution du vivant : « Tout démontre qu'il existe un renouvellement constant de ce que l'on peut appeler (. . .) la biodiversité des maladies infectieuses ». Le défi est donc que la société humaine, solidaire, se mobilise contre un fléau sans cesse renouvelé. Dans cette lutte, la science et les biotechnologies sont appelées à jouer un rôle majeur.

Ce rapport a mobilisé pendant de longues heures des chercheurs qui ont considéré comme de leur devoir d'établir un état objectif et documenté de cette question d'une très grande importance.

Je tiens à les remercier d'avoir répondu à notre appel et j'espère que leur message, clairement exprimé dans les « Recommandations » sera entendu et suivi de mesures constructives.

Le 25 décembre 2005

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Animateurs

Gérard ORTH	Membre de l'Académie des sciences — Professeur émérite à l'Institut Pasteur — Directeur de recherche émérite au CNRS
Philippe SANSONETTI	Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'Institut Pasteur — Directeur de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire (unité Inserm 786, Institut Pasteur)

Membres du groupe

Jean-François BACH	Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'université René Descartes
Gilles BRÜCKER	Directeur général de l'Institut de veille sanitaire
André CAPRON	Délégué aux relations internationales de l'Académie des sciences — Directeur honoraire de l'institut Pasteur de Lille

Ont contribué à la rédaction du rapport

Patrice BINDER	Directeur adjoint de l'Institut de médecine aérospatiale
Guy BLAUDIN de THÉ	Correspondant de l'Académie des sciences — Directeur de recherche émérite au CNRS — Professeur honoraire à l'Institut Pasteur
Marc BONNEVILLE	Directeur de recherche au CNRS — Directeur du département de Recherche en cancérologie (Inserm U601), Centre hospitalier universitaire de Nantes
Michel BRAHIC	Professeur à l'Institut Pasteur — Directeur de l'unité des Virus lents (CNRS URA 1930), Institut Pasteur

André BRYSKIER	Directeur, responsable du département de Pharmacologie clinique des anti-infectieux, Aventis Pharma
Olivier CERF	Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort
Claude COMBES	Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'université de Perpignan
Pascale COSSART	Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'Institut Pasteur — Directrice de l'unité des Interactions bactéries-cellules (unité Inserm 604), Institut Pasteur
Vincent DEUBEL	Directeur général de l'institut Pasteur de Shanghai
Bernard DUJON	Membre de l'Académie des sciences — Professeur à l'université Pierre-et-Marie Curie et Professeur à l'Institut Pasteur — Directeur général adjoint, directeur scientifique de l'Institut Pasteur
Jean-Marc DUPLANTIER	Chargé de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (IRD), Unité de recherche Centre de biologie et gestion des populations, Montpellier
Muriel ELIASZEWICZ	Directrice de l'Évaluation des risques à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)
Jérôme ÉTIENNE	Professeur des universités-praticien hospitalier — Directeur adjoint du laboratoire de Bactériologie (Inserm E230), université Claude Bernard Lyon 1
Alain FISCHER	Membre de l'Académie des sciences — Professeur des universités-praticien hospitalier — Directeur de l'unité de Développement normal et pathologique du système immunitaire (Inserm U429), hôpital Necker-Enfants Malades

Didier FONTENILLE	Directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (IRD) — Directeur de l'UR 016 Caractérisations et contrôles des populations de vecteurs (LIN/IRD-Montpellier)
Laurent GUTMANN	Professeur des universités-praticien hospitalier, Hôpital européen Georges Pompidou
Éric HERNANDEZ	Médecin en chef, Laboratoire de Biologie clinique, Hôpital d'instruction des Armées du Val-de-Grâce
Jules HOFFMANN	Vice-Président de l'Académie des sciences — Directeur de recherche au CNRS — Directeur de l'institut de Biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg
Yannick JAFFRÉ	Anthropologue — Chercheur à l'École des hautes études en sciences sociales, Marseille
Vincent JARLIER	Professeur des universités-praticien hospitalier — Directeur de l'unité de Recherche expérimentale, épidémiologique et moléculaire pour la résistance aux antibiotiques (UFR 965) Hôpital Pitié-Salpêtrière — Université Pierre-et-Marie Curie
Michel KAZATCHKINE	Professeur des universités-praticien hospitalier, Hôpital européen Georges Pompidou — Ambassadeur chargé de la lutte contre le VIH/sida et les maladies transmissibles
Henri KORN	Membre de l'Académie des sciences — Directeur de recherche émérite à l'Inserm — Professeur honoraire à l'Institut Pasteur
Cécile LAHELLEC	Chargée de mission à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)
Paul-Henry LAMBERT	Professeur à la faculté de médecine de Genève

Sylvain LEHMANN	Directeur de recherche au CNRS — Responsable de l'équipe « Biologie des encéphalopathies spongiformes transmissibles » à l'Institut de génétique humaine (UPR 1142), Montpellier
Yves LEFORBAN	Inspecteur général de la santé publique vétérinaire — Conseil général vétérinaire — Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation, de la Pêche et des Affaires rurales
Robert MÉNARD	Directeur de l'unité de Biologie et génétique du paludisme, Institut Pasteur
Jean-Baptiste MEYNARD	Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA – Le Pharo), Marseille
Xavier NASSIF	Professeur des universités-praticien hospitalier — Directeur de l'unité Pathogénie des infections systémiques (unité Inserm 570), Hôpital Necker-Enfants Malades
Michel SETBON	Directeur de recherche au CNRS — Laboratoire d'Économie et de sociologie du travail (LEST), Aix-en-Provence
Bernard TOMA	Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort
Bernard VALLAT	Directeur général de l'Office international des épizooties (OIE), Paris
Simon WAIN-HOBSON	Professeur à l'Institut Pasteur — Directeur de l'unité Rétrovirologie moléculaire, Institut Pasteur

Coordonnatrice

Nicole LE DOUARIN	Secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences

TABLE DES MATIÈRES

Rapport Science et Technologie **iii**

Composition du Comité RST **v**

Avant-propos **ix**

Composition du groupe de travail **xi**

Introduction **xxv**

PARTIE I La situation actuelle : un défi global pour les pays industrialisés et les pays en développement **1**

CHAPITRE 1 L'épidémiologie et la santé publique — Veille sanitaire et politique de maîtrise **3**

1. L'épidémiologie : un outil de mesure au service du contrôle des maladies transmissibles 7
2. La surveillance : un objectif prioritaire pour la gestion des risques et le contrôle des maladies infectieuses 8
   - 2.1. Les stratégies de la surveillance 9
   - 2.2. Les modèles de transmission 11
   - 2.3. La surveillance des infections chroniques 21
3. Les perspectives nouvelles 23
   - 3.1. Mieux anticiper pour contrôler : l'alerte précoce 23
   - 3.2. L'évaluation des politiques de santé publique 25

CHAPITRE 2 Maladies infectieuses en médecine humaine et vétérinaire, passage des barrières d'espèce 31

1. État de l'art 34
   1.1. Santé animale : importance économique et médicale des maladies infectieuses et parasitaires des animaux 34
   1.2. Maladies infectieuses humaines et vétérinaires : les zoonoses . . 35
   1.3. Le génie des maladies infectieuses 35
   1.4. Les maladies émergentes et réémergentes 36
   1.5. Barrières d'espèces et zoonoses 36
   1.6. Les nouvelles données 37
2. La situation en France en matière de surveillance, de lutte et de recherche sur les maladies infectieuses 42
   2.1. Les forces 42
   2.2. Les faiblesses 54
3. Les grands défis et enjeux pour le futur 57
   3.1. Une frontière de plus en plus poreuse entre maladies animales et maladies humaines 57
   3.2. Une mondialisation de la surveillance et de la lutte 57
   3.3. Barrières d'espèce et principe de précaution 60

CHAPITRE 3 Virus émergents 67

1. État de l'art 69
   1.1. Introduction 69
   1.2. Facteurs contribuant à l'émergence et à la réémergence 70
2. Situation en France, forces et faiblesses 76
   2.1. Faiblesses 76
   2.2. Forces 79
3. Grands défis et enjeux pour le futur 80
   3.1. Introduction 80
   3.2. Veille des maladies émergentes 80
   3.3. Recherches fondamentales 82
   3.4. Vers une communication claire et non alarmiste 84

CHAPITRE 4 Pourquoi il y aura toujours des maladies infectieuses 89

1. La nature de notre relation avec les pathogènes 91
2. L'avantage du temps de génération 92
3. L'avantage de la variation 93

4. La réponse « génétique » des hôtes 95
5. La réponse « culturelle » des hôtes 95
6. L'imprédictibilité de l'avenir 97

CHAPITRE 5 Dynamiques et limites socio-anthropologiques des stratégies de prévention et de contrôle des risques infectieux dans les pays en développement 101

1. Des maladies de la pauvreté ? 103
2. Les distances et les raisons des risques ? 107
3. Améliorer concrètement la prévention et la prise en charge des pathologies infectieuses 108
   3.1. Parler le même langage et instaurer des dialogues entre populations et équipes sanitaires 109
   3.2. Analyser le risque et proposer des solutions concrètes et adaptées 110
   3.3. Proposer des solutions réalistes et intégrer les programmes . . . 112
   3.4. Améliorer les interactions entre les soignants et les populations 113
   3.5. Aider à l'émergence de systèmes de protection sociale 114
   3.6. Former les personnels de santé : articuler le social et le médical 115
4. Conséquences : trois orientations opérationnelles 115

CHAPITRE 6 Perception et gestion du risque 123

1. Risque observé et risque perçu 126
2. Constructions cognitive et sociale du risque 127
3. Paradoxes révélés par l'approche perceptive du risque 129
4. Approches du risque perçu 130
5. Perception et gestion du risque de maladie infectieuse 131
6. La recherche : état et besoins 133

CHAPITRE 7 Succès et échecs dans le contrôle d'une épidémie : l'exemple du sida 137

1. Une épidémie hors contrôle qui continue de croître et de s'étendre . . 139
2. L'histoire « naturelle » de la maladie 141
3. Les défis auxquels confronte l'épidémie 143
   3.1. Le défi de la prévention 143
   3.2. Le défi du traitement 145

3.3. Le défi de l'accès aux soins dans le monde en développement 148
3.4. Le défi de la recherche 150
4. Le sida et la place de la santé dans le développement 151

CHAPITRE 8 L'homme en cause 153

SOUS-CHAPITRE 8.1 Les infections nosocomiales 155
1. Les infections nosocomiales acquises en milieu hospitalier 157
2. Forces et faiblesses du système de surveillance et de maîtrise des infections nosocomiales 161
2.1. Forces 161
2.2. Faiblesses 162

SOUS-CHAPITRE 8.2 Les maladies infectieuses d'origine alimentaire en France et dans les pays industrialisés 171
1. État des lieux 172
1.1. Les maladies infectieuses d'origine alimentaire 172
1.2. Les chaînes de causalité et leurs évolutions 174
1.3. La maîtrise des dangers microbiens 178
1.4. Les risques sanitaires 182
2. Les défis 183
2.1. L'appréciation (ou évaluation scientifique) des risques microbiologiques 183
2.2. La gestion des risques 185
2.3. La diversité et l'évolution du monde microbien 186
2.4. La variabilité d'un point à un autre de l'environnement des micro-organismes 187
2.5. La non-équivalence des systèmes d'épidémiosurveillance 187

SOUS-CHAPITRE 8.3 Maladies infectieuses et bioterrorisme 191
1. Perception du bioterrorisme 192
2. Les agents de la menace terroriste 195
3. La surveillance épidémiologique globale, une approche adaptée à la prévention du bioterrorisme 197
4. Les outils de la détection et du diagnostic précoce 199
5. Les approches prophylactiques et thérapeutiques 202

SOUS-CHAPITRE 8.4 Les maladies à prions 211
1. Généralités sur les prions 211
1.1. La découverte des prions 211
1.2. La situation des maladies à prions chez l'homme 212
1.3. La situation des maladies à prions chez les animaux 214
1.4. Conséquences sur la santé publique des maladies à prions et aspect économique 216
2. État de l'art en recherche 217
2.1. Caractérisation de l'agent infectieux et de sa transmission . . . 217
2.2. Diagnostic et thérapeutique des maladies à prions 218
2.3. Prions et protéinopathies 219
2.4. Les phénomènes prions comme un nouveau type de contrôle épigénétique 219
3. Situation de la recherche sur les prions en France 220
3.1. Historique succinct de la recherche sur les prions en France . . . 220
3.2. Les politiques de recherche des différentes institutions face aux prions 221
3.3. Programmes européens et recherche sur les prions en France . . 222
4. Analyse critique et considérations stratégiques 223

PARTIE II La réponse au défi : un effort sans précédent et coordonné de recherche, d'enseignement et d'actions en santé publique 227

CHAPITRE 9 La recherche fondamentale 229

SOUS-CHAPITRE 9.1 Les défis de la microbiologie fondamentale : connaissance du monde microbien, génomique, physiologie-métabolisme, parois 231

SOUS-CHAPITRE 9.2 Les mécanismes moléculaires et cellulaires des infections 239
1. Mécanismes moléculaires des infections bactériennes 240
1.1. État de l'art 240
1.2. Situation en France : forces et faiblesses 242
1.3. Les grands défis et enjeux pour le futur 243

2. Mécanismes moléculaires des infections virales 245
2.1. État de l'art 245
2.2. Situation en France : forces et faiblesses 246
2.3. Les grands défis et enjeux pour le futur 247
3. Mécanismes moléculaires des infections parasitaires 249
3.1. État de l'art 249
3.2. Situation en France : forces et faiblesses 250
3.3. Les grands défis et enjeux pour le futur 250

SOUS-CHAPITRE 9.3 Immunité anti-infectieuse innée et spécifique — Immunogénétique 257

1. État de l'art 257
1.1. Immunité innée et adaptative anti-infectieuse : généralités 257
1.2. Immunité adaptative 259
1.3. Dialogue entre effecteurs de l'immunité innée et adaptative . . . 261
2. Efficacité du contrôle immunitaire des infections 262
2.1. Paramètres requis pour l'induction d'une protection immune efficace 262
2.2. Défaut de contrôle immunitaire des infections 263
3. Recherches en immunité anti-infectieuse menées en France : forces et faiblesses 264
3.1. Immunité innée : effecteurs cellulaires et récepteurs innés 264
4. Cellules dendritiques — dialogue entre immunité innée et adaptative 265
5. Cellules lymphoïdes 266
5.1. Cellules NK et lymphocytes T non conventionnels 266
5.2. Lymphocytes T conventionnels 267
6. Immunogénétique des maladies infectieuses 268
7. Immunité anti-infectieuse vétérinaire 269

SOUS-CHAPITRE 9.4 Infections, cancers et maladies de l'immunité 277

1. Infections et cancers 278
1.1. État des connaissances 278
1.2. Perspectives dans les domaines de la prévention et du traitement 287
1.3. Les cancers associés à une infection en France 288
2. Infections et maladies de l'immunité 292
2.1. Auto-immunité et infections 292

2.2. L'effet protecteur paradoxal des infections sur les maladies de l'immunité (allergies, maladies auto-immunes et lymphomes) 293
2.3. La recherche française dans le domaine 295

SOUS-CHAPITRE 9.5 Vers une meilleure connaissance des vecteurs et de leur contrôle 299

1. État de l'art 300
   1.1. Systématique et phylogénie 302
   1.2. La biologie des populations de vecteurs 303
   1.3. La lutte antivectorielle 305
2. Situation en France : forces et faiblesses 306
3. Les grands enjeux et défis pour le futur 308
   3.1. Comprendre ce qu'est un vecteur 308
   3.2. Évaluer et prédire les risques de transmission vectorielle 309
   3.3. Améliorer les méthodes de lutte actuelles et développer de nouvelles approches 310

SOUS-CHAPITRE 9.6 Vers de nouveaux antibiotiques 315

1. Détection 316
   1.1. Voies exploratoires pour la recherche de nouveaux antibiotiques 316
   1.2. Objectifs de cette recherche 317
2. La recherche de demain 323
   2.1. Les cibles bactériennes 324
   2.2. Méthodes de recherche 324
   2.3. Quelles molécules 325
3. État d'avancement de la recherche 326
   3.1. La paroi bactérienne 326
   3.2. Ribosomes 327
   3.3. ADN 329
   3.4. Métabolisme 330
   3.5. Virulence 331

SOUS-CHAPITRE 9.7 Nouvelles approches vaccinales : quels défis ? 343

1. Introduction 343
2. Vaccination du jeune enfant : priorités de recherche 344
   2.1. Maladies cibles 344
   2.2. Période néonatale 345
   2.3. Période post-néonatale 345

3. Vaccination de l'adolescent et de l'adulte : où en est-on ? 348
3.1. Les grandes cibles prioritaires 348
3.2. Maladies émergentes 351
3.3. Prévention de cancers associés à des infections 351
4. Nécessité de vaccins mieux adaptés à l'état immunologique de l'individu vacciné 352
4.1. Vaccination dans le très jeune âge 352
4.2. Vaccination chez les personnes très âgées 353

CHAPITRE 10 L'enseignement 357

SOUS-CHAPITRE 10.1 L'enseignement à l'Université et à l'Institut Pasteur 359
1. Enseignement des maladies infectieuses 360
1.1. Enseignement des maladies infectieuses aux étudiants en médecine 360
1.2. Enseignement des maladies infectieuses aux étudiants scientifiques 361
1.3. Enseignement des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur 362
2. Enseignement de l'immunologie 363

SOUS-CHAPITRE 10.2 L'enseignement dans les écoles vétérinaires 365
1. État de l'art dans le domaine 365
2. Situation en France : forces et faiblesses 366
3. Les grands défis et enjeux pour le futur 367
4. Recommandations 368

Recommandations 371

Recommendations 375

Groupe de lecture critique 379

Composition du Groupe de lecture critique 381

Commentaires de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) **385**

Commentaire du Cirad (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le developpement) **389**

Contribution de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins **397**

Commentaire de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) **403**

Contribution de l'Inra, de l'Inserm et de l'Institut Pasteur **415**

Présentation à l'Académie des sciences, par Bernard Malissen **425**

Intervention de Maurice Tubiana, membre de l'Académie des Sciences **437**

INTRODUCTION

Les maladies infectieuses, mieux comprendre pour mieux maîtriser

PHILIPPE SANSONETTI ET GÉRARD ORTH

Le temps n'est pas éloigné où l'on pensait que les maladies infectieuses seraient maîtrisées grâce à la généralisation des mesures d'hygiène et à l'utilisation des antibiotiques et des vaccins. Les progrès scientifiques et technologiques laissaient même croire à une possible éradication, celle de la variole à la fin des années 1970 par la vaccination généralisée en ayant été le symbole. Cet espoir a malheureusement été déçu. On assiste à une résurgence des maladies infectieuses et des parasitoses et à l'émergence régulière de nouveaux agents infectieux (Geddes, 2005). Les faits sont éloquents : permanence de l'endémie dans les pays en voie de développement et son corollaire, risque de pathologies d'importation dû à l'explosion des voyages intercontinentaux et à la globalisation du commerce, résistance des microbes aux antibiotiques, sida et hépatites B et C devenus endémiques, infections d'origine alimentaire, infections acquises en milieu hospitalier, menace de catastrophes économiques dues à la résurgence d'épizooties, risque croissant de transmission à l'homme de zoonoses, risque plausible du bioterrorisme, impact du réchauffement global de la planète sur les agents infectieux, leurs réservoirs et leurs vecteurs. Mieux vaut donc sonner l'alarme, reconnaître la part de responsabilité de l'homme dans cette situation et, surtout, se convaincre de ce qu'il y aura toujours des maladies infectieuses. Car les bactéries, virus, champignons et parasites sont ubiquitaires ; ils nous dépassent largement en nombre, en plasticité génomique et leur adaptation est rapide. De plus, nous connaissons encore mal leur « terrain », c'est-à-dire, nous et les animaux qui nous entourent, dont le patrimoine génétique détermine la sensibilité ou la résistance à ces agents.

La notion d'émergence domine largement le concept de recrudescence des maladies infectieuses (Desenclos et De Valk, 2005). L'émergence est *a priori* un événement imprévisible et nécessite un état de préparation permettant de le gérer collectivement. La recherche fondamentale est garante de l'acquisition d'un socle de connaissances dont la qualité et la diversité doit largement assurer cet état de préparation. Les maladies infectieuses offrent à la recherche fondamentale d'excellents paradigmes d'approches intégrées et transdisciplinaires pour l'étude de processus biologiques complexes. Seule la recherche fondamentale est capable de générer l'innovation dans les domaines de l'épidémiologie, du diagnostic, de la thérapeutique et de la vaccination. Au cours des dix dernières années ont été élaborés les outils diagnostiques qui ont pratiquement éliminé le risque de contamination transfusionnelle ; dans le sillage du sida et des hépatites, le champ de la recherche d'agents antiviraux s'est élargi ; de nouveaux vaccins efficaces contre les méningites, les infections respiratoires et entériques ont été développés. La génomique nous ouvre la voie de progrès soutenus dans ce domaine (Rappuoli, 2004). C'est la recherche qui permettra de réduire la marge d'incertitude qui existe dans l'appréciation du risque infectieux et sur laquelle se fonde l'application du principe de précaution. Enfin, l'épidémiologie, objet d'un récent rapport RST (Académie des sciences, 2006-b), a fait des progrès majeurs en matière de procédures de veille, de recueil de données, de

synthèse et de modélisation, d'alerte et, même, d'anticipation. Le contrôle du syndrome respiratoire aigü sévère (Sras), obtenu en cinq mois, constitue une victoire de la recherche et de la santé publique qui a sans doute sauvé la planète d'une catastrophe. Sachons donc tirer les leçons de nos échecs mais aussi de nos succès.

1 Les maladies infectieuses : une menace globale pour la santé publique

Avec une mortalité de près de 15 millions chaque année, les maladies infectieuses et parasitaires sont responsables de 26,3 % des décès causés par l'ensemble des maladies et des traumas survenant sur la planète (OMS, 2002-a). Les principaux types d'infections responsables de décès sont les infections respiratoires aiguës (3,9 millions par an), le sida (2,9 millions par an), les maladies diarrhéiques (2 millions par an), la tuberculose (1,6 million par an) et le paludisme (1,1 million par an). La rougeole cause encore 745 000 décès en dépit de l'existence d'un vaccin efficace, bien toléré et abordable. Plus de 90 % des maladies infectieuses humaines surviennent dans les pays en voie de développement, particulièrement chez les enfants, dans les régions les plus déshéritées, où l'hygiène générale et individuelle est insuffisante et où les politiques de prévention sont inexistantes, inadaptées ou insuffisamment financées. Cependant, le développement industriel génère aussi dans nos sociétés de nouvelles conditions d'émergence infectieuse, comme les infections alimentaires par des agents prenant avantage de la chaîne du froid ou de l'industrialisation de la chaîne alimentaire, les infections nosocomiales survenant dans un environnement hospitalier de plus en plus complexe, alors que la multirésistance va croissant, les infections opportunistes chez les patients immuno-compromis et les infections des voyageurs, qu'illustrent les 7 000 cas annuels de paludisme observés en France. Bien que de moindre prévalence dans les pays industrialisés, les maladies infectieuses y sont encore responsables d'une mortalité non négligeable. En France par exemple, toutes causes confondues, 66 000 décès annuels peuvent être attribués à des maladies infectieuses, soit 12 % de la totalité des décès (Péquignot *et al.*, 2002).

Sur cette toile de fond se superposent l'émergence et la réémergence. Il peut s'agir de maladies infectieuses classiques mais réapparaissant sous une forme différente ou gagnant des régions géographiques nouvelles, souvent plus sévères, du fait de la multirésistance de l'agent infectieux, comme dans le cas de la tuberculose. Il peut aussi s'agir de maladies réellement nouvelles, d'étiologie auparavant inconnue, qui explosent du fait de conditions socio-économiques, écologiques et climatiques changeantes. Une série d'exemples récents illustre le rôle que joue dans l'émergence la transmission d'infections animales à l'homme

suite au franchissement de la barrière d'espèces : grippe aviaire, Sras, nouveau variant de la maladie de Creutzfeld-Jacob, virus Nipah de la chauve-souris agent d'une pneumonie mortelle chez le porc et d'une encéphalite mortelle chez l'homme en Malaisie. S'y ajoutent des virus ayant émergé précédemment, le virus Ebola, le virus Marburg et le VIH. Quid par ailleurs du risque de transmission de micro-organismes latents, en particulier porcins, si les xénotransplantations devaient se développer ? La menace de l'émergence d'une épidémie planétaire est une réalité. Le XX^e^ siècle a vu la grippe espagnole tuer plus de 30 millions d'individus en quelques mois de 1918 à 1919, causant d'avantage de pertes que le conflit mondial qui tout juste s'achevait. La pandémie de sida a causé plus de 20 millions de décès depuis 1980.

N'oublions pas, enfin, qu'un pourcentage important de cancers (de 15 à 20 %) est causé par un agent infectieux, viral ou bactérien, représentant chaque année au moins 1,7 million de nouveaux cas et plus d'un million de décès. Les cancers du foie, du col utérin et de l'estomac pourraient être quasi éradiqués par la mise au point ou l'utilisation (lorsque disponibles) de vaccins, respectivement contre les virus des hépatites B (vaccin disponible) et C, certains papillomavirus (vaccin bientôt disponible) et *Helicobacter pylori.* Il est par ailleurs probable que des infections sont directement ou indirectement impliquées dans l'étiologie de maladies touchant une large fraction de la population du globe, telles que l'athérosclérose, le diabète, l'allergie.

Décès et morbidité liés aux maladies infectieuses et parasitaires humaines ont un coût économique et social considérable et un effet sur la croissance qui peuvent être évalués globalement en incorporant les coûts directs imputables aux soins médicaux et les coûts indirects imputables à la réduction d'années d'espérance de vie et de productivité due à des morts prématurées ou à des complications chroniques. Ce poids porte essentiellement sur les populations les plus défavorisées de la planète. Grâce à l'index Daly (Disability adjusted life years) qui intègre le nombre annuel de vies perdues à cause d'une maladie donnée, multiplié par un coefficient de ressources par individu, on peut calculer les pertes économiques subies. Avec un Daly de 30 %, les maladies infectieuses représentent la fraction la plus élevée du poids socio-économique total des maladies, largement devant les maladies neuropsychiatriques (12,9 %), la traumatologie (12,2 %), la pathologie maternelle périnatale (11 %), les maladies cardio-vasculaires (9,9 %) et le cancer (5,1 %). Les simulations montrent, particulièrement dans le cas de la tuberculose, du sida et du paludisme, que la prévention et le contrôle des maladies infectieuses dans les régions endémiques est une approche socio-économiquement rentable. La maîtrise des maladies infectieuses est par ailleurs un élément d'accélération de la transition démographique.

Nous devons enfin mentionner les coûts économiques exorbitants qu'ont fait peser récemment sur les économies européennes les abattages massifs de bétail

et les mesures d'embargo afin de prévenir l'extension de maladies animales comme l'encéphalopathie spongiforme bovine et la fièvre aphteuse dont les récentes épidémies ont coûté, respectivement, 6 et 10 milliards d'euros à la Grande-Bretagne. Citons aussi l'abattage de plus de 100 millions de volailles lors de l'épizootie de grippe aviaire ayant sévi, en 2003, dans certains pays du Sud-Est asiatique. Et, bien qu'elles n'entrent pas dans le cadre de ce rapport, n'oublions pas les pertes économiques considérables qu'infligent les maladies végétales d'origine infectieuse.

Deux rapports princeps récemment publiés par l'OMS et l'OCDE (OMS, 2002-b ; OCDE, 2002) analysent l'impact des maladies infectieuses sur le développement et font un bilan en demi-teinte des efforts consentis pour développer des outils de diagnostic, de traitement et de prévention. Il y apparaît clairement que les difficultés pour développer des vaccins contre les principales pandémies (sida, paludisme, tuberculose, infections respiratoires aiguës et maladies diarrhéiques) sont certes dues à des obstacles techniques et scientifiques, mais aussi aux conditions économiques et à des volontés nationales et internationales insuffisantes. La recherche industrielle dans le domaine des nouveaux antibiotiques et des vaccins a décru de façon inquiétante. Seules cinq compagnies produisent 90 % des vaccins et le nombre de compagnies impliquées dans le développement d'antibiotiques diminue dangereusement. En 2003, 43 nouveaux médicaments ont été certifiés par la FDA aux États-Unis. Parmi ceux-ci, on comptait seulement quatre nouveaux agents anti-infectieux et un vaccin.

Cette crise exige que le monde industriel et le monde académique joignent leurs forces pour identifier de nouvelles cibles et les molécules innovantes correspondantes. Il existe par ailleurs un fort courant, initié par des fondations privées (Fondation Bill et Melinda Gates, Rotary Club) et relayé et amplifié par des institutions publiques nationales et internationales (NIH, Union européenne, Unicef, OMS), visant, lorsqu'un médicament ou un vaccin sont disponibles, à fournir les fonds nécessaires à leur utilisation dans les régions endémiques. Ces mécanismes représentent un nouveau modèle qui peut créer de fortes incitations. Il en est ainsi de la campagne, en cours, d'éradication de la poliomyélite et de la campagne à venir d'éradication de la rougeole, ainsi que des initiatives comme Global Alliance for Vaccine Initiative (Gavi), Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, le Global Public Health Intelligence Network et le Global HIV Vaccine Enterprise. Il semble que ce type de modèles puisse aussi s'appliquer à la recherche et au développement de nouveaux outils diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques. Ici encore une note d'espoir, d'autant que les pays économiquement émergents les plus scientifiquement avancés s'impliquent de façon croissante dans le développement et la production de trousses de diagnostic, de molécules anti-infectieuses (éventuellement génériques) et de vaccins.

2 Les maladies infectieuses : une perspective franco-européenne

Deux paramètres dominent, vieillissement et globalisation des échanges. En 2025, le pourcentage de la population âgée de plus de 65 ans sera compris entre 20 et 25 % en France, Allemagne, Grande-Bretagne, Espagne et Italie. Le vieillissement de la population européenne accroît le risque d'infections car les personnes âgées y sont plus sensibles du fait du vieillissement de leur système immunitaire, de la comorbidité croissante et d'une plus grande exposition à des manœuvres invasives. Par ailleurs, chaque année, plusieurs millions de personnes voyagent par avion, dont un fort pourcentage vers des régions où les maladies infectieuses sont endémiques. D'autre part, des populations émigrent de plus en plus vers l'Europe à partir de ces régions. Deux rapports récents reprennent sous un angle européen la problématique des maladies infectieuses, en particulier la surveillance et la recherche fondamentale et clinique (EASAC, 2005 ; EMRC, 2005). Ils insistent sur la nécessité absolue d'une coordination croissante des efforts aux niveaux nationaux et transnationaux. En fait, des données fiables sur le poids en santé publique et le coût économique des maladies infectieuses font défaut en Europe.

L'Union européenne, au-delà de ses organismes nationaux comme, en France, l'Institut national de veille sanitaire (InVs), les centres nationaux de référence (CNR), l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), doit se doter d'outils globaux de surveillance et de maîtrise. C'est dans cet esprit qu'a récemment été créée une agence de coordination de la sécurité sanitaire européenne, le European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), situé à Stockholm. Les moyens mis à disposition restent faibles (27 millions d'euros annuels à ce stade, soit un budget 240 fois inférieur à celui des CDC des États-Unis). Il est clair que la pérennisation de cette structure nécessitera des investissements accrus mais qu'elle devra aussi être soutenue par une forte composante de recherche et de compétence en microbiologie clinique. Les forces de cette recherche tiennent à un enracinement dans une tradition d'excellence illustrée par Louis Pasteur, Robert Koch et Alexander Fleming. L'Europe bénéficie de forts pôles de recherche en microbiologie et d'une forte tradition en parasitologie et en maladies infectieuses. En France, outre Paris et l'Institut Pasteur, plusieurs pôles régionaux (Marseille et Luminy, Montpellier, Toulouse, Lille, Lyon, Strasbourg) contribuent à développer une recherche dans le cadre des grands organismes (Inserm, CNRS, Inra, IRD, Cirad). L'Afssa évolue vers une approche scientifique de la sécurité microbiologique des aliments. Il existe par ailleurs, en France comme en Europe, des experts de haut niveau en microbiologie clinique et maladies infectieuses, très bien organisés en réseaux et sociétés, qui permettent la réalisation d'essais cliniques de qualité.

Les faiblesses sont cependant importantes et préoccupantes : déficit en financement tant public que privé ; manque de vision à long terme permettant l'établissement de programmes pertinents de soutien, d'impact régulièrement évalué ; fragmentation des programmes existants par sous-discipline et par pays ; insuffisante intégration entre recherche fondamentale et appliquée ; manque d'expertise dans certains domaines ; insuffisance et retard de développement des plates-formes technologiques ; insuffisante mobilité des scientifiques et des médecins ; compétences trop souvent dispersées et non partagées ; manque global de visibilité et d'attractivité de la discipline ; transfert trop lent des avancées fondamentales vers la médecine, particulièrement dans le domaine des agents anti-infectieux et des vaccins. Malheureusement, un fossé inquiétant se creuse entre l'Europe et l'Amérique du Nord où les budgets dédiés à la recherche en microbiologie et en maladies infectieuses, humaines et animales, ont été augmentés de manière astronomique. Le National Institute of Allergy and Infectious Diseases a dépensé, en 2003, 1,6 milliard d'euros pour la bio-défense, 1,2 milliard d'euros pour la recherche sur le VIH et 750 millions d'euros pour l'ensemble des autres maladies infectieuses. Ces investissements massifs donnent par ailleurs au citoyen la perception de l'importance vitale du problème.

3 | La recherche en microbiologie et maladies infectieuses : bilans et défis

La biologie moléculaire est largement née de l'étude des bactéries, des bactériophages et des virus animaux et humains. Les techniques moléculaires ont révolutionné la microbiologie dans nombre de ses aspects comme la taxonomie et la phylogénie, établissant ainsi les bases d'une meilleure connaissance du monde microbien et offrant d'indispensables outils pour le diagnostic microbiologique et l'épidémiologie moléculaire. Ces approches ont aussi permis de mieux comprendre les bases moléculaires de la virulence, le mode d'action des agents anti-infectieux et les mécanismes de résistance à ces agents. Combinées à la biologie cellulaire et à l'immunologie, elles permettent de déchiffrer avec précision les mécanismes des infections et de définir les bases des réponses immunitaires de l'hôte, innées et spécifiques. Enfin, la connaissance des génomes de la plupart des organismes pathogènes, des virus aux parasites, offre l'espoir du développement de nouveaux agents anti-infectieux et de nouveaux vaccins. Loin de prétendre à l'exhaustivité, il semble que les efforts de recherche à entamer pourraient s'inscrire dans huit grands axes, largement intriqués, représentant des problématiques dominantes et, donc, autant de défis.

3.1 Surveillance des maladies infectieuses et anticipation du risque infectieux

Sans dupliquer les éléments développés dans les chapitres concernant les maladies infectieuses du rapport RST sur l'épidémiologie (Académie des sciences, 2006-b), il faut cependant insister sur le fait que les efforts majeurs de recherche fondamentale et appliquée qui font l'objet de ce rapport ne prendront leur sens que s'ils viennent en appui d'une politique volontariste de surveillance des maladies infectieuses. Nos institutions nationales ont été mises en place par la loi de sécurité sanitaire du 1er juillet 1998. Leurs actions nécessitent une mise en cohérence croissante et une intégration dans un réseau européen et international de surveillance et d'alerte. La France a des atouts indiscutables dans ce domaine. Elle a, par exemple, été pionnière dans la mise en place de réseaux sentinelles de veille aux maladies infectieuses humaines. Le réseau Flunet de surveillance de la grippe est généralement pris comme exemple d'intégration des outils microbiologiques, mathématiques, informatiques et de téléinformation. Cependant, il a fallu attendre 2005 pour connaître la prévalence des infections par les virus des hépatites B et C en France. Et il faut souligner, par ailleurs, la faiblesse actuelle du réseau d'animaux sentinelles et la nécessité de conforter le réseau national d'épidémiosurveillance vétérinaire (Cner, 2003).

Deux domaines d'efforts prioritaires se dégagent. Le premier doit viser à développer, entre autres, des outils de détection et d'information rapide et globale sur la survenue d'événements infectieux dépassant le « bruit de fond » habituel et des outils d'anticipation sur la dynamique de développement de ces événements. Les outils sont généralement disponibles dans divers domaines : sciences humaines et sociales (Heymann, 2005), informatique, méthodes de recueil, de stockage, de traitement et d'échange des données. C'est surtout vers leur intégration et leur optimisation que nos efforts doivent s'orienter. L'épisode du Sras a souligné la nécessité vitale de développer des algorithmes de modélisation du développement d'épidémies qui vont prendre une place croissante dans les processus décisionnels en cas d'alerte. N'oublions pas, enfin, que les informations de base reposeront le plus souvent sur le diagnostic microbiologique, d'où la nécessité, soulignée ci-dessous, de renouveler nos efforts de recherche fondamentale et appliquée à l'analyse et à la reconnaissance de la diversité et de la biologie du monde microbien.

Le second domaine est essentiellement organisationnel. Il vise à renforcer et mieux intégrer nos systèmes de veille, d'alerte et d'intervention, tant en médecine humaine que vétérinaire, y incluant la surveillance des vecteurs et des réservoirs. Ceci doit se faire en étroite coordination avec les organismes homologues européens, en particulier le nouveau CDC Européen, et doit s'intégrer dans les grands réseaux de veille et d'information qui se mettent en place, sous

les auspices d'organismes internationaux : l'OMS, l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale) et le département des Maladies infectieuses de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Beaucoup de chemin reste à faire, en particulier au niveau européen, pour mettre en place la standardisation des techniques et des méthodes. En résumé, il convient de mettre en place, de développer et d'optimiser en permanence un ensemble performant intégrant trois domaines principaux : surveillance globale — mesures de santé publique — recherche (Ridley, 2004 ; Heymann, 2004 ; Connolly *et al.*, 2004).

3.2 Microbiologie fondamentale et développement des outils de la lutte contre les maladies infectieuses

L'industrie du médicament anti-infectieux ne va pas bien. Elle est en cela emblématique d'une situation plus générale de l'industrie vis-à-vis des maladies infectieuses. Le développement des anti-infectieux est devenu un marché peu attractif car ces médicaments nécessitent d'énormes financements pour leur développement (jusqu'à 650 millions d'euros). De plus, le vieillissement de la population occidentale a causé un glissement des priorités de l'industrie pharmaceutique vers des molécules dédiées au traitement de pathologies chroniques. Ces maladies, comme l'hypertension artérielle, les polyarthrites, le diabète ou l'hypercholestérolémie, requièrent, en effet, des traitements prolongés alors qu'en raison de leur caractère habituellement aigu, les maladies infectieuses nécessitent des cures de courte durée. L'index NPV (*Net Present Value*) est utilisé pour prédire l'intérêt d'investir dans un produit. À titre d'exemple, si le NPV d'un médicament est de 1 150 pour la polyarthrite et de 720 pour une maladie neurodégénérative, il n'est que de 35 pour un nouvel agent antibactérien ! Paradoxalement, la légitime pression mise sur la communauté médicale, afin de ne pas utiliser en premier choix les nouveaux antibiotiques pour contrôler la survenue de résistances, ajoute à la faible attractivité de ces molécules pour l'industrie pharmaceutique.

Seule une forte recherche d'amont peut garantir une connaissance approfondie des agents infectieux qui constituera les bases indispensables à leur maîtrise. La connaissance approfondie des agents infectieux et de leurs génomes, de leur phylogénie, leur diversité et leur physiologie en est une condition *sine qua non*. Elle fournira les outils du progrès : nouvelles méthodes d'identification de virus émergents, de culture, en particulier celle de micro-organismes à croissante lente, d'isolement et de diagnostic, de production des antigènes nécessaires à la mise au point de méthodes d'immunodiagnostic et de vaccins et d'identification de cibles métaboliques pertinentes pour le développement de nouveaux anti-infectieux. Ceci suppose un recentrage des programmes de recherche sur la génomique comparative, la génomique fonctionnelle et structurale, l'étude des

mécanismes de réplication, de division, de transcription/traduction, de sécrétion, d'assemblage des composants de surface. Un effort renouvelé est indispensable concernant l'étude et l'enseignement de la physiologie et du métabolisme des micro-organismes, procaryotes et eucaryotes, qui offrent d'incomparables modèles de biologie intégrée.

3.3 Taxonomie moléculaire et diagnostic

Les progrès en microbiologie fondamentale représentent la base des travaux sur la taxonomie et le diagnostic, eux-mêmes indispensables pour développer les outils de la veille microbiologique. L'étude de l'évolution des microbes, le diagnostic et l'épidémiologie des maladies infectieuses ont considérablement progressé grâce au développement d'outils moléculaires de plus en plus performants. L'analyse comparative des génomes microbiens a entraîné une révolution dans la compréhension de la génétique des populations microbiennes et de l'évolution des génomes. Contrairement à l'hétérogénéité des virus à ARN qui a conduit à la notion de quasi-espèces, la majorité des espèces bactériennes pathogènes pour l'homme présente une structure relativement clonale. L'importance du transfert horizontal de gènes dans l'évolution du monde bactérien est reconnue, même chez des organismes clonaux.

La PCR, l'analyse des séquences génomiques et les capacités croissantes d'analyse informatique ont facilité l'accès des laboratoires hospitaliers et de santé publique à des méthodes performantes de diagnostic et de génotypage. Le typage moléculaire permet de tester très précisément les hypothèses de transmission au cours des épidémies, en particulier hospitalières, et procure ainsi des moyens efficaces et rationnels d'intervention. Il peut être un élément de la prévention, comme le montre la place des tests de détection des papillomavirus dans le dépistage des femmes à risque de développer un cancer du col de l'utérus. Le génotypage peut s'appliquer efficacement à l'échelle intercontinentale dans des situations d'émergence comme, récemment, le Sras ou la grippe aviaire. Ce rodage n'aura pas été inutile quand la planète devra faire face à une nouvelle épidémie.

Un certain nombre de voies sont à encourager qui intègrent l'étude du polymorphisme génomique des micro-organismes, leur degré de virulence, leur résistance et leur succès en termes de colonisation de niches écologiques et de dissémination. Des méthodes de génotypage basées sur le séquençage rapide, permettant une alerte quasi immédiate en cas de d'évidence de dissémination d'un clone bactérien hypervirulent, multirésistant, ou d'un virus émergent doivent être développées. Ceci nécessite le développement de méthodes de haut débit automatisées et d'outils post-génomiques performants (puces, méthodes

soustractives) afin d'améliorer les capacités d'identification d'un nouveau pathogène, en particulier viral ou bactérien, en condition épidémique. L'objectif est aussi de découvrir des agents inconnus responsables de maladies aiguës ou chroniques, surtout inflammatoires ou cancéreuses, comme cela fut le cas pour la découverte des virus de l'hépatite C et du virus du sarcome de Kaposi. Enfin, des efforts sont indispensables pour développer et faciliter l'utilisation de tests diagnostiques de haute performance, utilisables au lit du patient, au cours des études de terrain ou dans la surveillance systématique de maladies. Ce type de tests, reposant sur des technologies émergentes comme les nanotechnologies, permettrait d'améliorer la qualité des soins, la rapidité de l'isolement des patients infectés et la mise en route d'un traitement adapté. Veillons néanmoins à ne pas perdre notre connaissance de la microbiologie traditionnelle et de ses méthodes.

3.4 Pathogénie des infections et réponses de l'hôte

Ces vingt-cinq dernières années, l'étude des maladies infectieuses a subi des changements spectaculaires (Sansonetti, 2001). Faisant suite à la description, durant le siècle écoulé, des principaux agents pathogènes et, pour une grande part, à celle de leurs toxines et facteurs de virulence, l'introduction de la génétique et de la biologie moléculaire a amené une première révolution. Elle a permis l'identification des effecteurs de pathogénicité et la démonstration de leur rôle dans des modèles animaux ou cellulaires d'infection. Une seconde révolution s'est tout naturellement ensuivie, née de l'établissement d'une interface entre microbiologie et biologie cellulaire, menant à l'analyse fine de l'interaction entre les effecteurs microbiens et leurs cibles cellulaires, donc au déchiffrage des processus de signalisation causés par ces interactions. L'étude des virus et des toxines a ouvert la voie à ce type d'études. La biologie structurale a permis d'amener l'analyse de ces interactions à un niveau de résolution supérieur. Une troisième phase est en cours, celle de l'approche intégrative des processus infectieux. Elle a été encouragée par la révolution génomique et un ensemble de technologies d'analyse globale qui en a découlé, comme la transcriptomique, la protéomique et les méthodologies d'imagerie adaptées au petit animal de laboratoire.

Des efforts sont indispensables pour développer l'étude des mécanismes des infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires et celle des réponses immunitaires de l'hôte infecté, par une approche multidisciplinaire et intégrée, visant à dégager des principes généraux. Rappelons que l'immunologie est née, à la fin du XIX^{e} siècle, de l'étude des microbes pathogènes et que dès cette époque s'est imposée la notion de terrain qu'illustrent les variations interindividuelles de sensibilité aux maladies infectieuses. En conséquence, l'intrication

étroite de la microbiologie, de l'immunologie et de la génétique est une condition de la compréhension et de la maîtrise des maladies infectieuses et parasitaires. Il faut aussi encourager l'intégration de la microbiologie avec les autres sciences fondamentales, comme la biologie cellulaire, d'autant plus importante pour l'étude des virus que ces agents infectent en général des cellules spécialisées, la physiologie, la biologie du développement, la biologie structurale et des disciplines cousines, comme les neurosciences et la cancérologie. Dans cet esprit, des efforts sont indispensables pour modéliser des étapes clés des processus infectieux comme le passage des grandes barrières de l'organisme. Il est tout aussi indispensable de comprendre les mécanismes homéostatiques permettant le développement et la tolérance des flores commensales au sein d'écosystèmes aussi surveillés que la peau, la cavité naso-pharyngée et le tube digestif, portes d'entrée majeures des agents pathogènes (Hooper *et al.*, 2000). Dans des domaines comme celui de l'immunité innée, les modèles infectieux alternatifs, tels que *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* et le poisson zèbre, doivent continuer à être développés. De même, la souris doit être génétiquement adaptée afin de mimer des processus infectieux causés par des pathogènes spécifiques de l'homme. Cependant, il convient aussi de revisiter l'histoire naturelle des infections et des mécanismes de défense chez l'hôte naturel, qu'il s'agisse des maladies animales, pour lesquelles l'Inra s'est doté des moyens permettant d'expérimenter sur l'animal pertinent, ou de maladies humaines, pour lesquelles il n'existe souvent pas de modèles animaux. Un effort est aussi nécessaire concernant l'imagerie non invasive en temps réel des processus infectieux chez l'animal et l'homme infectés.

3.5 Franchissement de la barrière d'espèce

Les maladies émergentes représentent une menace pour la santé humaine et pour l'économie mondiale. La plupart ont pour origine la transmission à l'homme d'un agent infectieux, généralement un virus, infectant un animal. Leur émergence a nécessité un franchissement de la barrière d'espèce que constitue la spécificité, souvent étroite, que présentent les virus pour leur hôte naturel. Pour émerger dans la population humaine, un virus doit franchir plusieurs étapes : se fixer sur une cellule humaine, y pénétrer et s'y multiplier, infecter d'autre cellules, perturber la mise en place de la réponse immunitaire, quitter son hôte, et être capable de transmettre l'infection à un autre individu. Les nombreuses interactions influant sur la réplication et la transmission virale ne sont que très imparfaitement comprises. Il en est de même des changements moléculaires qui permettent à certains virus de surmonter les obstacles qui s'opposent au franchissement de la barrière d'espèce.

Il s'agit d'un domaine de recherche essentiel que les progrès méthodologique récents rendent accessible. L'une de ses composantes a déjà été évoquée : la

plasticité des virus, en particulier celle des virus à ARN, dont le virus grippal représente un paradigme. Par l'accumulation de mutations ponctuelles ou par des événements de recombinaison ou de réassortiment, cette plasticité engendre une diversité génétique qui peut conférer un avantage sélectif à des variants viraux. La taille réduite des génomes permet le séquençage de nombreux isolats et se prête à l'analyse de l'évolution des virus. La génétique inverse, l'analyse de l'interactome des protéines virales et celle du transcriptome et du protéome des cellules ou des tissus infectés sont autant d'approches qui permettent de progresser dans la compréhension des mécanisme de la spécificité d'espèce et, partant, de ceux du franchissement de la barrière d'espèces. La compréhension de ces mécanismes est l'un des éléments de l'anticipation de l'émergence.

Mais comment prédire l'émergence sans connaître les microbes infectant les animaux domestiques ou la faune sauvage ? Ceci suppose que des recherches soient consacrées à des agents potentiellement pathogènes pour l'homme mais qui ne représentent pas des priorités de santé publique. Et l'on ne saurait oublier que les bouleversements sociaux, économiques et écologiques qui ont accompagné l'évolution récente de nos sociétés jouent également un rôle majeur dans l'émergence de nouvelles maladies infectieuses et que ces maladies doivent aussi être un domaine de recherche pour les sciences sociales et humaines.

3.6 Résistance aux agents anti-infectieux

La France et l'Europe sont en première ligne face à la crise de la multirésistance aux antibiotiques et notre pays a rarement été un bon élève dans ce domaine. L'émergence alarmante et l'extension de la résistance chez les bactéries pathogènes les plus communes se développent sous la pression sélective de l'utilisation, souvent excessive, des antibiotiques, à la fois chez l'homme et chez l'animal. Ce phénomène répond à la sélection de mutations adaptatives, au transfert horizontal de déterminants génétiques portés par des plasmides ou des transposons, enfin à l'expansion clonale des souches ayant acquis la résistance. La dissémination d'espèces bactériennes multirésistantes comme *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, Entérocoques, Entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanni* et *Mycobacterium tuberculosis*, représente une grave menace et nombre d'études ont confirmé le plus mauvais pronostic d'infections causées par des bactéries résistantes. C'est en particulier le cas pour *M. tuberculosis* et les agents d'infections nosocomiales, comme les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline. Un exemple extrêmement préoccupant de cette situation est l'émergence récente, chez des patients hospitalisés, de souches de *S. aureus* ayant acquis, en plus de la résistance à la méthicilline, la résistance à la vancomycine par un transposon venant d'*Enterococcus*. L'augmentation globale de la résistance, telle qu'elle est actuellement observée chez *Helicobacter pylori*, le VIH et le virus grippal, et

l'augmentation de la résistance chez les champignons et levures qui ne bénéficient que de peu de médicaments anti-infectieux adaptés, ne font qu'accroître le niveau du défi. La résistance aux anti-infectieux a été placée au premier rang des préoccupations de la Commission européenne et de l'OMS[1].

La recherche devrait être en mesure d'apporter les connaissances fondamentales nécessaires au développement de réponses appropriées à l'émergence de la résistance, y compris le développement de nouveaux agents susceptibles de la contourner. On peut identifier un certain nombre de sujets prioritaires. Mieux comprendre les mécanismes de résistance, l'écologie et la dynamique de dissémination des micro-organismes résistants et des gènes de résistance, l'interaction entre phénotypes de résistance et de virulence, l'effet des facteurs environnementaux sur le développement et la persistance de la résistance. Encourager la recherche académique et la recherche industrielle à coopérer pour la conception et le développement de nouveaux anti-infectieux afin de traiter les pathogènes multirésistants. Dans ces domaines, les jeunes pousses de biotechnologie, souvent issues du secteur académique, jouent un rôle croissant, particulièrement pour la recherche de cibles pertinentes. Il faut promouvoir des études épidémiologiques intégrant les nouveaux outils moléculaires et la modélisation mathématique, afin de mieux comprendre, surveiller et prédire l'émergence des gènes de résistance et des clones résistants dans les populations humaine et animale ou dans les réservoirs environnementaux. Il faut développer des études visant à évaluer le poids économique et de santé publique attribuable aux infections par des pathogènes résistants en milieu hospitalier ou communautaire. Il faut mieux introduire les sciences humaines afin d'appréhender des aspects essentiels comme le comportement des médecins dans le processus de prescription, la demande du patient et la réponse aux règles de prescription édictées.

3.7 Une recherche sur les maladies infectieuses et parasitaires au service du développement

Les pays en voie de développement, particulièrement l'Afrique subsaharienne, payent le tribut le plus lourd aux maladies infectieuses et parasitaires. Toutes les avancées scientifiques précédemment évoquées auront des répercussions sur l'amélioration du contrôle des endémies et des épidémies dans les pays les plus démunis et tendront à en prévenir l'extension dans nos régions. S'y ajoutent la nécessité d'une formation scientifique, technologique et en santé publique, ainsi que la pérennisation des compétences. Des efforts importants ont

[1] Community Strategy Against Antimicrobial Resistance : http://europa.eu/int/comm/health/ph/others/antimicrob_resist/ ; and WHO Global Strategy for Containment of Antibiotic Resistance.

été faits récemment. Après l'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite sous l'égide de l'OMS, des efforts importants ont été récemment ciblés sur trois grandes maladies : sida, tuberculose et paludisme. Ces efforts, soutenus par les crédits européens du 6e Programme cadre, se sont accompagnés de la mise en place d'une plate-forme pour les essais cliniques. La France est très impliquée dans ces actions, particulièrement l'Institut Pasteur, l'Inserm, l'ANRS, l'IRD et le Cirad, pour ce qui concerne les volets de recherche et d'intervention sur le terrain. Cet effort doit être pérennisé en s'assurant si possible d'optimiser l'intégration de ces différents organismes. Il faut cependant être conscient que, quel que soit le poids en santé publique de ces trois maladies, particulièrement sur le continent africain, elles ne résument malheureusement pas les pathologies qui y prévalent et dont certaines réémergent, comme les infections respiratoires aiguës, les maladies diarrhéiques et les dysenteries, les méningites, les leishmanioses, la maladie du sommeil, les filarioses et la bilharziose. En Amérique du Sud, la maladie de Chagas est loin d'être contrôlée et tend même à s'étendre de nouveau dans certaines régions. Ces maladies marginalisées acquièrent de fait le statut de maladies négligées et, à de rares exceptions près, ne bénéficient pas des efforts qu'elles méritent en recherche fondamentale ou appliquée au développement d'outils diagnostiques, de thérapeutiques et de vaccins innovants et utilisables dans ce contexte. Il est urgent d'inverser ce courant dont les conséquences à long terme risquent d'être funestes. N'oublions pas, par exemple, qu'en Afrique les infections (trachome, oncocercose) sont la première cause de cécité.

Tout aussi importantes par leur impact sur la santé publique et sur l'économie dans les pays en voie de développement sont les maladies infectieuses et parasitaires animales. La morbidité et la mortalité du bétail et des volailles dans des économies rurales fragiles, comme la péripneumonie contagieuse bovine et les infections parasitaires en Afrique, ont des conséquences désastreuses pour l'alimentation humaine, sans parler du risque de transmission à l'homme, directement ou par l'intermédiaire de vecteurs. Par ailleurs, la métasurveillance microbiologique de la faune tend à devenir un élément important de la veille à l'émergence faisant suite à des passages de barrière d'espèce. Une fois de plus, on n'anticipe bien que sur ce que l'on connaît et comprend (Torres-Velez et Brown, 2004). La France a de nombreux atouts à faire valoir dans ce domaine avec le Réseau international des instituts Pasteur et les organismes de recherche chargés de la coopération scientifique et technique. N'oublions pas par ailleurs que l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale) est basée à Paris (King, 2004). Cet organisme et la FAO ont décidé de combiner leurs efforts afin d'établir un réseau global d'information sur les nouveaux virus susceptibles de sauts de barrière d'espèce de l'animal à l'homme. Il a fallu attendre la menace d'une pandémie due au virus de la grippe aviaire pour que soit mis en place très récemment un plan mondial de lutte contre la grippe, coordonné par l'OMS, la FAO, l'OIE et la Banque mondiale.

Un autre rapport de l'Académie des sciences intitulé « *Sciences et pays en développement (Afrique subsaharienne francophone)* » (RST N° 21), coordonné par le Pr. François Gros (Académie des sciences, 2006-a) fait le point sur les dispositifs scientifiques et médicobiologiques, avec une analyse détaillée de l'implication des organismes français. Ses recommandations sont particulièrement pertinentes en ce qui concerne des maladies infectieuses. Ainsi, par exemple, la recherche au service des pays en voie de développement doit être reconnue comme une priorité à part entière de la recherche française. Les organismes et initiatives doivent être coordonnés, y compris avec des organismes internationaux. Les liens entre Afrique francophone et anglophone doivent être renforcés. La France doit inciter une politique européenne plus active vis-à-vis des pays en développement.

3.8 Encouragement à la recherche clinique

La recherche clinique est un rouage essentiel du progrès dans la maîtrise des maladies infectieuses. Les lois de bioéthique en définissent clairement le cadre. Elle peut être de nature diagnostique, physiopathologique, thérapeutique ou vaccinale. Un certain nombre de progrès ne seront réalisables que dans le cadre d'une étroite collaboration entre la recherche fondamentale et la clinique. Ceci ne s'effectuera efficacement qu'à la condition qu'existent les structures, les personnels, les moyens, les compétences et la volonté pour l'effectuer. Dans le domaine des maladies infectieuses, à l'exception sans doute du sida et des hépatites qui ont bénéficié de la redéfinition des missions de l'ANRS vers la recherche clinique, la France souffre clairement d'un manque de moyens. La formation scientifique des médecins et des vétérinaires qui devraient assurer cette interface scientifique et médicale, est insuffisamment encouragée. Il semble indispensable de mettre en place des plans de carrières et les soutiens financiers qui en découlent pour que des médecins attirés par la recherche trouvent l'opportunité, dans le cadre de leur cursus, de préparer une thèse de science et d'établir ainsi leur réseau de collaborations avec des groupes de recherche qui leur permettront d'entreprendre ensuite une recherche clinique de qualité. De la même façon, des systèmes souples d'échange entre laboratoires et structures hospitalières sont à développer. Ceci existe déjà dans des disciplines comme la génétique humaine, l'hémato-cancérologie et la neurologie, mais reste peu développé en maladies infectieuses. L'insuffisance numérique des personnels médicaux et infirmiers des hôpitaux publics et la faible participation des structures médicales privées à la recherche ne facilitent pas actuellement ces développements indispensables. Peu de structures d'investigations cliniques sont dédiées en France aux maladies infectieuses et la création récente du Centre d'investigation clinique Cochin-Pasteur de vaccinologie peut être considérée comme l'exemple de ce qui doit se faire pour accélérer la transition recherche-applications.

La vaccinologie peut d'ailleurs être prise comme exemple de la problématique de la recherche clinique en maladies infectieuses. La recherche fondamentale génère de nombreux candidats vaccins et un criblage de ces candidats chez des volontaires est indispensable avant de passer aux phases de développement proprement dites. Ceci d'autant plus que font souvent défaut des modèles animaux pertinents permettant l'étude de la tolérance et de l'immunogénicité d'un vaccin candidat chez l'homme. La conséquence de cette situation est que l'évaluation clinique chez des volontaires, à un stade précoce du processus de développement, est quasiment devenue la règle. Sans cette possibilité, le candidat vaccin n'aura aucune chance de voir le jour. Ceci s'applique tout particulièrement aux vaccins contre les pathologies bactériennes, virales et parasitaires négligées du tiers-monde qui ne peuvent représenter un marché pour les compagnies pharmaceutiques. Ces étapes précoces sont aussi l'occasion de rechercher de nouveaux marqueurs d'infection et de développer de nouvelles méthodes d'analyse immunologique, incluant la recherche de corrélats de protection, ce qui renforce un environnement de recherche stimulant. Ces efforts devraient permettre de donner aux candidats vaccins ainsi sélectionnés une visibilité et une crédibilité facilitant leur passage aux étapes ultérieures de développement.

Les vaccins ne résument pas, de loin, la problématique. Dans le domaine du diagnostic, il semble important d'accroître la symbiose entre les services de microbiologie hospitaliers et la recherche, afin d'optimiser et de valider les outils moléculaires du diagnostic et du suivi de micro-organismes et de leurs facteurs de résistance, de modéliser au laboratoire afin de mieux comprendre et prévoir le comportement des micro-organismes dans l'environnement hospitalier, de mettre au point, sur la base d'études génomiques et physiologiques, de nouveaux milieux de culture et de nouveaux systèmes rapides d'identification. Le domaine de la recherche physiopathologique reste important car les modèles animaux ne reflètent que partiellement, voire faussement, les mécanismes intimes de développement de l'infection et de la réponse de l'hôte et aucun modèle animal n'est disponible pour certaines infections humaines. Des moyens d'analyse microbiologique et immunologique sensibles et ne requérant que de petites quantités d'échantillons pathologiques, des méthodes d'imagerie et d'analyse moléculaire des cellules prélevées et des tissus biopsiés, y compris par analyse transcriptomique et protéomique, sont devenues indispensables. Il en est de même de la mise au point de méthodes d'imagerie corps entier (IRM, PET-Scan) bénéficiant de réactifs et de développements techniques adaptés. L'accès à ces nouvelles technologies très sophistiquées doit donc être facilité. La médecine est devenue moléculaire et les conséquences en matière d'investissements humains et matériels sont importantes.

Les essais cliniques de nouvelles molécules anti-infectieuses font partie du domaine de la recherche clinique, de même que l'immunothérapie dans le cadre des maladies infectieuses chroniques. Ici encore, au-delà de l'expertise

des individus, un cadre à haute valeur ajoutée scientifique en matière de recueil, d'analyse et d'exploitation des données doit être créé, afin de rendre nos services hospitaliers plus attractifs pour la réalisation de ces essais cliniques. Comme pour la vaccinologie préventive, la mise en place de programmes de vaccination thérapeutique (hépatites B et C, papillomavirus génitaux, VIH, ...) permettra de mieux cerner les réponses immunitaires de l'homme.

Il convient enfin de réinsister sur deux aspects importants de la recherche clinique :

- la recherche clinique dans les pays du Sud doit se développer dans le même cadre médical, scientifique, technique et éthique que dans les pays du Nord, comme le stipule la charte de l'ANRS. La mise en place, soutenue par l'Union européenne, de plates-formes d'essais cliniques dans le Sud est une excellente initiative. Elle devrait s'inscrire dans le cadre de programmes intégrés prenant en compte les maladies, leur épidémiologie, leur poids en santé publique, leur dimension socioculturelle et économique, ainsi que les problèmes spécifiques que posent leurs diagnostic, traitement et prévention. C'est l'occasion exceptionnelle d'agréger autour de ces programmes ciblés les compétences nécessaires, du Nord comme du Sud, permettant une formation mutuelle et pérennisée. Réinsistons néanmoins sur la nécessité de coordonner les actions des organismes, afin d'obtenir la masse critique, donc l'impact que seule peut offrir la mutualisation des moyens et des personnels ;
- la recherche clinique n'est pas uniquement humaine, elle est aussi vétérinaire. Nous avons, déjà, insisté sur la nécessité de mener de pair ces deux recherches, au Nord comme au Sud.

Conclusion

Les chapitres de ce rapport reprendront en détail des points abordés dans cette introduction et bien d'autres. Par ailleurs, deux rapports importants ont récemment examiné la situation de la microbiologie et des maladies infectieuses humaines (Raoult, 2003) et de la recherche sur l'animal et la santé de l'homme (Cner, 2003), en France. Notre propos est avant tout d'envisager l'apport de la recherche dans la lutte contre les maladies infectieuses et de souligner la nécessité d'intégrer ses différents acteurs, partant de la notion de bon sens qu'il y aura toujours des maladies infectieuses. Mais cela suppose aussi une meilleure éducation de la population, afin de l'aider à percevoir, comprendre et maîtriser le risque infectieux.

Force est en effet de constater que les maladies infectieuses ont accompagné et, sans doute, en partie façonné l'évolution de l'espèce humaine (McMichael,

2004). La transmission d'agents de maladies infectieuses ou parasitaires s'est produite tout au long de l'histoire de l'homme, au fil des changements climatiques et écologiques, des migrations et des changements des modes de vie qui ont jalonné son évolution. Certains des virus qui nous infectent ont très vraisemblablement co-évolué avec nos ancêtres et sont associés à notre histoire depuis des millions d'années. La colonisation de la planète par *Homo sapiens* au cours des 100 000 ans écoulés a été marquée par nombre de transitions qui ont amené l'émergence de nouveaux types d'infections. Depuis 10 000 ans, en particulier, plusieurs grandes périodes se sont succédées. La période néolithique a constitué une étape importante dans l'histoire des maladies humaines. La domestication d'espèces animales et la maîtrise de l'agriculture par *Homo sapiens*, devenu sédentaire, l'ont exposé à des agents pathogènes des animaux domestiques. Leur adaptation à l'homme est très vraisemblablement à l'origine des virus de la rougeole, de la grippe ou de la variole. Le développement des grandes civilisations eurasiennes, il y a 2 000 ou 3 000 ans, s'est accompagné de guerres, mais aussi du développement rapide des échanges commerciaux ; lesquels ont accru les chances de nouvelles émergences et surtout favorisé l'extension de maladies qui se sont pour certaines établies à l'état endémique. Ce fut probablement le cas de la variole, la tuberculose, la lèpre, la dysenterie. À partir du XV^e^ siècle, l'expansionisme européen, en particulier vers le Nouveau Monde, contribuera à y exporter des maladies dévastatrices pour les populations amérindiennes du Nord comme du Sud. Variole, rougeole et grippe ont quasi exterminé ces populations. Au sein même des populations européennes, l'intensification des échanges commerciaux routiers et maritimes va causer la survenue des grandes épidémies venues d'Asie (choléra, peste). Puis l'urbanisation et la révolution industrielle vont concentrer de larges tranches d'une population toujours croissante dans des conditions de promiscuité et d'hygiène précaire, donnant lieu à l'explosion de la tuberculose et des maladies sexuellement transmissibles.

Malgré le coup de frein apporté par les mesures d'hygiène rationalisées par Pasteur et la découverte des vaccins et des anti-infectieux, nous sommes entrés, en fait, dans une nouvelle période, celle de la globalisation, avec une majorité de populations en croissance démographique. L'urbanisation, des conditions d'hygiène précaires, l'illétrisme, la pauvreté et un accès limité aux soins et aux vaccins, exposent ces populations et le reste de la planète à un risque permanent d'émergence et de développement de maladies infectieuses. L'émergence du VIH en Afrique et sa diffusion pandémique en constituent un exemple dramatique. On peut penser, par ailleurs, que la poursuite de la déforestation par des populations en quête d'espace vital et de revenus à court terme, en Afrique, en Amérique latine et en Asie, produira un nombre croissant d'événements d'émergence, en même temps que le développement de l'élevage indispensable à l'alimentation de ces populations.

Le tableau n'est pas nécessairement plus optimiste pour les pays industrialisés. Non seulement ceux-ci se trouvent confrontés directement au risque de transmission des maladies infectieuses prévalentes dans les pays les plus pauvres, du fait de la globalisation des transports et du commerce, mais le développement engendre aussi, probablement, un état de plus grande fragilité aux infections, du fait du vieillissement, et aux maladies allergiques, du fait de la diminution de la stimulation continue du système immunitaire par les pathogènes et les parasites. Il génère aussi son propre lot d'infections liées à l'alimentation industrielle, à la complexité des univers architecturaux modernes, à l'hôpital, source de micro-organismes résistants, et à des comportements à risques, comme la toxicomanie avec ses maladies transmises par la seringue. Entrerons-nous rapidement dans une nouvelle ère, celle de la maîtrise des maladies infectieuses et parasitaires ? Il ne tient qu'à nous de nous en donner les moyens. Développement, éducation, recherche, indissociables d'une volonté politique, sont les maîtres mots de ce succès souhaité, sinon annoncé.

Charles Nicolle l'avait parfaitement anticipé, dès 1930, dans *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses* (Nicolle, 1930). Il avait même su en tirer une conclusion humaniste et optimiste « La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires ». Puisse-t-il être entendu !

Références bibliographiques

Académie des sciences (2006-a). RST N° 21. *Sciences et pays en développement*. Sous la direction de François Gros. EDP Sciences, Paris.

Académie des sciences (2006-b). RST N° 23. *L'Épidémiologie humaine*. Animateur AJ. Valleron. EDP Sciences, Paris.

CNER (Comité national d'évaluation de la recherche) (2003). *Recherche sur l'animal et la santé de l'homme*. La Documentation Française.

Connolly MA., Gayer M., Ryan MJ., Salama P., Spiegel P., Heymann DL. (2004). Communicable diseases in complex emergencies : impact and challenges. *Lancet*, **364** : 1974-1983.

Desenclos JC., De Valk H. (2005). Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Méd. Mal. Infect.*, **35** : 49-61.

EASAC (2005). Infectious diseases – importance of co-ordinated activity in Europe. EASAC Policy Report, may 2005 (http://www.easac.org).

EMRC (2005). ESF Policy Briefing n° 24 (and Supplement) (http://www.esf.org).

Geddes A. (2005). The future of infectious diseases. *Antibiotiques*, **7** : 75-76.

Heymann DL., Rodier G. (2004). Global surveillance, national surveillance and SARS. *Emerg. Infect. Dis.*, **10** : 173-175.

Heymann DL. (2005). Social, behavioural and environmental factors and their impact on infectious diseases outbreaks. *Public Health Policy* (WHO), **1** : 133-139.

Hooper LV., Falk PG., Gordon JI. (2000). Understanding the molecular foundations of commensalism in the mouse intestine. *Curr. Opin. Microbiol.*, **3** : 79-95.

King LJ. (ed.) (2004). Emerging zoonoses and pathogens of public health concern. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, **23** : 423-725.

McMichael AJ. (2004). Environmental and social influence on emerging infectious diseases : past, present and future. *Phil. Trans. R. Soc. B.*, **359** : 1049-1058.

Nicolle C. (1930). *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*, Librairie Félix Alcan, Paris.

OCDE (2002). Rapport sur les maladies infectieuses. Biotechnology for infectious diseases : addressing the global needs.

OMS (2002-a). Rapport sur la Santé du Monde.

OMS (2002-b). Maladies infectieuses. *Reducing risks, promoting healthy life*.

Péquignot F., Michel E., Le Toullec A., Jougla E. (2002). Mortalité par maladies infectieuses en France. Tendances évolutives et situation actuelle. Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000. Institut de veille sanitaire : 27-34.

Raoult D. (2003). *Rapport de mission sur le bioterrorisme*. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées. http://www.santé.gouv.fr/htm/actu/raoult/pdf

Rappuoli R. (2004). From Pasteur to genomics : progress and challenges in infectious diseases. *Nature Med.*, **10** : 1177-1185.

Ridley RG. (2004). Research on infectious diseases requires better coordination. *Nature Med.* (Supplt.), **10** : S137-S140.

Sansonetti PJ. (2001). À nouveau millénaire, nouvelle microbiologie ? *Med. Sci.*, **17** : 687-690.

Torres-Velez F., Brown C. (2004) Emerging infections in animals – potential new zoonosis? *Clin. Lab. Med.*, **24** : 825-837.

PREMIÈRE PARTIE

La situation actuelle : un défi global pour les pays industrialisés et les pays en développement

CHAPITRE 1

L'épidémiologie et la santé publique — Veille sanitaire et politique de maîtrise

GILLES BRÜCKER

La maîtrise des maladies infectieuses en France, et dans le monde, est un défi tout à la fois utopique et réaliste.

C'est un défi utopique car, dans le monde du vivant, les agents infectieux, bactéries, virus ou parasites seront toujours présents. L'extinction de la flore microbienne signerait la fin de la vie. La coexistence de l'homme, des animaux et des micro-organismes omniprésents dans l'environnement, laissera toujours persister le risque de maladies infectieuses. L'éradication de tout risque infectieux est ici une utopie.

Cependant la maîtrise ou le contrôle des maladies infectieuses est un défi qui peut être gagné, car le développement de ces maladies dépend de facteurs connus ou identifiables de transmission, et de réceptivité de l'hôte, sur lesquels peuvent se construire des politiques de contrôle très efficaces. Ainsi, après l'éradication emblématique de la variole, celle de la rougeole et de la poliomyélite sont des objectifs crédibles.

La situation des maladies infectieuses en France et dans le monde

Malgré les progrès considérables obtenus au XX^{e} siècle en matière de traitements curatifs et de stratégies de prévention, les maladies infectieuses demeurent une priorité incontestable dans le champ de la santé publique, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement.

La situation dans le monde

Dans son rapport sur la santé dans le monde, l'OMS souligne la gravité de la situation. Ces maladies infectieuses font en effet près de 15 millions de décès chaque année, dont 90 % surviennent dans les pays en développement (PED). Trois maladies sont particulièrement concernés : le sida, la tuberculose et le paludisme, pour lesquelles une mobilisation internationale s'est créée, avec un financement spécifique au travers du Fonds global. Il faut y ajouter la rougeole, et deux groupes de maladies : les maladies respiratoires aiguës (bactériennes et virales) et les maladies diarrhéiques. L'ensemble de ces maladies représente plus de 40 % de décès dans les PED.

Dans les pays industrialisés

Ces maladies infectieuses ont également des conséquences majeures sur la santé des populations. Les conséquences au niveau de la mortalité sont certes

moindres. Cependant, la situation épidémiologique est caractérisée par une évolution permanente de ces risques, avec des situations d'émergence ou de réémergence liées à l'apparition de nouveaux agents infectieux, aux développements de la résistance bactérienne ou virale aux anti-infectieux, aux variations des niveaux d'immunité des populations, en particulier du fait de l'insuffisance de la couverture vaccinale, générant des profils épidémiologiques différents (élévation de l'âge moyen des cas) et des épidémies parfois sévères.

En France

On évalue à plus de 33 000 le nombre de décès directement imputables à des agents infectieux, mais à 66 000 le nombre de décès où les maladies infectieuses sont impliquées comme cause initiale ou associée. 85 % des décès par maladies infectieuses surviennent chez les plus de 65 ans. Il n'y a pas de différence majeure entre les sexes. Les maladies infectieuses sont ainsi en cause dans 12 % de la mortalité totale en France. Il convient d'y ajouter le rôle joué par les virus oncogènes, dont le rôle apparaît de plus en plus important. On estime à 15 % le nombre de cancers d'origine infectieuse. Cela concerne plus particulièrement les virus des hépatites B et C (cancers du foie), les papillomavirus (cancers du col de l'utérus), les virus HTLV (leucémies et lymphomes), et le virus HHV8 (associé au sarcome de Kaposi).

En France, l'impact sanitaire le plus important en terme de mortalité et morbidité est représenté par la grippe et les pneumopathies. Environ la moitié des décès par maladies infectieuses leur sont imputables. Hormis les grandes pandémies grippales qui peuvent avoir des conséquences extrêmement sévères, il faut compter chaque année 2 à 3 millions de cas de grippe en France, ce chiffre pouvant certaines années être multiplié par 3.

Les autres maladies infectieuses ayant les conséquences sanitaires les plus importantes sont : les hépatites (B et C), l'infection à VIH/sida, la tuberculose, mais aussi les infections nosocomiales, les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) et les méningites bactériennes.

Le contrôle de ces maladies est possible ; il passe par la rupture de la chaîne de transmission de la maladie. Plusieurs stratégies sont possibles : contrôle de la source d'émission (notification, isolement et traitement des malades), contrôle du réservoir de l'agent infectieux (eaux, aliments, animaux, insectes. . .), modification de la réceptivité de l'hôte (immunité, vaccination).

1 L'épidémiologie : un outil de mesure au service du contrôle des maladies transmissibles

Dans le champ, vaste, de la santé publique, l'épidémiologie permet l'étude de la distribution des maladies et des facteurs qui conditionnent leur fréquence au sein d'une population définie.

Elle utilise principalement deux types d'étude : la surveillance permanente par un recueil de données continu ; ou des enquêtes ponctuelles, descriptives ou étiologiques cherchant les causes, les déterminants, les facteurs de risque des maladies.

L'épidémiologie d'observation comporte donc une approche descriptive qui constitue la base des systèmes de surveillance : notification des cas des maladies (déclaration obligatoire ou réseaux de volontaires) mais également statistiques sanitaires : systèmes d'information médico-économique, médicalisation des systèmes d'information ; ou encore déclaration des causes de décès.

De très nombreuses données peuvent contribuer à cette approche épidémiologique : données de consommation de soins, de médicaments, de produits de santé. On se souvient que, en 1981, c'est la surconsommation de pentamidine qui a conduit à la découverte du sida. L'accessibilité de ces sources d'information demeure aujourd'hui en France nettement insuffisante. Les données de l'Assurance maladie doivent pouvoir entrer dans un schéma directeur des systèmes d'information, ce d'autant que les données épidémiologiques accessibles en médecine libérale sont très insuffisantes et limitées à quelques réseaux de médecins volontaires (réseau Sentinelle, réseau Grog). Cette faiblesse des systèmes d'information en médecine praticienne libérale témoigne également d'une insuffisance de culture de l'épidémiologie parmi les professionnels de santé en France et de la place de l'épidémiologie et de la santé publique dans le système sanitaire français.

L'épidémiologie analytique est une démarche essentielle pour analyser les facteurs de risque ou de causalité. Ces facteurs sont divers et souvent intriqués : facteurs comportementaux, environnementaux, génétiques, mais aussi sociaux. . .

Les études cas-témoins rétrospectives, généralement centrées sur une maladie, apportent dans ce domaine des réponses très argumentées, grâce à l'apport des biostatistiques, indispensables à l'interprétation des résultats. Ces études sont très utilisées en France.

En revanche, les études de cohortes, prospectives, analysent la survenue d'événements de santé sur des groupes de populations, exposés ou non à des

facteurs de risque. Ces cohortes sont rares en France ; elles sont plus longues et plus coûteuses que les études cas-témoins. Elles sont peu utilisées dans le champ des maladies infectieuses, et essentielles dans le champ des risques liés à l'environnement.

Dans le cadre de cette épidémiologie analytique, l'épidémiologie génétique dans le domaine des maladies infectieuses apporte aujourd'hui des éléments de réponse indispensables à la variabilité de la relation de l'hôte vis-à-vis d'un agent infectieux.

Parmi les facteurs de risque individuels vis-à-vis du développement de la maladie infectieuse, les facteurs génétiques apparaissent parfois comme déterminants. Ainsi, dans le cadre de la tuberculose, seulement 10 % des sujets infectés développent une symptomatologie : vis-à-vis du VIH on sait qu'il existe une grande variabilité de progression de la maladie liée à des facteurs de l'hôte, allant jusqu'à l'absence de déficit immunitaire malgré un portage chronique du virus très prolongé (« *long term survivor* »).

L'épidémiologie génétique permet de répondre aux variations observées dans différentes populations de la réponse hôte-agent infectieux. Elle ouvre des voies nouvelles pour le contrôle des maladies infectieuses.

Ainsi, l'épidémiologie apparaît aujourd'hui comme une démarche essentielle en santé publique : elle permet la surveillance des maladies, l'analyse de leur évolution, le déclenchement d'une alerte sanitaire en cas d'épidémie, l'identification des modes d'acquisition et de transmission, la définition des stratégie les plus efficaces, ou les plus efficientes (coût/bénéfices), et l'évaluation de leur impact.

Elle permet une modélisation des risques et aide à la décision en santé publique.

2 | La surveillance : un objectif prioritaire pour la gestion des risques et le contrôle des maladies infectieuses

La surveillance des risques et des menaces pour la santé constitue la démarche commune des agences de sécurité sanitaire au service d'une politique de gestion et de prévention des risques. En ce qui concerne l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), cette surveillance porte sur l'ensemble des produits de santé. L'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) a pour mission la surveillance des risques liés à l'alimentation.

L'Afsse (Agence française de sécurité sanitaire environnementale) est en charge des risques environnementaux. L'InVS (Institut de veille sanitaire) a pour tâche la surveillance de l'état de santé de l'ensemble de la population, sur l'ensemble des risques et des menaces pour la santé.

2.1 Les stratégies de la surveillance

La surveillance en santé publique est définie comme la collecte systématique et continue de données de santé, ainsi que leur analyse et leur interprétation dans une perspective d'aide à la décision.

Dans le cadre des maladies infectieuses, la surveillance peut s'appliquer à la maladie (surveillance de la prévalence ou de l'incidence), à l'agent pathogène (caractéristique génétique, transmissibilité, sensibilité aux anti-infectieux), aux populations exposées, à l'environnement et au réservoir animal.

2.1.1 Surveiller les populations : identifier les cas

La surveillance dans le domaine des maladies infectieuses doit s'appliquer d'abord à la maladie : identifier les cas, recueillir les caractéristiques des populations de malades, cerner les modes d'exposition et d'acquisition de l'agent infectieux, identifier les sources d'exposition.

Afin de disposer de l'ensemble des données épidémiologiques, ces maladies sont déclarées « sous surveillance ». Plusieurs systèmes de surveillance sont possibles :

- les systèmes de la déclaration obligatoire (DO) : le plus ancien des systèmes de surveillance en France ; il a été réorganisé en 2003 de façon importante. La liste des maladies à DO (MDO) a été élargie à 27 (26 maladies infectieuses + le saturnisme). Sont entrées dans cette liste l'infection à VIH et l'hépatite B aiguë symtomatique, ainsi que des maladies potentiellement liées à des actions entrant dans le cadre du bioterrorisme (variole, charbon, tularémie). En 2005, la rougeole et l'hépatite A sont inscrites sur cette liste. Le principe de ces MDO est de recueillir tous les cas (exhaustivité) et pour beaucoup d'entre elles de permettre, par le signalement sans délai, l'intervention de contrôle au niveau de la source (méningite, tuberculose, TIAC. . .) ;
- toutes les maladies ne peuvent faire l'objet d'une DO, soit qu'elles soient trop fréquentes pour que cette disposition soit pertinente, soit que les objectifs de la surveillance puissent être atteints avec un dispositif spécifique

de réseaux. Le réseau des médecins sentinelles regroupe des généralistes répartis sur toute la France et qui transmettent de façon hebdomadaire des informations épidémiologiques par voie télématique sur un nombre limité de pathologies mises ainsi sous surveillance, en direction de l'unité Inserm U 707 qui assure la coordination et l'analyse des informations. Le réseau Grog assure également, avec des médecins, une surveillance de la grippe, couplée à des analyses virologiques ;

– d'autres réseaux de cliniciens peuvent être nécessaires pour identifier des formes graves ou sévères de maladies qui sont prises en charge dans des services spécialisés (cas des syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) vus en réanimation pédiatrique par exemple, réseau Renashu) ou des infections chez les femmes enceintes ayant des conséquences fœtales (toxoplasmoses congénitales, rubéoles réseau Renarub).

À côté des réseaux de cliniciens, il peut être plus pertinent de recourir à des réseaux de laboratoires, lorsque la maladie a une traduction biologique très spécifique. C'est le cas par exemple de la surveillance des gonococcies qui ne sont pas à déclaration obligatoire, et qui peuvent êtres vues au plan clinique dans une grande diversité de pratiques cliniques (généralistes ou spécialistes) mais qui nécessitent le recours à une identification microbiologique par le laboratoire. Ainsi le réseau Renago a-t-il regroupé les informations en 2000 venant de 208 laboratoires (privés et hospitaliers) et alerté les pouvoirs publics sur la recrudescence de la maladie entre 1998 et 2000. De même, l'hépatite C est surveillée à partir d'un réseau de laboratoires notifiant les sérologies positives.

2.1.2 Surveiller les agents pathogènes

Les centres nationaux de référence (CNR) sont des laboratoires d'excellence dont la compétence est reconnue à l'échelon national. Ces CNR ont une mission d'expertise concernant les agents microbiologiques : identification et typage des souches, développement des techniques de diagnostic et de typage, mesure et évaluation de la sensibilité aux agents anti-infectieux et mesure des niveaux de résistance… Les CNR participent de façon active à la mission de surveillance par la caractérisation des agents infectieux, l'analyse de leur diffusion au sein de la population ou de l'environnement, la contribution aux enquêtes épidémiologiques.

Chaque CNR surveille spécifiquement un agent infectieux, et les laboratoires publics ou privés qui isolent l'un de ceux-ci doivent transmettre la souche au CNR correspondant pour caractérisation de cet isolement.

L'arrêté du 29 juin 2001 a précisé les missions des CNR et créé un comité des CNR sous l'autorité de l'InVS. Quatre missions ont été identifiées : expertise microbiologique, contribution à la surveillance, alerte de l'InVS et du ministère de la santé, conseils des pouvoirs publics et des agences de sécurité sanitaire. Il existe actuellement 46 CNR. Ces CNR surveillent des bactéries, des virus des parasites ; ou sont parfois uniquement dédiés à l'étude de la chimiosensibilité (CNR de la résistance aux antibiotiques, de la résistance des mycobactéries ou du paludisme).

La qualité de l'expertise microbiologique apparaît déterminante dans l'analyse des résultats de la surveillance, et dans le processus d'alerte.

Ce rôle d'alerte est déclenché par les CNR en direction de l'InVS et de la DGS devant l'augmentation du nombre d'agents pathogènes isolés, ou devant l'apparition de nouveaux phénotypes ou génotypes de résistance.

2.2 Les modèles de transmission

La surveillance et les données épidémiologiques permettent de définir différents modèles épidémiologiques obéissant à des types de transmission. La connaissance des modes de transmission est un préalable indispensable à toute stratégie de contrôle, c'est-à-dire de maîtrise des risques épidémiques.

2.2.1 Le modèle épidémique contagieux par voie respiratoire

Surveillance de la grippe

La grippe (et les infections respiratoires aiguës) représente de 15 à 35 % de la demande de soins entre octobre et avril en France.

La surveillance mesure l'ampleur du phénomène épidémique chaque année, et permet d'adapter la composition du vaccin aux souches circulantes.

En France la surveillance repose sur deux réseaux : le réseau Grog (Groupes régionaux d'observation de la grippe) et sur le réseau des médecins sentinelles (unité Inserm U 707).

Cette surveillance permet au plan virologique l'identification et la caractérisation des virus grippaux par les CNR de la grippe (France Nord et France Sud). Après identification des virus grippaux, les informations sont transmises au centre collaborateur international de la grippe à Londres.

Cette surveillance est un modèle particulier d'anticipation des risques liés aux pandémies grippales. Il s'agit chaque année d'isoler au plus tôt le virus supposé être celui de la prochaine pandémie et d'adapter le vaccin en modifiant en conséquence sa composition.

La grippe aviaire

La situation de la grippe aviaire dans le monde (H5N1) en 2003/2005 fait redouter la survenue d'une épidémie humaine par recombinaison du virus aviaire avec une souche transmissible à l'homme.

L'extrême gravité de la grippe aviaire, en particulier en Asie, n'a généré à la date de septembre 2005 qu'une centaine de cas sporadiques chez l'homme, sans transmission interhumaine directe réellement démontrée. La surveillance de ces cas constitue l'élément de base du déclenchement possible des différentes phases du plan de lutte contre une telle épidémie de grippe.

Ces cas humains de grippe aviaire dont plus de la moitié sont décédés, sont répartis sur quatre pays (Vietnam, Cambodge, Thaïlande, Indonésie).

Les experts internationaux s'accordent pour penser que le risque d'une pandémie humaine de grippe aviaire est important, dès lors qu'une mutation de ce virus, ou surtout sa recombinaison avec un virus humain permettrait une haute contagiosité interhumaine.

Ainsi le plan national de lutte contre une pandémie grippale a pour objet de contrôler la diffusion d'un nouveau virus grippal, et d'organiser une réponse adaptée au système de santé devant l'augmentation rapide des besoins de prise en charge.

L'ampleur de ce dispositif, et sa rigueur en cas de menace avérée, vise à répondre à la gravité de la menace d'une nouvelle pandémie pour laquelle l'InVS a établi des modélisations possibles, calculées sur la base des données disponibles des épidémies grippales antérieures : les taux d'incidence (variant entre 15 et 35 %), les taux d'hospitalisation et la létalité ont été retenus à partir des données de la littérature concernant les pandémies passées, ainsi qu'à partir des opinions d'experts. Ces taux ont permis de calculer, sous différentes hypothèses, le nombre de cas, d'hospitalisations et de décès attendus et d'en établir la distribution selon l'âge et l'appartenance ou non à un groupe à risque.

En l'absence d'intervention, et pour ces taux d'incidence, le nombre de cas en fin d'épidémie varierait entre 9 et 21 millions, le nombre d'hospitalisations entre 455 000 et 1,1 million et le nombre de décès entre 91 000 et 212 000.

Deux populations-cibles particulières à protéger en priorité ont été identifiées : la population des personnes nécessaires à la pérennité de fonctionnement des services de base (professionnels de santé, de secours ou de sécurité, services publics ou privés indispensables. . .), et la population à risque élevé de complications en cas de grippe (personnes âgées ou vivant en institution, femmes enceintes, sujets atteints de maladie chronique, enfants de moins de 2 ans). Les effectifs de ces populations ont été estimés respectivement à 3,6 et 8,7 millions.

Surveillance de la tuberculose

La surveillance de certaines maladies transmissibles nécessite la mise en œuvre d'un signalement précoce à l'autorité sanitaire en vue d'une action de contrôle. Le cas de la tuberculose est en ce sens exemplaire. La découverte d'un cas de tuberculose, en particulier bacillifère, nécessite une intervention de proximité dans l'entourage des cas afin de dépister d'une part les éventuels cas secondaires, d'autre part le cas index à l'origine des cas dépistés. L'expertise collective menée en 2004 par l'Inserm a permis une réflexion actualisée sur les stratégies de contrôle de la tuberculose.

La proximité du contact avec un sujet tuberculeux adulte (bacillifère) est l'élément déterminant du risque d'infection par *M. tuberculosis*. Le dépistage actif concerne donc essentiellement l'entourage d'un cas de tuberculose. En France métropolitaine, le taux moyen d'incidence de la tuberculose est 10 fois supérieur chez les personnes de nationalité étrangère. La question de maintenir une obligation vaccinale par le BCG pour toute la population a été posée.

En France, l'incidence de la maladie a baissé tout au long du XX^{e} siècle de façon régulière. L'irruption du sida dans les années 1980 a généré un plateau dans cette décroissance en raison de l'immunodépression induite par le VIH qui constitue un facteur majeur du développement de la tuberculose. Avec le contrôle du développement du VIH par les trithérapies à la fin des années 1990, la baisse de l'incidence de la tuberculose a repris.

Actuellement, le nombre de cas déclarés annuellement est autour de 6 500 (6 714 en l'an 2000), mais il faut noter l'importance des disparités régionales. Ainsi, alors que l'incidence nationale est de 11/100 000, elle atteint 50 pour 100 000 à Paris. Ces disparités soulignent le rôle des personnes en situation de précarité, surtout originaires des pays de fortes endémicités tuberculeuses. Pour l'Île-de-France, l'analyse des données en 2001 montre que les personnes les plus touchées sont originaires d'un pays d'Afrique subsaharienne. De plus, près des trois quarts sont des formes pulmonaires c'est-à-dire transmissibles. Dans près de 15 % des cas testés, la sérologie VIH était positive (cette co-infection est moitié moins fréquente dans les autres régions).

Les conséquences de différentes stratégies vaccinales ont été évaluées. Dans le scénario le plus favorable à la vaccination, le nombre de cas évités chaque année en France est d'environ 800. L'alternative consistant au ciblage de la vaccination par le BCG sur les enfants vivant dans les milieux à risque éviterait les trois quarts des cas de tuberculose.

Le cas du Sras

L'épidémie de Sras a débuté en Chine à l'automne 2002. Elle s'est brutalement propagée dans plusieurs pays du monde en 2003 et a mis en évidence la réalité des risques épidémiques à partir de virus nouveaux dans un modèle de haute contagiosité. Là encore, l'épidémiologie et les réseaux de surveillance ont été à la base de l'identification du problème émergent (une épidémie de maladies respiratoires graves, transmissibles, sans agent initialement identifiable, sans traitement efficace).

L'OMS a joué un rôle essentiel de coordonnateur des recueils d'information, mais également de soutien et d'acteur aux investigations épidémiologiques, cliniques et virologiques.

On peut avancer que c'est l'action concertée des réseaux de surveillance, des professionnels de santé, des virologues, des chercheurs et des pouvoirs publics, à l'échelon national (en France notamment) et à l'échelon international, qui a permis l'identification de l'agent pathogène (*Coronavirus*), son mode de transmission, la durée de l'incubation de la maladie (élément essentiel aux stratégies de prévention, notamment de traçabilité et/ou d'isolement les sujets contacts) et bien sûr ses aspects cliniques, biologiques et radiologiques. Les leçons en matière de surveillance tirées de cette épidémie de Sras soulignent l'importance de ces stratégies concertées au plan international, en particulier dans le domaine des échanges d'information face à des risques émergents pour la santé des populations susceptibles d'avoir des répercussions au niveau de la santé publique du fait des échanges internationaux. Ce concept de signalement de « phénomène à risque pour la santé publique » est à la base des stratégies nouvelles pour la définition du Règlement sanitaire international.

2.2.2 Le modèle « infection sexuellement transmissible »

L'infection à VIH/sida constitue aujourd'hui le problème de loin le plus grave et le plus difficile à maîtriser parmi les infections sexuellement transmissibles.

L'infection à VIH est à DO (déclaration obligatoire) en France depuis seulement 2003, date de mise en place d'un système actualisé de DO. Pendant les

vingt premières années du développement de l'infection à VIH, seule la maladie sida était à DO en France.

Le système mis en place en France comporte non seulement la DO de la séropositivité VIH mais également, avec le concours du CNR VIH (Pr. Francis Barin, Tours), la mise en œuvre d'un test désensibilisé permettant d'estimer le caractère récent ou non (antérieur ou non à 6 mois) de la contamination.

Les premiers résultats de la surveillance ont pu être communiqués en décembre 2004. Ils ont permis de mettre en évidence la persistance active de la transmission du virus, par voie homosexuelle mais également par voie hétérosexuelle, en particulier dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne.

Parallèlement, la surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST) a permis de mettre en évidence l'insuffisance de résultat des politiques de prévention et l'importance des prises de risque au niveau des comportements sexuels dans des groupes de population particulièrement exposés. La recrudescence de la syphilis, des gonococcies, et de la lymphogranulomatose est venue confirmer la réalité de la prise de risque dans le domaine des IST.

2.2.3 Le modèle alimentaire

Les infections humaines d'origine alimentaire sont d'origines très diverses, et relèvent de multiples agents pathogènes : bactéries, virus ou parasites.

Au plan épidémiologique, elles sont souvent regroupées sous une terminologie qui met en avant le mode de contamination : les TIAC (toxi-infection alimentaire collective). Ces TIAC sont définies par la survenue d'au moins deux cas d'une même infection chez des personnes ayant partagé le même repas.

La surveillance de ces infections d'origine alimentaire repose sur plusieurs systèmes : la DO, les CNR, et les réseaux des cliniciens.

Les TIAC sont par elles-mêmes des maladies à DO (MDO) ; de plus, six maladies d'origine alimentaire sont à DO : le botulisme, la brucellose, le charbon, la listériose, les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, et la tularémie.

L'objectif premier de la surveillance est ici le signalement précoce en vue d'une intervention pour contrôler la source à l'origine des cas. La surveillance est l'une des clés du contrôle de la maladie.

Les TIAC sont déclarées par les médecins ou les biologistes à la Ddass. Celle-ci assure l'investigation pour cerner l'origine des cas ; cette démarche s'effectue en lien avec la Direction départementale des services vétérinaires (DDSV) et la DDCCRF (Direction départementale de la concurrence, la comsommation et la répression des fraudes).

Malgré le développement important de mesures de contrôle sanitaire, en particulier dans le domaine vétérinaire, les infections d'origine alimentaire continuent d'avoir un impact important en France en termes de morbidité et de mortalité.

En France, une étude a estimé la morbidité et la mortalité d'origine alimentaire en France dans les années 1990, pour 23 agents infectieux (13 bactéries, 2 virus et 8 parasites) à partir des différentes sources de données disponibles recensées : le nombre total annuel d'hospitalisations pour une infection d'origine alimentaire se situait entre 10 188 et 17 771. Les salmonelloses en étaient la première cause (5 691 à 10 202 cas hospitalisés par an). Les infections bactériennes sont responsables de la majorité de ces décès (84 à 94 p. 100).

2.2.4 Le modèle environnemental : la légionellose

La découverte, en 1976, d'une nouvelle bactérie, la légionellose, à l'origine d'une épidémie de pneumopathies aux États-Unis (Philadelphie) a d'abord mis en évidence les risques d'exposition due aux systèmes de climatisation : cette bactérie, très fréquente dans l'eau, se trouve remise en suspension dans l'air par les systèmes d'humidification de l'air. De multiples sources d'exposition sont possibles : domiciliaires (douches), hospitalières (aérosols), environnementales (tours aéroréfrigérantes). Les études épidémiologiques, nombreuses, conduites depuis 25 ans, ont permis de mieux cerner les sources d'exposition et les facteurs de risque de développer une légionellose pour la population.

Cette maladie est à déclaration obligatoire. Les épisodes de cas groupés font l'objet d'investigations. La surveillance nationale est assurée par l'InVS. Les résultats de cette surveillance soulignent l'importance d'un test diagnostique simple et spécifique pour mesurer l'incidence de la maladie. Ainsi de 1988 à 1995, le nombre de cas de légionelloses déclarées était stable, d'une cinquantaine par an. L'introduction du test d'antigène urinaire a permis un accroissement très rapide pour atteindre plus de 1 000 cas par an dans les années 2000.

L'analyse descriptive des cas a permis d'identifier les facteurs de risques de développement de la maladie : cancers, hémopathies, traitement immunosuppresseur, diabète, tabagisme. L'étude des lieux d'exposition à des aérosols

contenant des légionelles a révélé la diversité des sites d'exposition : hôtels, campings, stations thermales, maisons de retraite, établissements de santé.

Les politiques de prévention ont alors visé à réduire les risques, tout particulièrement dans les établissements de santé. Des mesures de contrôle de l'eau, notamment de l'eau utilisée à des fins médicales, des procédures de traitement des réseaux d'eau (chocs thermiques, chocs chlorés) lors de la découverte de niveaux de contamination élevée, ont permis de réduire sensiblement la part de légionelloses nosocomiales (20 % en 2000 ; 9 % en 2003).

En revanche, dans les années 2001/2003 les investigations menées par l'InVS lors d'épidémies de légionellose communautaire ont permis d'identifier des tours aéroréfrigérantes (TAR) comme source d'exposition commune. Ces tours sont extrêmement fréquentes dans notre environnement. Les systèmes de refroidissement utilisent le plus souvent l'eau qui est, sous l'effet de la chaleur, transformée en vapeur d'eau. Le panache de vapeur émis par la tour peut être riche en légionelles. La population vivant sous le panache est ainsi contaminée par voie respiratoire.

L'épidémie survenue en France dans le Pas-de-Calais entre novembre 2003 et janvier 2004 a été particulièrement instructive à plusieurs titres. Il s'agit de la plus importante épidémie connue en France, 86 cas, sur une zone géographique particulièrement étendue, certains cas se situant à 10 km de la source. Surtout, pour la première fois, une TAR à caractère industriel était mise en cause. La similitude des profils génomiques de la souche de légionelle au sein du circuit de refroidissement de l'usine et de la tour, avec celle des patients a permis, de façon formelle, de lier les cas à cette source d'émission. La gravité de cette épidémie, et son origine, ont conduit à un renforcement important des mesures de contrôle des TAR. Là encore, le contrôle de ces sources environnementales pose des questions stratégiques et pratiques difficiles en raison de la fréquence élevée de contamination de l'eau par les légionelles. L'une des difficultés majeures est de définir des seuils d'alerte justifiant des mesures de désinfection, parfois difficiles, et d'efficacité parfois provisoire. Ces questions se posent aujourd'hui pour l'ensemble des TAR, y compris celles utilisées dans les centrales nucléaires, pour lesquelles l'arrêt de la centrale à des fins de décontamination des systèmes de refroidissement n'est pas sans poser quelques difficultés.

Des recherches sont aujourd'hui nécessaires pour mieux connaître la modélisation de cette maladie et les risques encourus par les populations vivant à proximité (et même à distance) de ces tours.

2.2.5 Le modèle nosocomial

Dans le champ des maladies infectieuses, les infections nosocomiales occupent une place à part. Elles sont définies par le lieu d'acquisition de l'infection : un établissement de soin. Elles ne sont même pas toujours liées aux soins eux-mêmes, elles ne sont pas nécessairement une complication iatrogène. Elles sont nosocomiales par le seul fait d'être absentes à l'entrée du malade à l'hôpital et présentes pendant son séjour, ou au décours de celui-ci. Le lien de causalité avec un soin ou avec un acte thérapeutique n'est pas nécessaire. Et la responsabilité de l'hôpital est dès lors engagée.

L'analyse épidémiologique met en évidence les déterminants de ces infections :

- au niveau des populations exposées : personnes déjà malades puisque dans un établissement de soins, donc fragiles, et vulnérables ;
- au niveau des agents infectieux, une flore bactérienne diverse : agents pathogènes des malades, flore saprophyte ou commensale des soignants et des autres malades, écologie microbienne hospitalière particulière, marquée par des niveaux de résistance élevée des bactéries aux antibiotiques ;
- au niveau des modes d'exposition : surtout les soins dans les dispositifs médicaux constituent des voies de pénétration des agents infectieux. Le contrôle de la qualité des produits de santé (sang, tissus) et de l'environnement (eau, air) est un préalable nécessaire à la prévention de ce risque.

Si la fréquence des infections nosocomiales peut choquer le public qui comprend (et mesure) mal ce risque, elle ne surprend pas l'épidémiologiste ou l'infectiologue qui voient là l'omniprésence du risque malgré le développement incontestable d'une qualité des soins et des actes ces dernières années.

Le développement de la politique de prévention des infections nosocomiales en France a été très important ces quinze dernières années : création des CLIN, des CCLIN, du CTIN, développement de nouveaux métiers d'hygiénistes (surveillantes et praticiens hospitaliers), déclaration obligatoire des infections nosocomiales présentant un caractère rare ou particulier, introduction des éléments de prévention des infections nosocomiales dans les critères d'accréditation... Parallèlement, un processus d'indemnisation des victimes d'infections nosocomiales a été prévu par la loi (loi Kouchner de mars 2002).

L'une des questions émergentes et complexes porte sur le lien que l'on établit entre qualité des soins et fréquence des infections nosocomiales. L'épidémiologie

cherche ici un modèle où l'incidence des infections nosocomiales serait un reflet, un indicateur de la qualité.

Il est certain que le non-respect des procédures de soins (lavage des mains, préparation de l'opéré, entretien des dispositifs invasifs) expose les malades à ces infections. Cependant la fréquence des infections dépend de nombreux autres paramètres, en particulier des facteurs de risque liés à la maladie et à l'état général des patients.

2.2.6 Les limites du modèle, les modes de transmission multiples : les hépatites

Les hépatites virales constituent un groupe hétérogène au plan virologique. On distingue aujourd'hui principalement cinq virus (A, B, C, D (delta) et E). Leurs structures sont diverses (ARN ou ADN ; enveloppé ou non). Ils appartiennent à des familles différentes. Les hépatites virales n'ont comme point commun que leur tropisme hépatique, et le fait qu'elles constituent toutes, mais à des degrés divers, un problème important, actuellement non maîtrisé.

Les hépatites A et E

Elles sont surtout liées à l'hygiène, et obéissent à une transmission féco-orale.

Pour l'hépatite A, on estime à 10 millions le nombre de cas annuels dans le monde. En France l'incidence varie suivant les départements de 3 pour 100 000 à 21 pour 100 000. Cette hépatite A touche surtout les enfants mais d'autres groupes sont exposés : personnels de soins en pédiatrie, techniciens de laboratoire, employés des égouts et des stations d'épuration, touristes en région de forte endémie, et encore détenus, toxicomanes ou homosexuels masculins. Ces groupes exposés font l'objet de recommandation pour la vaccination. Le problème épidémiologique actuellement en France est lié à un déplacement de la maladie vers des âges plus élevés (adolescents ou adultes) où la maladie est plus sévère (la létalité passe ainsi de 0,2 % chez l'enfant à 2 % après 40 ans).

En 2005, afin de renforcer la politique de surveillance et de contrôle de l'hépatite A, cette maladie devient à déclaration obligatoire.

L'hépatite E est endémique en Asie, Afrique et Amérique latine. Elle est liée à des problèmes d'hygiène (eau, aliments). Des épidémies sévères ont été décrites avec des taux d'attaque à 3 % et une mortalité à 25 % chez les femmes enceintes (épidémies du Tchad ou du Soudan). En France, ce virus circule largement

puisque des enquêtes de prévalence signalent 15 à 50 % des populations possédant des anticorps anti-VHE. Aucun vaccin n'est actuellement commercialisé.

Les hépatites B et C

Elles sont les plus importantes en termes de mortalité. Elles peuvent toutes les deux passer à la chronicité et conduire à une cirrhose puis un cancer.

L'hépatite B c'est sans doute la plus répandue dans le monde, avec 350 millions de personnes porteuses chroniques de ce virus. La transmission du virus se fait par voie sexuelle, maternofœtale et parentérale.

La France est un pays de relativement faible prévalence. Une étude récente de l'InVS en 2003-2004 permet de mesurer les taux de prévalence du portage de l'antigène HBs chez les assurés sociaux entre 18 et 80 ans. Ce taux est de 0,68 %, ce qui permet d'estimer à 300 000 le nombre de porteurs chroniques. Ce taux est sensiblement plus élevé chez les hommes (1,19 % contre 0,16 % chez les femmes). Il existe une forte influence de la précarité sociale, le taux était trois fois plus élevé chez les bénéficiaires de la CMU.

Par ailleurs, depuis 2003, l'hépatite B aiguë symtomatique est à déclaration obligatoire. Les premiers résultats de cette surveillance renforcée permettent d'estimer à au moins 500 le nombre de nouvelles contaminations annuelles. Cette estimation est très inférieure à celle fournie 10 ans auparavant par le réseau sentinelles (1 200 à 8 000 cas par an...). L'impact de la vaccination apparaît majeur, notamment du fait de la régression importante de l'incidence chez les jeunes adultes.

La gravité de cette hépatite tient à deux formes particulières :

- l'hépatite fulminante qui complique environ 1 % des hépatites aiguës B symptomatiques ;
- le passage à la chronicité qui survient dans 5 à 10 % des cas ; 20 % de ces hépatites chroniques conduisent à la cirrhose, et parfois au cancer. Le carcinome hépatocellulaire est ainsi en fréquence le huitième cancer le plus répandu dans le monde.

L'hépatite C partage avec l'hépatite B la transmission par voie parentérale. En revanche elle est peu transmissible par voie sexuelle. Elle touche près de 3 % de la population mondiale (soit 170 millions de personnes). Elle est redoutable par son passage à la chronicité, cirrhogène et cancérogène. En France sa

prévalence a pu être récemment mesurée à 0,86 % (enquête 2003-2004) soit peu différente de l'estimation faite 10 ans plus tôt (1,05 %). La prévalence est plus élevée chez les femmes. Là encore, la précarité sociale apparaît comme un facteur de risque important, la prévalence étant 3,5 fois plus élevée chez les bénéficiaires de la CMU.

Au plan épidémiologique trois modes de transmission parentérale ont été au premier plan : la transfusion sanguine, mais l'introduction des techniques de PCR chez les donneurs en 2002 a considérablement réduit le risque résiduel ; la transmission nosocomiale, notamment dans les actes endoscopiques ou invasifs lourds ; enfin l'usage de drogues en intraveineuses chez les toxicomanes qui demeure, malgré la politique de réduction des risques mise en œuvre depuis dix ans, un facteur majeur de transmission. En l'absence de vaccination, la politique de prévention repose sur la qualité et sécurité des produits sanguins et des actes médicaux. La réponse aux antiviraux est variable suivant le génotype (85 % pour le génotype 2 et 3 ; seulement 50 % pour le génotype 1).

L'hépatite D (delta)

Il s'agit d'un virus dont l'infection est dépendante de la présence de l'HBV. On estime à 5 % la proportion des porteurs de l'Ag-HBs infectés par l'HDV. Sa transmission peut se faire par voie parentérale (prévalence élevée chez les usagers de drogues Ag-HBV+) ; cependant il est fréquemment rencontré sur le pourtour méditerranéen, et sa transmission en zone endémique paraît relever de facteur d'hygiène et de promiscuité. La co-infection avec l'HBV peut rendre compte d'hépatites aiguës parfois sévères, 5 % des patients co-infectés évoluent vers la chronicité.

Ainsi la surveillance de ces hépatites bénéficie en France de deux CNR : le CNR des virus des hépatites à transmission entérique (A et E) (Pr. Élisabeth. Dussaix, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif), et celui des hépatites B, C et Delta (Dr Valérie Thiers, Faculté de médecine Necker, Paris).

2.3 La surveillance des infections chroniques

Dans le domaine des maladies virales, les infections chroniques ont connu des développements importants.

Ces infections chroniques ont des conséquences majeures en termes d'impact clinique, thérapeutique mais également psychologique. Elles ont conduit à une véritable transformation des modes de prise en charge : spécialisation clinique,

immunologique et virologique dans le champ des professions de santé ; organisation de pôles spécialisés de prise en charge, notamment des hôpitaux de jour nécessaires au suivi régulier clinique, biologique et thérapeutique.

Les infections chroniques génèrent des problèmes cliniques et immunologiques particuliers dont témoignent l'infection à VIH et les virus oncogènes.

L'infection à VIH constitue un modèle démonstratif des problèmes d'infection chronique. De nombreuses particularités sont à prendre en compte dans la surveillance des patients vivant avec le VIH.

L'immunodépression a pour conséquence première la survenue d'infections opportunistes (IO) initialement révélatrices de la maladie (notamment la pneumocystose). Ainsi, la surveillance des IO contribue-t-elle au suivi épidémiologique du sida, de même que le suivi de la tuberculose. D'autre part, l'immunodépression induite est à l'origine de la survenue de différents cancers, en particulier les lymphomes, mais aussi, par le biais des infections HHV8 associées, au sarcome de Kaposi.

Les cancers viro-induits constituent une complication de mieux en mieux identifiée au travers des infections répétées ou chroniques : on estime que 15 % des cancers chez l'être humain sont associés à des virus.

Il y a près d'un siècle que l'oncogenèse virale est connue (1908, virus de la leucémie aviaire ; 1911, sarcome de Rous chez le poulet). Depuis, une cinquantaine de virus transducteurs, c'est-à-dire capables de générer une tumeur, ont été identifiés chez les animaux.

Chez l'homme, on retient surtout les virus des hépatites B et C (voir ci-dessus) mais encore les papillomavirus (cancer du col de l'utérus), le HTLV1 (leucémie T), le virus d'Ebstein Barr (lymphome B) et le HHV8 (Kaposi).

La cancérogenèse liée aux papillomavirus permet de faire du cancer du col une maladie sexuellement transmissible dont la prévention repose sur les mesures de contrôle des IST, mais également sur les stratégies de dépistage et de traitement précoces des lésions de stade 1. L'oncogenèse de ces virus est variable en fonction de leur génotype (classés à haut risque ou bas risque de cancer). La prévalence des génotypes impliqués dans le cancer du col de l'utérus varie selon les zones géographiques.

Cette approche épidémiologique permet de souligner l'importance de la surveillance virologique y compris dans les sous-types de virus pour évaluer les stratégies de prévention ou de traitement et identifier les populations les plus exposées.

Ainsi, dans les infections chroniques à HBC, l'identification des génotypes permet également d'établir les schémas thérapeutiques et le pronostic de l'évolution sous traitement. Il en est de même dans une certaine mesure avec les sous-types de VIH.

3 | Les perspectives nouvelles

3.1 Mieux anticiper pour contrôler : l'alerte précoce

Les leçons tirées des politiques de surveillance dans le domaine des maladies transmissibles montrent l'importance d'un signalement précoce des risques émergents pour la santé des populations.

Les risques émergents sont de natures très diverses : il peut s'agir d'un nouvel agent pathogène et les formidables progrès de la microbiologie ces dernières années montrent l'ampleur de ces menaces parmi les virus : virus West-Nile, *Coronavirus* du Sras, grippe aviaire, hantavirus, mais aussi des bactéries (légionelles, mycobactéries atypiques) dont le pouvoir pathogène se développe du fait de voies nouvelles d'inoculation sur des terrains immunologiques affaiblis propices. Mais il peut également s'agir de la résurgence d'une maladie ancienne, quasiment disparue réapparaissant à la faveur de nouvelles prises de risques (syphilis, maladie de Nicolas Favre) ou de menaces épidémiologiques nouvelles par modification ou transformation de l'agent pathogène (développement de l'antibiorésistance notamment).

Les stratégies de maîtrise des maladies infectieuses reposent de plus en plus sur des systèmes de surveillance capables d'identifier ces risques émergents et d'alerter les pouvoirs publics par une action de contrôle.

Le principal enjeu est de pouvoir garantir que toute situation qui représente un risque émergent pour la population, même inconnue ou inattendue des professionnels de santé, soit détectée précocement et gérée de manière à ce que les cas initiaux bénéficient d'une intervention et que la population générale ait le plus de chance d'être protégée.

Certains pays ont mis en place pour cela une surveillance syndromique afin de détecter précocement des épidémies sous forme de cas groupés de syndromes sans forcément qu'un diagnostic étiologique précis soit établi. Appliquée aux risques « émergents » ou réémergents, cette surveillance nécessite un recueil continu de syndromes suffisamment variés pour assurer une bonne sensibilité du dispositif.

D'autres pays ont créé une liste d'événements inhabituels avec des algorithmes opérationnels au niveau clinique, épidémiologique et de laboratoire, permettant d'exclure progressivement les diagnostics jusqu'à confirmer une maladie donnée.

Dans ce contexte, l'adoption par l'OMS du nouveau règlement sanitaire international, en 2005, constitue un enjeu majeur. Il vise à substituer au principe de déclaration internationale de maladies appartenant à une liste définie, la déclaration de tout cas de maladie, même non identifiée, susceptible de constituer une menace pour la santé publique.

De fait, l'organisation de cette veille sanitaire doit désormais se concevoir à l'échelon international :

- le modèle de référence fut longtemps celui du CDC (Center for Disease Control) d'Atlanta aux États-Unis. La surveillance épidémiologique est née aux États-Unis dès 1878 sur des programmes de surveillance vis-à-vis des maladies quarantenaires, en raison des mesures d'isolement qu'elles nécessitaient (variole, fièvre jaune, peste, choléra) ; le principe d'une publication épidémiologique hebdomadaire fût instauré dès 1893. Progressivement les systèmes de surveillance ont été élargis à d'autres maladies. À partir de 1961, le CDC est en charge de la surveillance nationale des maladies infectieuses. La liste des maladies sous surveillance est régulièrement actualisée. La notification demeure volontaire à l'échelon national pour le CDC ; elle ne peut-être obligatoire qu'à l'échelon des États. De multiples systèmes de surveillance sont coordonnés par le CDC. Ils concernent notamment la mortalité sur 121 villes des États-Unis ; mais aussi certaines zones géographiques en particulier la frontière avec le Mexique (BIDS), les toxi-infections alimentaires, la résistance aux antibiotiques, les maladies émergentes, les infections nosocomiales (NNIS). . .

- au niveau européen, les différents crises sanitaires (Sras notamment) et l'émergence du bioterrorisme ont accéléré la mise en place d'une agence de coordination de la sécurité sanitaire en Europe : ECDC. Celle-ci est implantée à Stockholm depuis 2004. Son conseil d'administration réunit des représentants des 25 États membres de l'Union européenne. Ses objectifs prioritaires sont le développement de réseaux de surveillance des maladies infectieuses, et l'amélioration de la qualité et de la cohérence de ces systèmes de surveillance et d'alerte dans les 25 États membres.

3.2 L'évaluation des politiques de santé publique

L'épidémiologie est parfois dite « évaluative » lorsque l'analyse des données permet d'évaluer les résultats obtenus dans le contrôle des maladies.

Depuis une dizaine d'années, les pouvoirs publics ont mis en œuvre des plans de santé dont les objectifs sont parfois très spécifiques vis-à-vis d'une maladie (plan de lutte contre le VIH ou contre les hépatites ou même plan cancers) ou plus globaux vis-à-vis de la gestion de risques (plan santé-environnement ; plan santé-travail ; plan nutrition-santé).

La loi du 9 août 2004 a par ailleurs fixé 100 objectifs de santé publique à atteindre d'ici 2008 ; ces objectifs sont non seulement qualifiés mais également, pour la plupart, quantifiés. Pour évaluer la réalisation de ces objectifs, on définit des indicateurs de résultats. La surveillance des maladies ou des risques concernés doit pouvoir intégrer ces indicateurs. Un suivi annuel est prévu, coordonné par la DGS et par la Drees. Les indicateurs de suivi ont été définis en 2005. Ils sont divers : indicateurs de morbidité et de mortalité ; ils portent également sur les inégalités sociales. Les maladies infectieuses sont très largement concernées par les indicateurs qui portent sur les pathologies les plus importantes : tuberculose, VIH, grippe, IST, hépatites, mais également couverture vaccinale.

Cette démarche est extrêmement importante au plan de la santé publique. Elle vise à mettre une réelle cohérence entre l'analyse des besoins de santé, les choix d'orientation des politiques de santé, et la pertinence ou l'efficacité des actions conduites.

Elle souligne la part croissante des besoins d'information. Elle met en évidence nos insuffisances pour répondre à l'ensemble des besoins :

- faiblesse de la culture épidémiologique chez les professionnels de santé, notamment en pratique libérale ;
- faiblesse des systèmes d'information au niveau des producteurs de données tant en pratique libérale que dans les établissements de santé ou les institutions contribuant aux politiques de santé publique, du fait notamment des cloisonnements dans les secteurs de la santé et de l'incompatibilité des systèmes d'information.

Conclusion

Plus que jamais, les maladies infectieuses, par leur capacité d'évolution, d'adaptation, de transformation au sein du monde vivant, apparaissent comme

une menace pour la santé humaine. Malgré les immenses progrès de la science et de la médecine, malgré les innovations thérapeutiques et immunologiques, le risque infectieux demeure une réalité permanente. Le franchissement de la barrière d'espèce, les transformations technologiques de notre environnement, les pratiques de soins invasives, les modifications de la réceptivité de l'hôte, les migrations humaines et animales apparaissent comme autant de facteurs de risque pour l'émergence, et la diffusion, d'agents pathogènes à l'échelon planétaire.

Aussi, le contrôle des maladies infectieuses ne peut plus reposer sur des seules stratégies thérapeutiques et vaccinales isolées. La maîtrise de tous ces risques infectieux nécessite des systèmes de surveillance en médecine humaine et en médecine vétérinaire. Ces systèmes doivent s'appliquer aux populations exposées pour l'identification et la prise en charge des cas, aux agents pathogènes pour analyser leurs évolutions, leur écosystème, leur sensibilité aux anti-infectieux. Cette surveillance permanente nécessite une démarche coordonnée et complémentaire des cliniciens, des biologistes et des épidémiologistes, non seulement au plan national, mais également au niveau européen, et à l'échelon mondial.

Recommandations

Malgré les progrès immenses accomplis tout au long du XX^{e} siècle pour la maîtrise des maladies infectieuses, la situation épidémiologique demeure préoccupante, et les risques infectieux constituent toujours une préoccupation absolument prioritaire dans le champ de la santé publique.

L'apparition de nouveaux agents pathogènes, le franchissement de la barrière d'espèce, le développement de la résistance des micro-organismes aux thérapeutiques, mais aussi les migrations des populations ou le développement de technologies nouvelles favorisant la dispersion des agents infectieux, sont à l'origine de nouveaux risques regroupés dans le cadre des maladies dites « émergentes ».

La maîtrise de ces risques suppose le développement des stratégies de contrôle, et en particulier les mesures suivantes :

1. Renforcer la mise en place des systèmes de surveillance des maladies humaines et animales, avec le développement de systèmes de transmission informatique sécurisée et harmonisée.

2. Renforcer la coordination de la surveillance des maladies animales et humaines au niveau national et notamment au niveau des agences de sécurité sanitaire, et par une étroite concertation des administrations centrales.

3. Développer dans les professions de santé une formation en santé publique et assurer les moyens nécessaires à la participation de ces professionnels aux actions de surveillance et d'évaluation.

4. Renforcer la communication vers les populations exposées pour améliorer l'adhésion aux politiques de prévention et notamment de vaccination.

5. Développer les réseaux de surveillance des populations les plus exposées et les plus vulnérables.

6. Renforcer les capacités d'expertise des laboratoires de référence en microbiologie.

7. Renforcer le développement des recherches sur les systèmes de modélisation des risques et d'approche prospective des risques infectieux.

8. Développer les recherches sur l'épidémiologie génétique, sur les modes de transmission et de dispersion des agents infectieux et sur les conditions de franchissement de la barrière d'espèce.

9. Soutenir les programmes de surveillance et de contrôle des maladies infectieuses dans les pays en développement à partir de réseaux clinique, microbiologique et épidémiologique.

10. Favoriser la mise en place des structures de surveillance européenne (ECDC) et internationale (OMS) en s'appuyant sur le nouveau règlement sanitaire international, ainsi que sur la formation des professionnels à la surveillance, sur les capacités des laboratoires microbiologiques, notamment dans les pays en développement.

Références bibliographiques

Académie des sciences (2006). RST N° 23. *Épidémiologie : conditions de son développement en France et rôle des mathématiques*. Animateur : A.J. Valleron, EDP Sciences.

Bonmarin I., Desenclos JC. (2003). Description des systèmes nationaux de surveillance en France. *Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000*. Rapport InVS.

Bronowicki JP., Barraud H., Peyrin-Biroulet L. (2005). Épidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite C. *Rev Prat*, **55** : 607-614.

Brücker G. (2004). La surveillance épidémiologique. *In : Traité de Santé Publique*, Bourdillon F., Brücker G., Tabuteau D. (eds.). Flammarion Médecine Sciences.

Campèse Ch., Jarrand S., Decludt B., Jacquier G., Che D. (2004). Les légionelloses déclarées en France en 2003. *Bull Epidemiol Hebdo*, **36-37** : 174-176.

Che D., Cailhol J., Campese C., Decludt B. (2004). Situation épidémiologique de la tuberculose en Ile-de-France. *Rev Mal Respir*, **21** (2) : 272-8.

Che D., Campese C., Decludt B. (2004). Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. *Bull Epidemiol Hebdo* ; **4** : 13-16.

Couturier E., Michel A., Basse-Guérineau AL., Semaille C., et les médecins participants au Réseau de surveillance de la syphilis (2004). Surveillance de la syphilis en France métropolitaine, 2000-2002. *Bull Epidemiol Hebdo*, **3** : 9-12.

Desenclos JC. (2004). Maladies infectieuses émergentes. *In : Traité de Santé Publique*. Bourdillon F., Brücker G., Tabuteau D. (eds.). Flammarion Médecine Sciences.

Desenclos JC., De Valk H. (2005). Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Med et Mal Inf.*, **35** (2) : 49-61.

De Valk H., Vaillant V., Desenclos JC. (2004). Infections d'origine alimentaire. *In : Traité de Santé Publique,* Bourdillon F., Brücker G., Tabuteau D. (eds.). Flammarion Médecine Sciences.

Drucker J. (2002). *Les détectives de la santé*. Nils éditions Paris.

Ganière JP., Ruvoen N., André Fontaine G. (2001). Les zoonoses infectieuses des animaux de rente. *Med Mal Inf*, **31** suppl 2 : 143-158.

Goulet V., Jacquet C., Martin P., Vaillant V., Laurent E., De Valk H. (2004). Surveillance de la listériose humaine en France, 2001. *Bull Epidemiol Hebdo*, **4** : 13-16.

Gregori L., Combie N., Palmer D. *et al.* (2004). Effectiveness of lencoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet*, **384** : 529-531.

Guan Y., Zheng BJ., He YQ. *et al.* (2003). Isolation and characterisation of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*, **302** : 276-8.

Herida M., Sednaoui P., Laurent E., Goulet V. *et al.* (2004). Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonocoques (Rénago). *Bull Epidemiol Hebdo*, **15** : 57-59.

Inserm (2004). *Expertise collective — Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie*. Éditions Inserm.

Jougla E. (2003). La mortalité prématurée en France. *Bull Epidemiol Hebdo*, 30-31 : numéro thématique.

Klempner MS., Shapiro DS. (2004). Crossing the specie barrier-one small step to man, one giant leap to mankind. *N England J Med*, **350** : 1171-72.

Parent du Chatelet I., Levy Bruhl D. (2004). *Surveillance de la rougeole en France*. Rapport InVS.

Peden AH., Head MW., Ritchie DL., Bell JE., Rondine JW. (2004). Preclinical CJD after blood transfusion in a PRSP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*, **364** : 527-529.

Pol S. (2005). Épidémiologie et histoire naturelle de l'hépatite B. *Rev Prat*, **55** : 599-606.

Poupon R. (2005). État des connaissances sur l'hépatite C : épidémiologie prise en charge et traitements actuels. *Bull Acad Natle Med*, **189** : 375-387.

Rotivel Y., Goudel M., Bourhy H., Tsiang H. (2001). La rage des chiroptères en France. Actualités et importance en santé publique. *Bull Epidemiol Hebdo*, **39** : 189-192.

Vaillant V., De Valk H., Baron E. (2004). *Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France*. Rapport InVS.

Vabret A. (2004). Émergences et barrières d'espèces. *Med Mal Infect*, **34** : 506-513.

Wolfe ND., Switzer WM., Bhullar VB. *et al.* (2004). Naturally acquired simian retrovirus infections in Central African hunters. *Lancet*, **363** (20) : 931-937.

CHAPITRE 2

Maladies infectieuses en médecine humaine et vétérinaire, passage des barrières d'espèce

GILLES BRÜCKER, YVES LEFORBAN ET BERNARD VALLAT

Introduction

Du point de vue zoologique, l'homme n'a que peu de particularités par rapport aux autres espèces de mammifères et il n'est donc pas surprenant qu'hommes et animaux partagent beaucoup de maladies et, en particulier, celles d'origines parasitaire ou infectieuse. Pourtant médecine vétérinaire et médecine humaine ont eu des développements trop souvent séparés et les interactions à travers les études de pathologie comparée sont assez récentes.

Les maladies animales revêtent une importance économique considérable en raison des pertes économiques directes et des entraves au commerce international des animaux et produits animaux qu'elles occasionnent. Ces dernières années ont vu le public se familiariser à travers les médias avec les noms des grandes maladies animales, telles que la fièvre aphteuse ou l'encéphalite spongiforme bovine (ESB ou maladie de la vache folle). L'épisode de fièvre aphteuse en 2001 au Royaume-Uni, avec deux foyers secondaires en France, est un bon exemple des conséquences catastrophiques et des crises que peuvent entraîner les maladies animales. L'on ne saurait oublier, non plus, l'impact médiatique de maladies humaines émergentes d'origine animale, comme les fièvres hémorragiques africaines (Ebola ou Marburg), le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) ou le syndrome respiratoire aigu sévère (Sras).

On distingue, en effet, parmi les maladies animales, celles qui peuvent toucher l'homme et les animaux — les zoonoses ou maladies zoonotiques — et celles ne relevant que de l'art vétérinaire. La plupart des zoonoses n'entraînent que des pertes économiques limitées chez les animaux et leur importance tient donc à leur caractère zoonotique. On peut considérer que les zoonoses correspondent aux premiers franchissements connus de la barrière d'espèce entre animal et homme. Le danger que représentent pour l'homme certaines zoonoses a été très tôt identifié et de nombreuses pratiques sociales ou alimentaires sont basées sur cette connaissance empirique du danger de transmission de maladies de l'animal à l'homme (tabous sur la consommation de la viande de porc, par exemple).

Mais à l'exception de ces zoonoses historiques, depuis longtemps identifiées, il était admis que la plupart des bactéries et des virus étaient adaptés à l'homme, à une espèce ou un groupe d'espèces animales et que cette situation était relativement stable. Ce n'est que depuis quelques décennies, avec l'apparition de maladies nouvelles comme le sida ou les maladies à prion, que l'on s'est interrogé sur la validité du concept de barrière d'espèces. Celui-ci n'est pas nouveau en soi, mais il était auparavant considéré comme un phénomène rare, résultant d'une lente adaptation au même titre que les autres processus d'évolution.

1 | État de l'art

1.1 Santé animale : importance économique et médicale des maladies infectieuses et parasitaires des animaux

Il existe de grandes maladies animales, pendant des épidémies humaines, qu'on dénomme épizooties. Il s'agit de maladies contagieuses causées en général par des virus, parfois des bactéries, plus rarement des parasites, et dont la gravité est due à leur très grande contagiosité et/ou à la sévérité des pertes qu'elles occasionnent à l'élevage d'une région, d'un pays, voire d'un continent. La fièvre aphteuse constitue l'exemple même d'une épizootie majeure : le coût de l'épisode de fièvre aphteuse au Royaume-Uni en 2001 a été estimé à six milliards de livres sterling soit environ neuf milliards d'euros (Thompson *et al.*, 2002). La maladie a touché plus de 2 000 élevages et entraîné l'abattage et la destruction de six millions d'animaux. Certaines des maladies animales comme la rage, l'ESB, la grippe (influenza) aviaire, la fièvre de la vallée du Rift sont potentiellement transmissibles à l'homme. À leur impact économique sur l'élevage s'ajoute alors un risque pour la santé publique. L'ESB a coûté au Royaume-Uni trois milliards de livres sterling, et en France le seul coût du stockage et de la destruction des farines animales appliqués dans le cadre de la lutte contre cette maladie s'élève à 50 millions d'euros par an.

Dans les pays en développement, les pertes commerciales occasionnées par les maladies animales sont moins importantes mais l'élevage et les animaux contribuent directement à l'économie des familles les plus pauvres. Ainsi l'influenza aviaire, qui sévit depuis début 2004 en Asie du Sud-est, a causé la mort de 54 personnes et a entraîné l'abattage de plus de 140 millions de volailles. Ces abattages, tout à fait justifiés en termes de stratégie de contrôle, ont eu des conséquences extrêmement négatives sur l'économie rurale du Vietnam, du Cambodge, de la Thaïlande et de l'Indonésie. La vente des animaux de basse-cour et de leurs produits constitue en effet une part non négligeable du revenu des familles. Ces revenus, bien que modestes, permettent d'acheter des produits de première nécessité et parfois de payer l'école des enfants.

Les maladies animales se propagent par les mouvements d'animaux vivants mais elles sont parfois introduites aussi par les produits animaux : on l'a vu avec les farines animales et l'ESB et avec l'épizootie de fièvre aphteuse au Royaume-Uni, sans doute introduite par des déchets de viandes contaminées par le virus aphteux (déchets en provenance d'un aéroport international), distribués illégalement à des porcs.

Pour ce qui concerne les méthodes de lutte, l'aspect économique est pris en compte ; ainsi l'abattage des animaux infectés est la méthode de choix car ils sont la source principale de virus et ils constituent souvent des non-valeurs économiques même s'ils guérissent ultérieurement. La vaccination contre les maladies épizootiques est le plus souvent utilisée pour limiter leur propagation. Des zones tampons de vaccination sont ainsi établies dans ce but entre les zones infectées et les zones indemnes.

Parmi les maladies parasitaires ayant un impact socio-économique considérable, citons les trypanosomiases animales. Elles représentent dans l'Afrique intertropicale un des freins majeurs au développement de l'élevage.

1.2 Maladies infectieuses humaines et vétérinaires : les zoonoses

Parmi les maladies zoonotiques, on peut distinguer les zoonoses « historiques », c'est-à-dire connues avant le XXe siècle, telles le charbon et la rage, de celles de découverte ou de constatation plus récente, telles que les encéphalites spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), les fièvres hémorragiques, le syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) ou la grippe aviaire.

On trouve, entre les deux, toute une série de maladies zoonotiques découvertes au cours du XXe siècle sans que l'on sache s'il s'agit de nouvelles apparitions chez l'homme ou de maladies qui existaient et dont on a seulement identifié l'agent. On a aussi parlé de « zoonoses mineures » quand l'atteinte de l'homme était rare et ne se traduisait que par une maladie bénigne : ainsi, par exemple, l'infection humaine par le bacille du rouget du porc ou la maladie de Newcastle de la poule et, jusqu'à récemment, par l'orthomyxovirus de l'influenza aviaire hautement pathogène (HPAI).

La fin du XXe siècle a vu l'apparition de nouvelles maladies majeures (sida, fièvres hémorragiques, maladies à prions) ou la réapparition d'autres dans certaines régions (recrudescence de la rage en Afrique, de la fièvre typhoïde et de la tuberculose dans certains pays d'Europe de l'Est). L'impression qui prévaut aujourd'hui dans le public est qu'on assiste non à une régression mais, au contraire, à une recrudescence des maladies (humaines et animales) et que le danger des maladies nouvelles est plutôt devant nous. Est-ce l'effet d'une amplification médiatique ou la réalité ? C'est ce que nous essaierons de clarifier.

1.3 Le génie des maladies infectieuses

Dans un essai intitulé *« Naissance, vie et mort des maladies infectieuses »* Charles Nicolle (1866-1936) dessine un panorama des maladies dans le temps,

créant le terme de maladies d'avenir (citant entre autres la fièvre de Malte). *« Il y aura des maladies infectieuses nouvelles... qui apparaîtront comme Minerve apparut, sortie tout armée du cerveau de Jupiter. . . Pour qu'on la reconnaisse plus vite, il faudrait que l'infection nouvelle soit. . . douée d'un pouvoir marqué de contagiosité, telle autrefois la syphilis à son débarquement en Europe »* annonce-t-il en 1930.

Pour Charles Nicolle, les risques biologiques nécessitent une approche tout à fait particulière et spécifique « . . . les *maladies* infectieuses, comme tous les phénomènes vivants, ne sont plus aujourd'hui ce qu'elles étaient hier et ne sont pas aujourd'hui ce qu'elles seront demain. . . ». Il s'interroge déjà sur la possibilité d'éradication de certaines maladies infectieuses, qui ne lui paraît « pas formellement impossible. . . mais ne pouvant être espérée que pour quelques maladies ». Il souligne, enfin, qu'une médication insuffisante « aura pour résultats de créer des races microbiennes plus difficiles à détruire » et conclut « qu'il faut faire confiance à ceux qui nous suivront ». Il est inutile d'insister sur les confirmations que l'éradication de la variole et l'apparition, à peu près contemporaine, du sida et de l'antibiorésistance (entre autres) ont apporté à ces remarquables anticipations.

1.4 Les maladies émergentes et réémergentes

Dans le domaine vétérinaire, on a vu apparaître en France de nouvelles maladies avec l'industrialisation de l'élevage porcin à partir des années 1960. Citons la maladie d'Aujeszky *(due à un herpesvirus porcin*), très rare jusqu'en 1970 et cantonnée aux bovins, ou encore les grippes, avec de nouveaux sous-types de myxovirus (H1N1, H3N2) communs à l'homme, aux porcs et aux oiseaux, la parvovirose et les coronaviroses porcines (gastro-entérite transmissible, diarrhée épidémique porcine), le syndrome dysgénésique et respiratoire ou, apparue plus récemment, la maladie du dépérissement due à un circovirus. Certains de ces virus ont causé des vagues épidémiques puis ont disparu (gastro-entérite transmissible) alors que d'autres se sont installés sous une forme persistante dans les régions à forte densité d'élevage, comme en Bretagne (maladie d'Aujeszky et syndrome dysgénésique et respiratoire).

1.5 Barrières d'espèces et zoonoses

Les zoonoses correspondent à une forme particulière du franchissement de la barrière d'espèce entre certains animaux et l'homme. Les contacts étroits que l'homme a développé avec les animaux à travers la domestication et l'évolution de son mode de vie ont sans doute contribué à augmenter le risque de passage

des germes de l'animal à l'homme (mais aussi de l'homme à l'animal comme pour la tuberculose à *Mycobacterium tuberculosis*) et entre espèces animales. L'homme, par ses pratiques, peut aussi contribuer à favoriser le franchissement de la barrière d'espèce : la distribution de farines de viande et d'os aux bovins est responsable de l'apparition de l'ESB.

1.6 Les nouvelles données

Si l'on connaît les principales modalités épidémiologiques à l'origine de la modification des pathologies, il est souvent difficile de reconstituer *a posteriori* le processus qui a présidé à l'émergence d'une nouvelle maladie (King, 2004). De même, il est difficile de prédire l'émergence d'une nouvelle maladie ou son adaptation à une nouvelle espèce, voire plus simplement d'avoir une idée de son amplitude future. Citons, à titre d'exemple, les prévisions alarmistes sur le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt Jakob (vMCJ) qui prévoyaient plus de 500 000 cas humains, dont on est heureusement bien loin, ou encore la panique ayant suivi dans les années 1970 le cas humain de mélioïdose au Jardin des Plantes de Paris et qui s'est avérée injustifiée.

Devant cette difficulté prédictive, nous nous contenterons de passer en revue les facteurs qui semblent favoriser ce passage de la barrière d'espèces, sans que l'on puisse, pour la plupart des maladies, déterminer une cause univoque responsable de ce passage. Nous insisterons sur les facteurs liés aux animaux et à leur environnement, les facteurs strictement humains étant traités dans un autre chapitre.

1.6.1 Les données démographiques

On a assisté, depuis trois décennies, à un exode rural massif la population urbaine dans le monde s'élevait à 2,9 milliards en 2000 ; elle devrait atteindre 5 milliards d'ici 2030. Dans les pays développés, les progrès de la médecine, de la science et de la technologie ont amené un vieillissement de la population et augmenté le nombre d'individus au système immunitaire plus fragile. Dans ces pays, la population qui s'accroît le plus vite est celle des personnes de plus de 60 ans. Cette population est plus sensible aux agents infectieux et aux germes susceptibles de générer des intoxications alimentaires ou des maladies véhiculées par l'eau. D'autre part, la croissance de la population mondiale concerne surtout les pays en développement. Dans ces pays, le sida et la malnutrition augmentent la vulnérabilité aux infections et contribuent à la réémergence d'infections, dont certaines maladies zoonotiques. La part prise par les maladies infectieuses dans la mortalité dépasse 40 % dans ces pays, alors qu'elle est inférieure à 10 % dans les pays industrialisés.

1.6.2 Les contacts hommes/animaux

Beaucoup des maladies émergentes humaines sont dues à l'exposition à des agents pathogènes zoonotiques. La faune sauvage peut créer des réservoirs de maladies zoonotiques d'où peuvent émerger des agents inconnus jusque-là. La transmission à l'homme peut se faire à partir du réservoir animal primaire ou, indirectement, par l'intermédiaire d'hôtes secondaires ou tertiaires.

Les virus Hendra et Nipah, par exemple, ont les chauves-souris (roussettes) comme hôtes primaires porteuses saines du virus. Du fait de la déforestation, ces chauves-souris frugivores ont dû se rapprocher des villages pour se nourrir alors qu'elles vivaient auparavant en écosystème forestier. Le virus Nipah a alors franchi la barrière d'espèce en contaminant le porc et l'homme. La maladie a conduit, en 1999, à 400 décès humains et à la disparition de 90 % du cheptel porcin de la Malaisie (CDC, 1999).

L'émergence du coronavirus du Sras en Chine est très vraisemblablement liée à l'existence d'une ou de plusieurs sources animales. La cohabitation des humains et des animaux sur les marchés d'animaux non domestiques vivants est considérée comme l'événement déclencheur de cette épidémie (Bhattacharya *et al.*, 2003).

Ces deux exemples montrent que les populations d'animaux sauvages peuvent constituer des réservoirs d'agents pathogènes mettant en péril la santé humaine et animale. D'autre part, les maladies de la faune sauvage et la sensibilité de certaines espèces à ces nouveaux agents émergents (sensibilité de certaines espèces d'oiseaux sauvages aux virus de l'influenza aviaire) représentent une lourde menace pour la conservation de la biodiversité dans le monde (Anonyme, 2002 et Daszak *et al.,* 2000).

En matière d'interface homme-animal, il faut noter que, dans les pays industrialisés, les contacts entre l'homme et les animaux de compagnie sont beaucoup plus étroits et plus fréquents que les contacts avec les animaux de ferme. Ceci a deux conséquences inverses. D'une part, beaucoup d'enfants n'ont plus de contact avec les animaux de la ferme, d'où l'apparition de certaines pathologies comme des infections par *Escherichia coli* vérotoxique *O157*, par exemple après la visite de fermes pédagogiques par des écoliers. D'autre part, le contact étroit entre l'animal de compagnie, son propriétaire et les membres de sa famille augmente le danger de transmission à l'homme de germes possiblement zoonotiques hébergés par ces animaux. La mode des nouveaux animaux de compagnie (Nac), tels que singes, rongeurs, oiseaux exotiques, serpents, reptiles, peut aussi avoir des conséquences dangereuses car on sait pour l'instant peu de choses sur les agents infectieux qu'ils peuvent héberger et leur risque de transmission à l'homme (CNR, 2003).

1.6.3 La mondialisation du commerce des animaux et produits animaux

La mondialisation représente l'une des évolutions les plus remarquables du dernier quart de siècle. Cette évolution a eu un impact profond sur les échanges internationaux et l'économie mondiale. Les animaux et leurs produits peuvent être transportés sur de grandes distances et dans des délais très courts, souvent inférieurs à la période d'incubation de beaucoup d'agents infectieux pathogènes. On assiste ainsi au transport de moutons vivants depuis l'Australie jusqu'aux pays du Golfe et au Moyen-Orient. Des bateaux spéciaux, avec des aménagements adaptés, ont été construits dans ce but.

Le recours à la quarantaine (isolement et observation des animaux) est une pratique très ancienne, pour éviter que des maladies ou des agents infectieux ne soient introduits avec les animaux vivants. La quarantaine fait toujours partie des méthodes de prévention des maladies infectieuses. Pour être efficace, elle doit durer deux à trois fois la période d'incubation moyenne de la maladie (soit en général 21 jours). Elle peut s'effectuer soit dans le pays d'origine des animaux, soit dans le pays qui les introduit, soit dans les deux pays lorsqu'il n'existe pas une confiance absolue. Cette période de quarantaine est aussi souvent mise à profit pour tester les animaux et s'assurer qu'ils ne sont pas porteurs asymptomatiques des virus et bactéries que l'on veut éviter. Les animaux sont également parfois vaccinés contre ces maladies.

L'homme, par ses voyages, peut également transporter les agents de zoonoses sur des grandes distances. Ainsi, le Sras, apparu en Chine en 2001, a rapidement été disséminé dans plusieurs pays (Canada, États-Unis, Japon) par des voyageurs en provenance des zones touchées. De même, les virus de la grippe se propagent à l'échelle mondiale dans les populations humaines et animales, qu'il s'agisse de souches distinctes ou des mêmes souches de virus (souches aviaires hautement pathogènes pouvant exceptionnellement infecter le porc et l'homme).

L'expansion du commerce mondial des produits alimentaires au cours des dernières décennies et celle des voyages ont entraîné une augmentation significative de la portée et de la diversité des maladies d'origine alimentaire. On connaît aujourd'hui plus de deux cents maladies et toxi-infections d'origine alimentaire.

1.6.4 Les nouvelles méthodes d'élevage

Dans les parties du monde où les systèmes intensifs d'élevage de bétail et de volailles se développent rapidement, un nombre de plus en plus grand

d'animaux sont confinés dans un espace de plus en plus restreint, facilitant la dissémination des agents infectieux pathogènes. D'importantes populations d'animaux génétiquement identiques sont particulièrement vulnérables à l'apparition de nouveaux agents pathogènes. En France et en Europe, cette intensification de l'élevage a été blâmée et rendue systématiquement responsable de l'apparition de nouvelles pathologies (ESB) ou de la réapparition de maladies éradiquées (fièvre aphteuse en 2001). Il faut cependant relativiser. Si la concentration des animaux (volailles et porcs) dans des unités hors sol est sans conteste un facteur de diffusion des bactéries et des virus lorsqu'ils sont introduits, c'est, à l'inverse, le retour aux méthodes plus traditionnelles, comme l'élevage de plein air, qui constitue le plus grand risque de contamination à partir de la faune sauvage pour certaines pathologies comme l'influenza aviaire ou la brucellose porcine. On assiste aussi à une évolution de la sensibilité à certains agents bactériens, viraux ou parasitaires pour lesquels les animaux et l'homme étaient considérés comme des culs-de-sac épidémiologiques : contamination interhumaine par la maladie de Creutzfeldt-Jakob par voie iatrogène (Billette de Villemeur, 1997) et la transmission de la rage par des greffes d'organes prélevés sur des donneurs humains infectés aux États-Unis (CDC, 2004) et en Allemagne en 2004 (Hellenbrand, 2005).

1.6.5 Climat et modification des écosystèmes

De plus en plus de données démontrent l'impact de la modification climatique sur les maladies animales, qu'elles soient zoonotiques ou non. Pour la plupart des zoonoses, les contacts entre l'homme, le vecteur et le réservoir animal, sont l'équation clé de la transmission et le climat peut influer sur les défenses de l'hôte, sur les vecteurs et sur l'habitat des animaux réservoirs.

La fièvre de la vallée du Rift est une zoonose autrefois cantonnée en Afrique sub-saharienne. L'aire d'extension de son vecteur, un moustique *(Culex species),* s'étend sans cesse vers le Nord (y compris sur le pourtour méditerranéen). Il est possible que cette zoonose atteigne la France si son vecteur réussit à s'implanter en Camargue. Ce scénario s'est produit avec le moustique vecteur du virus West Nile, déjà présent en Camargue où on a vu en 2000 apparaître la maladie chez les chevaux. Ce moustique a aussi envahi la quasi-totalité du territoire des États-Unis et le Sud du Canada. Le rôle joué par les oiseaux migrateurs a sans doute été déterminant pour l'introduction du virus dans de nouvelles régions où le vecteur était déjà présent.

À la même période que la West Nile en Camargue, la France a vu apparaître la fièvre catarrhale ovine en Corse (appelée aussi Bluetongue, causée par un orbivirus transmis par *Culicoides species*) (Cirad — DGAL, 2001).

Les conditions écologiques et environnementales, elles-mêmes liées au climat, contribuent aussi à déterminer le potentiel épidémique des zoonoses émergentes. Quand les conditions environnementales sont favorables, les populations de rongeurs, et l'incidence des maladies humaines qui en dépendent, peuvent augmenter de façon spectaculaire. On a ainsi observé chez l'homme, au cours des dernières années, l'émergence du syndrome pulmonaire à *Hantavirus* et la réémergence de la peste et de la tularémie aux États-Unis. Ces événements nous rappellent les risques d'épidémies zoonotiques que peut induire une rupture de l'équilibre écologique entre l'animal et l'homme.

Depuis le milieu des années 1970, plus de vingt maladies infectieuses transmises par les tiques ont été identifiées chez l'homme. Plusieurs ont des réservoirs animaux. Pour diverses raisons, l'homme est de plus en plus exposé aux tiques vectrices et aux agents pathogènes associés. La maladie de Lyme, transmise par des tiques du genre *Ixodes*, en est un bon exemple. Au départ maladie rare, elle est devenue endémique dans plusieurs parties du monde, y compris en France dans certaines zones. Cette émergence est due principalement à des conditions écologiques favorables à une forte augmentation des populations de rongeurs hébergeant les tiques vectrices. Outre l'homme, cette maladie semble toucher aussi cliniquement d'autres espèces animales dont les bovins. L'ehrlichiose, due à *Anaplasma phagocytophilum*, identifiée chez les bovins, paraît constituer aussi un risque de zoonose émergente (Archimède, 2003).

1.6.6 Progrès des sciences et de la médecine

Les progrès des sciences et de la médecine ont permis, entre autres, l'éradication ou le contrôle des grandes maladies humaines (variole) et animales (peste bovine) et la prévention efficace par la vaccination d'autres maladies (rage). Mais ils ont aussi contribué à faire apparaître de nouveaux risques. Les laboratoires de recherche, en particulier ceux qui procèdent à des inoculations d'animaux, peuvent aussi constituer des risques nouveaux pour l'homme : ainsi en 1979, dans l'ex-URSS, un aérosol de bacille du charbon (anthrax), échappé d'une unité de production microbiologique, a causé la maladie chez 96 personnes et entraîné 64 décès. La plupart des victimes vivaient dans une zone de 3 km autour de l'usine ; une mortalité élevée due au charbon a également été observée chez les animaux (Meselson *et al.*, 1994).

En 2004, des contaminations de manipulateurs par le virus Ebola et par le bacille du charbon ont été rapportées en Russie. Ce risque rejoint celui du bioterrorisme et est aggravé par les possibilités qu'offrent les manipulations génétiques de créer des souches résistantes ou non décelables de virus et de bactéries.

2 La situation en France en matière de surveillance, de lutte et de recherche sur les maladies infectieuses

2.1 Les forces

2.1.1 Des réseaux de surveillance et de laboratoires vétérinaires couvrant tout le territoire national

Réseaux des vétérinaires sanitaires

À travers le réseau des 8 000 praticiens vétérinaires privés disposant d'un mandat sanitaire — à qui le ministère de l'Agriculture a confié une mission officielle de surveillance des maladies infectieuses réglementées — la France dispose d'un système extrêmement efficace de surveillance des maladies animales sur tout son territoire. Cette surveillance concerne surtout les bovins, mais les autres espèces de rente (porcs et volaille) font aussi l'objet d'une surveillance, notamment à travers les vétérinaires exerçant dans les coopératives et les groupements de producteurs. Une préoccupation particulière concerne les animaux de compagnie. Le réseau des vétérinaires praticiens est en première ligne pour assurer la surveillance de plus de 20 millions de chiens et de chats, voire d'autres espèces exotiques, qui vivent à nos côtés et peuvent être facteurs de problèmes de santé publique.

Groupements de défense sanitaire du bétail

À côté des vétérinaires sanitaires, il existe, dans chaque département, des groupements de défense sanitaire (GDS), créés et administrés directement par les éleveurs mais employant des vétérinaires. Ces groupements interviennent, d'une part, comme interlocuteurs de l'État pour la définition de sa politique de santé animale (pour les animaux de rente) et, d'autre part, comme conseillers des éleveurs en matière sanitaire pour les maladies non réglementées. Dans certains départements, ils peuvent aussi disposer d'une délégation de service public pour la gestion de certaines prophylaxies de maladies réglementées ou pour l'identification des bovins. Cette identification est obligatoire : elle permet d'assurer la traçabilité des animaux et de leurs produits, depuis la production jusqu'à la consommation.

Réseau de laboratoires vétérinaires départementaux (LVD)

La France dispose de 78 laboratoires vétérinaires départementaux gérés par les conseils généraux, employant plus de 2 500 personnes, et répartis sur tout

le territoire (y compris outre-mer). Ils réalisent des analyses à la demande des vétérinaires de terrain et pour le compte du ministère de l'Agriculture et de la Pêche, dans le cadre du contrôle des maladies animales réglementées et des plans de surveillance et de contrôle des produits alimentaires. Ces laboratoires pratiquent aussi des analyses pour l'industrie agroalimentaire. Ils constituent un important relais d'information lors d'apparition de pathologies ou de germes nouveaux sur le terrain. Les informations récoltées et les souches de virus et de bactéries isolées sont transmises aux laboratoires nationaux de référence (LNR) ou, pour les *Listeria* et les salmonelles, aux centres nationaux de référence (CNR).

Maladies animales réglementées

Il existe en France deux listes de maladies réglementées, définies par les articles L 222-1, L 223-2 et L 223-4 du Code rural : les maladies réputées contagieuses (MRC) et les maladies à déclaration obligatoire (MDO). L'application des mesures de police sanitaire est réservée aux MRC. Il existe, ainsi, des plans nationaux de contrôle pour la tuberculose et la brucellose chez les différentes espèces animales. L'inscription d'une maladie en tant que MRC se fonde sur son impact sur la santé publique et sur l'économie de l'élevage ou le commerce international. Ne figurent pas dans cette liste les affections dont les conséquences ne justifient pas l'action des services vétérinaires de l'État ou les maladies pour lesquelles aucune mesure d'intervention n'est souhaitable. Le classement d'une maladie en tant que MDO répond essentiellement à un objectif de veille épidémiologique. Ces maladies ne font pas l'objet de mesures de police sanitaire.

Les listes des MRC et des MDO ont été actualisées en 2004, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) sur la base des principes suivants : maladies importantes pour l'économie et/ou pour la santé publique (MRC) ; maladies dont l'importance économique et/ou en santé publique est jugée insuffisante pour être une MRC mais suffisante pour justifier une épidémiosurveillance (MDO). L'établissement de ces deux listes a tenu compte de la liste des maladies humaines à DO, de l'existant dans le domaine européen et international, et des risques émergents (Afssa, 2004).

In fine, 51 maladies animales, dont 11 sont des zoonoses, sont considérées comme MRC et 17, dont 5 sont des zoonoses, sont classées dans la liste des MDO. Certaines maladies, comme le botulisme et la chlamydophilose, sont classées dans l'une ou l'autre liste selon les espèces animales touchées. Seules sont incluses dans la liste des MDO les maladies faisant l'objet d'une réelle action d'épidémiosurveillance. Le tableau 2.1 récapitule les maladies réputées contagieuses.

Nom de la maladie*	Espèces animales visées par la réglementation									
	Bv	Ov Cp	Pc	Cer	Eq	Car	Ron	Ois	Abei	Pois
Rage (a)	+	+	+	+	+	+	+	+		
Fièvre charbonneuse (b)	+	+	+	+	+	+	+			
Fièvre aphteuse (c)	+	+	+	+						
Stomatite vésiculeuse	+		+		+					
Brucellose (d)	+	+	+							
Cowdriose	+	+								
Fièvre catarrhale (*blue tongue*)	+	+								
Fièvre de la vallée du Rift	+	+								
Peste bovine (e)	+	+								
Tuberculose (f)	+	Cp		+						
Anaplasmose	+									
Dermatose nodulaire	+									
Encéphalopathie spongiforme bovine	+									
Péripneumonie contagieuse	+									
Septicémie hémorragique	+									
Théiléiriose	+									
Trypanosomose (g)	+									
Maladie de Nairobi		+								
Peste des petits ruminants		+								
Pleuropneumonie contagieuse		+								
Tremblante		+								
Varioles ovine (clavelée) et caprine		+								
Maladie hémorragique épizootique (cerf)				+						
Maladie d'Aujeszky (h)			+							
Maladie vésiculeuse des suidés			+							

Tableau 2.1
Liste des maladies réputées contagieuses.

Nom de la maladie*	**Espèces animales visées par la réglementation**									
	Bv	**Ov Cp**	**Pc**	**Cer**	**Eq**	**Car**	**Ron**	**Ois**	**Abei**	**Pois**
Paralysie contagieuse (mal. de Teschen)			+							
Peste porcine africaine (i)			+							
Peste porcine classique (i)			+							
Anémie infectieuse des équidés (j)					+					
Dourine					+					
Encéphalite équine vénézuélienne					+					
Encéphalite japonaise					+					
Lymphangite épizootique					+					
Méningoencéphalomyélites virales (k)**										
Métrite contagieuse des équidés (l)					+					
Morve					+					
Peste équine					+					
Surra					+					
Salmonellose de la poule (m)								+		
Influenza aviaire (n)								+		
Maladie de Newcastle (o)								+		
Acariose									+	
Loque américaine									+	
Loque européenne									+	
Nosémose									+	
Varroase									+	
Anémie infectieuse du saumon (p)										+
Nécrose hématopoïétique infect. (q)										+
Septicémie hémorragique virale (r)										+

Tableau 2.1
Suite.

Bv : bovins ; Ov : ovins ; Cp : caprins ; Pc : porcins ; Cer : cervidés ; Eq : équidés ; Car : carnivores ; Ron : rongeurs et lagomoprhes ; Ois : oiseaux ; Abei : abeilles ; Pois : poissons.

* Figurent en gras les maladies dont un foyer au moins a été identifié en France dans les cinq dernières années.

** Cas de la fièvre West Nile déclarée en France en 2000.

Légende du tableau 2.1 :

a) La rage est déclarée MRC dans toutes les espèces animales.

b) La fièvre charbonneuse est déclarée MRC chez les mammifères de toutes espèces.

c) La fièvre aphteuse est déclarée MRC dans toutes les espèces de ruminants et de porcins, domestiques et sauvages.

d) Chez les ovins, les caprins et les suidés domestiques et sauvages, toutes les formes de brucellose sont réputées contagieuses. La brucellose bovine est déclarée MRC seulement lorsqu'elle se manifeste du point de vue symptomatique par l'avortement, le diagnostic étant confirmé par une mise en évidence de l'agent microbien ou par l'obtention de résultats sérologiques positifs. Pour les mâles, elle est déclarée MRC lorsqu'elle se manifeste du point de vue symptomatique par une orchite, les symptômes d'orchite étant associés à des résultats sérologiques positifs.

(Cette situation devrait cependant évoluer, la brucellose bovine devant prochainement devenir réputée contagieuse sous toutes ses formes.)

e) La peste bovine est déclarée MRC dans toutes les espèces de ruminants.

f) La tuberculose due à *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium tuberculosis* est déclarée MRC chez les bovidés des espèces *Bos taurus*, *Bos indicus*, *Bison bison*, *Bison bonasus* et *Bubalus bubalus*, les cervidés d'élevage et la chèvre.

g) La trypanosomose réputée contagieuse correspond chez les bovins aux infections par *Trypanosoma brucei, T. cogolense* et *T. vivax*.

h) La maladie d'Aujeszky est déclarée MRC dans l'espèce porcine domestique et chez les suidés d'élevage, lorsque, en présence de signes cliniques, le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de l'agent viral ou par l'obtention d'un résultat positif à une épreuve sérologique effectuée par un laboratoire agréé.

i) La peste porcine classique est, comme la peste porcine africaine, réputée contagieuse chez les suidés domestiques et sauvages.

(j) L'anémie infectieuse des équidés est déclarée MRC lorsqu'elle se manifeste, soit sous sa forme clinique avec confirmation du diagnostic par des examens de laboratoire, soit sous forme latente diagnostiquée par des examens de laboratoire ayant donné un résultat positif.

(k) Les méningoencéphalomyélites virales des équidés englobent bien sûr l'encéphalite équine vénézuélienne et l'encéphalite japonaise. Elles rassemblent en outre d'autres maladies importantes des équidés, comme l'encéphalomyélite équine de l'Est ou de l'Ouest et la fièvre West Nile.

(l) La métrite contagieuse des équidés est déclarée MRC lorsqu'elle est diagnostiquée par la mise en évidence du coccobacille *Taylorella equigenitalis* lors de la réalisation d'épreuves de laboratoire à partir de prélèvements effectués sur les animaux.

(m) Il s'agit ici uniquement des infections à *Salmonella* Enteritidis et Typhimurium dans l'espèce *Gallus gallus*.

Tableau 2.1
Suite.

(n) L'influenza aviaire (autrefois inscrit sous la dénomination de peste aviaire) est MRC sous toutes ses formes, dans toutes les espèces d'oiseaux. Pour être reconnue MRC, la maladie doit toutefois être provoquée par un virus grippal de type A ayant, chez les poulets âgés de six semaines, un indice de pathogénicité intraveineuse supérieur à 1,2, ou par un virus grippal de type A de sous-types H5 ou H7 pour lesquels le séquençage des nucléotides a prouvé la présence d'acides aminés basiques multiples au niveau du site de coupure de l'hémagglutinine (*arrêté du 8 juin 1994*).

(o) La maladie de Newcastle est MRC sous toutes ses formes, dans toutes les espèces d'oiseaux. Pour être reconnue MRC, la maladie doit toutefois être provoquée par une souche aviaire d'un *Paramyxovirus* du groupe 1, ayant chez le poussin d'un jour un indice de pathogénicité intracérébrale supérieur à 0,7 (*arrêté du 8 juin 1994*).

(p) L'anémie infectieuse du saumon est MRC chez le saumon atlantique (*Salmo solar).*

(q) La nécrose hématopoïétique infectieuse est MRC chez toutes les espèces de salmonidés et le brochet (*Esox lucius*).

(r) La septicémie hémorragique virale est MRC chez toutes les espèces de salmonidés, l'ombre (*Thymallus thymallus*), le corégone (*Coregonus sp*), le brochet (*Esox lucius*), le turbot (*Scophthalmus maximus*) et le blackbass (*Micropterus salmoïdes*).

(Cours de législation et réglementation sanitaires vétérinaires générales de Jean-Pierre GANIERE (ENV Nantes) (mise à jour : 17 février 2004.)

Tableau 2.1
Suite.

Des réseaux officiels de surveillance de l'Afssa et du ministère de l'Agriculture

L'Afssa a développé, en relation avec le ministère de l'Agriculture, des réseaux spécialisés d'épidémiosurveillance (Dufour, 2000). Ces réseaux sont complémentaires de la surveillance des maladies menée sur le terrain par les services de l'État et, notamment, les services vétérinaires départementaux (DDSV) et les vétérinaires sanitaires en contact direct avec les éleveurs. Ces réseaux ont pour objet soit une surveillance par espèces (pour plusieurs maladies), soit la surveillance spécifique d'une maladie :

- réseau national d'observation épidémiologique en aviculture (RNOEA), qui assure une veille épidémiologique des pathologies des volailles à partir des informations transmises par 58 correspondants en contact direct avec les élevages ;
- réseau national d'épidémiosurveillance en aviculture (Renesa), qui assure la surveillance des maladies réglementées des volailles en relation avec les LVD ;
- réseau de surveillance des salmonelloses cliniques chez les bovins (Ressab), qui assure un suivi des souches identifiées en coopération avec les LVD ;

- réseau de suivi de la faune sauvage (Sagir) ;
- réseau de surveillance de la pathologie équine (RSPE) ;
- réseau national de surveillance de l'ESB ;
- réseau de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries sentinelles, zoonotiques et pathogènes du porc et de la volaille (Resapath).

Laboratoires nationaux de référence (LNR)

Le ministère de l'Agriculture a confié à l'Afssa (et parfois à d'autres institutions) le rôle de LNR pour les principales maladies infectieuses des animaux (tableau 2.2). La grande majorité de ces laboratoires de référence dépendent de l'Afssa. S'y ajoutent des LNR hors Afssa : LNR pour la maladie d'Aujezsky du porc et pour l'anémie infectieuse des équidés (École nationale vétérinaire d'Alfort, conjointement avec l'Afssa) ; LNR pour l'épidémiologie de la fièvre catarrhale ovine (Cirad-EMVT, Montpellier).

Certains LNR sont aussi reconnus comme laboratoires de référence au niveau européen ou international par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE, ou Office international des épizooties demeurant l'acronyme historique de cette organisation intergouvernementale créée à l'initiative de la France en 1924) ou l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture des Nations unies (FAO).

2.1.2 Réseau de surveillance médicale des maladies zoonotiques

La surveillance de l'état de santé de la population, en France, a été confiée à l'Institut de veille sanitaire (InVS) par la loi de sécurité sanitaire de 1998 (voir le chapitre 1 « Épidémiologie et santé publique »).

De fait, la mise en œuvre de réseaux de surveillance pour les pathologies infectieuses et les agents pathogènes concernés constitue le fondement d'un système de surveillance capable de prendre la mesure de l'évolution des situations endémiques ou épidémiques, et d'évaluer l'impact des politiques de santé publique.

La loi de politique de santé publique promulguée en 2004 a confirmé le rôle de l'InVS dans cette politique de surveillance de l'état de santé des populations,

Laboratoires de l'Afssa	LNR[1]	CNR[2]	LCR[3]	OIE/FAO/OMS[4]
LERAP (Ploufragan)	Maladie d'Aujezsky (porc) Maladie de Gumboro (aviaire) Mycoplasmoses aviaires Pestes porcines **Grippe aviaire et maladie de Newcastle**			Aujezsky (OIE) Gumboro (OIE) Mycoplasmoses aviaires(OIE)
LERC (Niort)	Arthrite encéphalite virale de la chèvre			Arthrite encéphalite virale de la chèvre (OIE)
LERPAZ (Maisons-Alfort)	**Morve,** peste équine et dourine (cheval) Fièvre aphteuse (ongulés) Maladie vésiculeuse et rouget du porc **Brucellose, charbon, tuberculose** (toutes espèces), **Tularémie** (lagomorphes et rongeurs) **Trichinellose** (toutes espèces)	**Brucellose, tularémie et charbon (CNR associé)**		**Brucelloses** (FAO-OIE) **Zoonoses** (OMS) **Tuberculose** et paratuberculose (FAO-OIE)
LERPBHV (Lyon)	Rhinothrachéite infectieuse bovine Péripneumonie contagieuse bovine Leucose bovine **ESST**[5]			Rhinothrachéite infectieuse bovine (OIE) Péripneumonie contagieuse bovine (OIE)

Tableau 2.2
Laboratoires de référence de l'Afssa en santé animale. Les maladies zoonotiques ou potentiellement zoonotiques apparaissent en gras.

Laboratoires de l'Afssa	LNR[1]	CNR[2]	LCR[3]	OIE/FAO/OMS[4]
LERPE (Dozulé)	Métrite contagieuse (jument)			
LERPRA (Sophia-antipolis)	Maedi-Visna (mouton) Maladies des abeilles			Maladies des abeilles (OIE)
LERRPAS (Nancy)	**Rage** (toutes espèces)	**Rage**	**Rage** (sérologie)	Rage (OIE)
LERMVD (Fougères)	Résidus antibiotiques et médicaments vétérinaires		Résidus antibiotiques	Médicaments vétérinaires (OIE)

[1] *LNR : Laboratoire national de référence (désigné par le MAP).*

[2] *CNR : Centre national de référence (désigné par la direction générale de la santé, DGS).*

[3] *LCR : Laboratoire communautaire de référence (désigné par la Commission européenne).*

[4] *OIE /FAO/OMS : Centre collaborateur ou Laboratoire de référence de l'OIE, de la FAO ou de l'OMS.*

[5] *ESST : encéphalites spongiformes subaiguës transmissibles.*

Tableau 2.2
Suite.

et a défini les missions d'alerte des pouvoirs publics face à tout risque ou toute menace pour la santé des populations.

La surveillance des maladies infectieuses en médecine humaine repose sur plusieurs types de systèmes. Le plus important est celui de la déclaration obligatoire (DO) des maladies par les médecins ou par les biologistes qui en font le diagnostic. Vingt-six maladies sont à DO et six d'entre elles sont des zoonoses : charbon, brucellose, rage, tularémie, salmonelloses, listériose.

Pour la plupart des maladies à DO, le processus est double : il comporte tout d'abord un signalement immédiat du ou des cas à l'autorité sanitaire (Ddass), puis une notification sous la forme d'un document écrit précisant les caractéristiques épidémiologiques du ou des cas.

Le principe du signalement direct permet l'investigation autour d'un ou plusieurs cas afin de maîtriser la situation épidémique. Cette démarche nécessite souvent la concertation indispensable entre les réseaux de surveillance dans les domaines vétérinaire et médical et la coordination avec les instances chargées de la sécurité alimentaire (Afssa, DGAL) et de la sécurité des consommateurs (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, DGCCRF). L'InVS développe ou soutient des réseaux de surveillance, en fonction des pathologies, des populations concernées et des agents pathogènes. Ces réseaux débordent largement le seul cadre des malades à DO. C'est le cas des réseaux de surveillance pour la grippe (réseau des médecins sentinelles, Inserm U 707 ; réseau Grog), de surveillance pour la toxoplasmose et la rubéole vis-à-vis des risques congénitaux, ou de surveillance des syndromes hémolytique et urémique (VTEC) chez l'enfant.

Ces réseaux de surveillance clinique (identification des cas) nécessitent une articulation étroite avec les laboratoires susceptibles d'identifier et de caractériser l'agent pathogène. Les centres nationaux de référence (CNR) sont les laboratoires d'excellence indispensables à cette politique de surveillance. Au nombre de 46, actuellement, les CNR sont coordonnés par l'InVS (arrêté du 29 juin 2001). Ils répondent à quatre objectifs : expertise microbiologique, contribution à la surveillance, alerte et conseil du ministère de la Santé.

Les CNR ont également un rôle essentiel dans le développement de la recherche. Ils sont le plus souvent rattachés à des unités Inserm, à l'Institut Pasteur et, parfois, à des CHU. Certains CNR ne sont pas dédiés à un seul agent pathogène mais à une famille (CNR des fièvres hémorragiques virales) ; ils peuvent aussi être dédiés à la surveillance de la résistance aux traitements anti-infectieux.

2.1.3 Plusieurs instituts travaillent sur les maladies infectieuses des animaux et les zoonoses

Domaine vétérinaire

La recherche vétérinaire française est née à la fin du XIXe dans la continuité des premières découvertes de Louis Pasteur. Cette recherche s'est poursuivie au début du XXe siècle mais, au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, elle est tombée en déshérence. À partir des années 1960, les capacités de recherche et d'analyse du ministère de l'Agriculture, limitées jusque-là au Laboratoire de Recherche vétérinaire de Maisons-Alfort, s'étofferont avec la création en province de laboratoires spécialisés par espèces. Cet ensemble verra le jour au début des années 1960 en même temps qu'est créé un département de Santé animale à l'Institut national de recherche agronomique (Inra) en 1961 (Jolivet, 2002).

En 1988, les laboratoires nationaux des services vétérinaires du ministère de l'Agriculture sont regroupés au sein du Centre national d'étude vétérinaire et alimentaire (Cneva). Le centre regroupe 10 laboratoires plus ou moins spécialisés par filière animale (porc, volailles, bovin, chèvre, chevaux, poisson, ...) menant des activités de recherche appliquée et d'appui technique au ministère de l'Agriculture dans les domaines de la santé animale et de la sécurité sanitaire des aliments. En 1999, ces laboratoires sont intégrés dans l'Afssa.

L'une des thématiques du département Santé animale de l'Inra couvre la dynamique des agents pathogènes et des processus infectieux morbides et plusieurs unités de l'Inra ou d'unités mixtes Inra-Afssa-Écoles vétérinaires, travaillent à la compréhension des phénomènes de barrière d'espèces. Deux équipes sont particulièrement engagées dans les recherches sur les maladies zoonotiques sur le site École vétérinaire/Afssa de Maisons-Alfort : l'une sur les ESST et l'autre sur les agents bactériens et parasitaires zoonotiques (bactéries pathogènes vectorisées par les arthropodes, zoonoses parasitaires transmises par les aliments, mycoses opportunistes transmises par voie aérienne).

L'Afssa dispose actuellement de treize laboratoires travaillant dans les domaines de la sécurité sanitaire des aliments et de la santé animale. Leurs activités d'appui technique et de recherche appliquée couvrent les maladies zoonotiques anciennes (rage, tuberculose, brucelloses, charbon, tularémie, morve) et aussi les maladies essentiellement transmises par les aliments (salmonelloses, listérioses, trichinelloses, ...). Ces laboratoires sont LNR pour le ministère de l'Agriculture et aussi centres nationaux de référence (CNR) pour le ministère de la Santé pour le charbon et la tularémie (tableau 2.2). Deux conventions lient, depuis 2003, l'Institut Pasteur et l'Afssa : l'une sur le charbon et l'autre sur les entérotoxines staphylococciques.

Il faut saluer l'initiative de l'Afssa de créer un réseau de recherche européen sur les zoonoses (Med-Vet-Net) regroupant 150 scientifiques de 16 instituts vétérinaires et médicaux de 10 pays (Anonyme, 2005). Ce projet, financé par le 6e PCRD, inclut 14 thématiques, parmi lesquelles l'épidémiologie des lyssavirus des chauve-souris, la pathogénèse des *Escherichia coli* vérotoxiques et de *Campylobacter jejuni*, le risque de trichinellose, l'implication sur la santé humaine de la résistance des salmonelles et des entérobactéries animales aux bêta-lactamines, et la détection des *Cryptosporidium*.

L'Institut d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux (IEMVT), créé en 1921, devient en 1984 un département du Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad). Quarante scientifiques y travaillent sur les maladies animales et, spécialement, sur les maladies transmises par les vecteurs et sur les maladies infectieuses et parasitaires des pays du sud. Une équipe se consacre aux maladies virales vectorielles émergentes et réémergentes (West Nile et fièvre de la vallée du Rift, entre autres).

L'industrie pharmaceutique est maintenant internationale et mondialisée. Mais des travaux sur les maladies animales continuent d'être menés sur le territoire français par des instituts privés, en relation avec les instituts de recherche publics (nouveaux vaccins et tests pour la fièvre Q développés à l'Inra en coopération avec une compagnie privée).

La recherche médicale

Il n'entre pas dans les objectifs de ce chapitre de passer en revue les recherches menées sur les maladies virales, bactériennes et parasitaires, et sur leurs agents, dans les organismes de recherche publics — l'Inserm et le département des sciences de la vie du CNRS — et à l'Institut Pasteur (qui héberge 21 CNR).

Il faut aussi mentionner les travaux réalisés dans d'autres institutions : département des sciences de la vie du Commissariat à l'énergie atomique (recherches sur les prions, en relation avec l'Afssa, l'Inra et le CNRS) ; Institut pour la recherche et le développement (travaux sur les agents infectieux tropicaux, en particulier les maladies transmises par des vecteurs, comme la malaria et les trypanosomiases humaines et animales) ; universités et écoles vétérinaires (thèmes liés à la santé humaine et animale, souvent en association avec l'Inra, l'Inserm et le CNRS).

2.2 Les faiblesses

2.2.1 Les points faibles dans la surveillance

Dans le domaine vétérinaire, la coordination est perfectible entre les différents intervenants, départementaux, régionaux et nationaux, des réseaux d'épidémiosurveillance vétérinaire : éleveurs, groupements de défense sanitaire, vétérinaires sanitaires, directions départementales des services vétérinaires, laboratoires départementaux, Afssa et ministère de l'Agriculture. De plus, les contraintes budgétaires des dernières années ont entraîné une diminution des moyens alloués à ces réseaux de surveillance. Les modalités de rétribution des vétérinaires sanitaires participant à cette épidémiosurveillance ne sont pas encore bien établies, mais les premiers arrêtés ministériels relatifs aux modalités d'intervention à la ferme ont déjà été publiés.

L'activité des laboratoires nationaux de référence de l'Afssa n'est pas toujours bien individualisée par rapport aux activités d'évaluation de risque ou de recherche. De plus, les scientifiques responsables de ces LNR ne voient pas toujours leur activité d'appui scientifique et technique reconnue par leurs collègues, voire leur hiérarchie. L'activité de LNR ne représente le plus souvent qu'une partie des activités d'un laboratoire et, du fait du manque de reconnaissance, cette activité est parfois marginalisée, surtout « en temps de paix ». Il faut cependant reconnaître que, lors de crises (fièvre aphteuse, ESB, risque bioterroriste, . . .), les laboratoires de l'Afssa ont su s'adapter et parfaitement répondre à la demande accrue d'analyses, toujours très urgentes et concentrées dans le temps.

Malgré l'importance de l'élevage français au niveau de la Communauté européenne, un nombre trop faible de laboratoires de référence français ont un label communautaire. Cette fonction de laboratoire communautaire de référence est en général confiée à des instituts effectuant, à la fois, du diagnostic approfondi et de la recherche et faisant autorité pour la maladie donnée. En France, la séparation entre recherche et appui technique fait que peu de laboratoires peuvent entrer en compétition avec les grands instituts britanniques, allemands ou hollandais. Ceux-ci ont, en effet, compris l'importance des regroupements et de la concentration des activités d'appui technique et de recherche, ce qui n'est pas encore le cas en France.

Les réseaux de surveillance vétérinaire et de santé publique permettent de mesurer l'incidence des maladies existant tant chez les animaux que chez l'homme. On doit regretter l'interconnexion encore insuffisante de ces réseaux. Les échanges d'informations se font souvent au cas par cas entre scientifiques, ou au moment des crises, sans liens institutionnels forts. Le renforcement récent

des systèmes de surveillance et d'alerte a, cependant, contribué à développer des actions communes, notamment entre les agences de sécurité sanitaire.

De même, des liens existent et se renforcent entre les services centraux (DGS, DGAL) comme entre les services déconcentrés des ministères de l'Agriculture et de la Santé, en matière de surveillance et de lutte contre les zoonoses et les maladies liées aux aliments. Cependant, ces liens sont, encore, insuffisamment formalisés.

Dans la plupart des départements ont été créés, sous l'autorité des préfets, des pôles de sécurité sanitaire des aliments qui permettent, en cas d'apparition de toxi-infections alimentaires collectives, signalées notamment par les directions départementales des Affaires sanitaires et sociales (Ddass), des enquêtes et des mesures concertées entre les représentants des ministères chargés de l'Agriculture (DDSV), de la Santé (Ddass) et de la Répression des fraudes (DDCCRF). Ces pôles se concentrent sur la gestion commune des événements sanitaires et des crises et sur la réalisation commune ou concertée de certains contrôles : contrôles renforcés de certains aliments sensibles, au moment des fêtes de fin d'année ou pendant la période estivale. Des missions complémentaires pourraient être assignées à ces pôles : programmation thématique des contrôles ; information mutuelle sur les plans de surveillance et de contrôle, sur les missions, les moyens et les bases réglementaires départementales qui sous-tendent, respectivement, les activités de santé publique et de santé publique vétérinaire.

La France dispose, au plan national, de systèmes de surveillance et d'alerte à la fois dans le domaine médical, avec l'InVS, et dans le domaine vétérinaire, avec les réseaux de l'Afssa et du ministère de l'Agriculture et de la Pêche et la Brigade nationale d'investigation et de contrôle vétérinaire (BNICV). En cas de crise sanitaire, d'apparition ou de recrudescence de zoonoses ou d'épisodes de maladies d'origine alimentaire, une concertation est établie entre la DGS et la DGAL et, aussi, entre les réseaux chargés de la surveillance médicale et vétérinaire. Des cellules interministérielles de crises ont été créées pour résoudre des problèmes récurrents : ESST, trichinellose, infections à *Listeria* ou *Salmonella*. Une instance formalisée de concertation permanente, à haut niveau, entre la DGS et la DGAL apparaît de plus en plus souhaitable pour décider, de façon concertée, des mesures de lutte nécessaires en cas de zoonose.

Suite à des crises sanitaires récentes, le Royaume-Uni a créé un groupe d'experts sur les zoonoses (*United Kingdom Zoonosis Expert Group*) regroupant scientifiques et responsables de la surveillance. Ce groupe donne un avis lors de l'apparition de maladies zoonotiques ou potentiellement zoonotiques. On pourrait aussi suggérer la création, en France, d'un tel système d'expertise commun au ministère de la Santé et au ministère de l'Agriculture, comprenant, à la

fois, des scientifiques nommés par l'Afssa, des hauts fonctionnaires (des services nationaux, régionaux et départementaux) et des économistes.

La création de groupes de réflexion et d'observatoires communs sur les zoonoses pourrait aussi être suggérée, en partant des réseaux existants, gérés par les ministères de l'Agriculture et de la Santé. Une première démarche pourrait être la comparaison des listes de maladies animales et humaines réglementées et/ou à déclaration obligatoire, le recensement des besoins de surveillance pour chaque zoonose ou maladie d'origine alimentaire, le recensement des réseaux de surveillance correspondants en matière médicale et vétérinaire et la détermination conjointe des priorités en matière de surveillance médicale et vétérinaire.

2.2.2 Une recherche dispersée et peu coordonnée dans les domaines médical et vétérinaire

Les recherches et les compétences sur les maladies animales d'origine infectieuse sont aujourd'hui dispersées entre l'Afssa, l'Inra, le Centre international de recherche agronomique pour le développement (Cirad) et les écoles vétérinaires. Selon le professeur Pastoret, rapporteur, en 2003, d'une « Mission d'évaluation sur l'état des recherches menées en santé animale » à l'Inra et dans les autres instituts français, il n'existerait pas de stratégie globale pour la recherche en santé animale en France. Cette recherche couvre toutes les espèces (assez peu les animaux de compagnie) et toutes les disciplines, mais avec une grande dispersion de moyens entre les organismes de recherche. Un grand nombre d'équipes de petite taille (parfois un seul chercheur) travaillent séparément. Cette situation contraste avec celle prévalant aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Allemagne, pays qui disposent de grosses équipes beaucoup plus concentrées. Ce n'est que sur les ESST et les prions qu'une masse critique est atteinte et que la recherche est concentrée et bien coordonnée entre les différents instituts français. Ce rapport note, de plus, que la recherche en santé animale est souvent déconnectée des secteurs industriels et de production. Parmi les recommandations, il convient de relever la nécessité d'intensifier les interactions, la coopération et la coordination entre les différents instituts.

Les budgets annuels alloués par l'État à la recherche en santé animale en France sont limités. On arrive à une estimation d'environ 70 millions d'euros pour les budgets cumulés des activités santé animale de l'Afssa et de celles du département Santé animale de l'Inra. Cette somme est très faible si on la compare aux budgets qui lui sont consacrés aux États-Unis, au Canada, en Australie, mais, aussi, dans d'autres pays européens comme le Royaume-Uni et les Pays-Bas.

3 Les grands défis et enjeux pour le futur

3.1 Une frontière de plus en plus poreuse entre maladies animales et maladies humaines

La frontière entre maladies zoonotiques et non zoonotiques n'est pas stricte. Plusieurs exemples récents le montrent : ESB et nMCJ, grippe aviaire, Sras, infections par le virus West Nile. L'origine animale de plusieurs maladies émergentes majeures de l'homme, comme les fièvres hémorragiques et le sida, montre l'importance de bien connaître les pathogènes animaux potentiellement zoonotiques pour agir très précocement et efficacement en cas d'introduction chez l'homme.

L'émergence d'une pathologie nouvelle chez l'homme, à partir d'une source animale, relève de deux processus principaux :

- la modification génétique du pathogène par mutation ou par un réassortiment favorisé par la cohabitation chez le même individu animal ou humain de deux souches microbiennes ;
- et la modification de l'épidémiologie des pathogènes accompagnée d'une évolution des aires de distribution des vecteurs et des réservoirs.

Les facteurs favorisant l'émergence ou la réémergence des maladies infectieuses ou parasitaires ont été évoqués au début de ce chapitre.

3.2 Une mondialisation de la surveillance et de la lutte

Tous ces éléments militent en faveur du renforcement des systèmes nationaux de surveillance sanitaire des animaux et des hommes et des moyens d'alerte et de réaction rapides. Mais ils relativisent aussi la portée de préconisations limitées au niveau national, voire européen. Ils montrent l'importance d'une gestion internationale concertée de la surveillance et de la lutte par les organisations internationales mandatées à cet effet pour l'animal et pour l'homme.

Les événements et crises récents (ESB et vMCJ, grippe aviaire, Sras, . . .) ont amplement démontré qu'une approche strictement nationale n'était plus adaptée, du fait de la mondialisation qui touche aussi les maladies zoonotiques. La surveillance doit donc de plus en plus s'exercer à l'échelon européen, voire mondial. L'OIE, l'OMS, la FAO, la Convention internationale sur les armes biologiques ont un rôle crucial à jouer pour la détection précoce et la lutte contre les zoonoses naturelles ou intentionnelles.

En plus des réseaux français, des réseaux fonctionnent au niveau international ou régional. Ils permettent d'avoir, en temps réel, une information sur les risques d'introduction de certains pathogènes et, donc, d'orienter la surveillance nationale en fonction des alertes.

3.2.1 Réseaux européens et internationaux

Le mandat principal de l'OIE est d'assurer la transparence de la situation zoosanitaire mondiale à partir de l'engagement des 167 pays membres de cette organisation à surveiller et à déclarer, le cas échéant, 110 maladies animales listées. La liste des maladies devant être déclarée à l'OIE comprend des maladies communes à plusieurs espèces et des maladies spécifiques d'une espèce ; certaines sont des zoonoses. Le délai de déclaration varie selon qu'il s'agit de maladies épizootiques d'apparition nouvelle à haut risque de propagation (24 heures) ou de maladies enzootiques ou à faible risque de diffusion (déclaration beaucoup moins urgente). Les correspondants nationaux sont les chefs des services vétérinaires des pays membres. L'OIE publie des rapports d'urgence et de suivi, un bulletin hebdomadaire et un recueil annuel (santé animale mondiale) cogéré avec l'OMS et la FAO (OIE 2004).

L'Europe vient de se doter d'un centre européen pour la lutte et la surveillance des maladies (*European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) sur le modèle *du Center for Disease Control* (CDC) d'Atlanta aux États-Unis. Du point de vue vétérinaire, il existe depuis les années 1990 un système communautaire de déclaration standardisé (*Animal Diseases Notification System*) des principales maladies animales, y compris les zoonoses, et en particulier des maladies ayant des répercussions sur les échanges.

Les organisations internationales ont, depuis longtemps, mis en place des réseaux de surveillance ciblés : l'OMS pour les maladies humaines, l'OIE et la FAO pour les maladies animales, y compris les zoonoses. Des liens ont été développés entre ces différents réseaux ; une réunion annuelle de concertation se tient entre les trois organisations pour coordonner la surveillance des maladies zoonotiques. Des coopérations régionales sont aussi établies lors d'apparition de maladies dans une région spécifique, comme en Asie pour le Sras en 2001 et l'influenza aviaire en 2004. L'OIE et la FAO ont conclu, en mai 2004, un nouvel accord ; le premier volet de leur coopération sera l'établissement d'un cadre pour la surveillance et la lutte contre une liste de maladies prioritaires, y compris les zoonoses, en coopération avec l'OMS.

Un nouveau règlement sanitaire international vient d'être édicté par l'OMS. Il prévoit que chaque État membre de l'ONU doit informer l'OMS dès l'émergence

d'une situation sanitaire susceptible de constituer un risque de santé publique, dans le contexte des échanges internationaux.

Les États-Unis, avec le CDC, et le Canada, avec le *Global Public Health Intelligence Network* (GLPHIN), ont aussi développé leurs propres réseaux mondiaux de surveillance. De plus, le CDC est centre de référence OMS et, à ce titre, apporte une expertise sur le terrain en cas de maladies émergentes.

Il existe aussi des initiatives privées d'échanges d'informations *via* Internet, comme l'*International Society for Infectious Diseases* (ISID) aux États-Unis, qui a mis en place un réseau pour la surveillance des maladies humaines et zoonotiques émergentes (Promed) et un sous-réseau spécifique pour les maladies animales (Promed Ahead) (Morse *et al.*, 1996).

3.2.2 Laboratoires et centres de référence internationaux

L'OIE dispose d'un réseau mondial de 160 laboratoires de référence et centres collaborateurs (nommés par vote de l'assemblée générale des pays membres de l'organisation), couvrant les maladies animales, les zoonoses et les thèmes « horizontaux » comme la qualité des vaccins, l'épidémiologie ou la formation continue. Ces laboratoires sont, généralement, publics et ont, notamment, pour mission de fournir à l'OIE l'état de l'art sur les méthodes de diagnostic et de contrôle des principales maladies animales et zoonoses. Ils mettent au point et détiennent les réactifs de référence pour le diagnostic des maladies dont ils sont responsables au niveau mondial. Ils ont également pour mandat officiel d'organiser des programmes de formation pour les scientifiques issus des pays membres de l'OIE. L'OMS et la FAO ont également recours à un réseau de laboratoires de référence et les trois organisations discutent actuellement du rapprochement de leurs réseaux et de la recherche de synergies. Suite à l'accord entre l'OIE et la FAO, les laboratoires référence des deux organisations devraient maintenant être communs.

Plusieurs laboratoires de référence de l'OIE se trouvent en France. La France héberge ces derniers à l'Afssa, au Cirad-EMVT et à l'École vétérinaire d'Alfort, notamment pour la tuberculose animale et la brucellose (tableau 2.2).

Dans ce contexte international nouveau de la globalisation des flux de personnes et de marchandises à risque (viande, lait, œufs, . . .), ces laboratoires et centres de référence constituent un outil essentiel d'identification précoce de pathogènes émergents ou réémergents. Leur mise en réseau est un élément crucial pour obtenir l'information rapide, nécessaire à toute politique de prévention et de gestion de crise à l'échelon régional et mondial.

À titre d'exemple, l'épisode d'influenza aviaire sévissant en Asie fait l'objet d'une attention particulière (Sims *et al.,* 2005). La souche virale H5N1 qui sévit chez les volailles ne se révèle pour l'instant qu'exceptionnellement pathogène pour l'homme, en dépit de son impact considérable sur les populations d'oiseaux domestiques et des millions de contacts entre animaux malades et populations humaines. Il est néanmoins important pour les laboratoires de l'OIE et de la FAO de transmettre en temps utile aux réseaux de l'OMS les prélèvements effectués sur les animaux pour parer à toute éventualité afin de pouvoir développer rapidement un vaccin humain adapté aux souches animales à risque. L'interconnexion des réseaux gérés par l'OIE et par l'OMS est donc extrêmement importante car personne n'est capable de chiffrer la probabilité d'une mutation ou d'un réassortiment génétique défavorable du virus aviaire, qui pourrait conduire à une pandémie.

3.3 Barrières d'espèce et principe de précaution

Les systèmes de prédiction relatifs à l'émergence ou à la réémergence de zoonoses sont encore balbutiants, ce qui ne facilite pas la tâche des gestionnaires du risque. Les modèles de prédiction les plus élaborés concernent les maladies vectorielles. Ils sont basés sur l'analyse des phénomènes climatiques en cours (ou prédits par les experts climatologistes) et de leurs conséquences sur la dynamique spatiale des vecteurs. Ils peuvent être particulièrement utiles pour des vecteurs comme celui de la fièvre de la vallée du Rift. À l'exception de ce cas particulier, les modèles mathématiques permettant de fournir des probabilités chiffrées aux gestionnaires du risque sont encore du domaine de la recherche.

Compte tenu des nombreux exemples mentionnés auparavant, il pourrait sembler que le concept de barrière d'espèces n'existe plus et qu'en conséquence la plupart des infections et maladies des animaux pourraient potentiellement devenir zoonotiques. Des mesures de précautions devraient être prises vis-à-vis de ce risque. Cependant, le principe de précaution doit s'appliquer avec discernement dans ce domaine comme dans d'autres (CNER, 2003). Une évaluation de ce risque doit être entreprise au cas par cas pour hiérarchiser les probabilités de passage à l'homme de germes ou de maladies animales considérées jusque-là comme inoffensifs pour l'homme. Cette évaluation doit se baser sur des données scientifiques (variations du génome des micro-organismes, récepteurs, . . .), épidémiologiques et climatiques. Des études sur le risque de passage de barrières d'espèce sont en cours à l'Inra et à l'Afssa pour certains virus et hématoparasites. Une coopération entre équipes médicales et vétérinaires est nécessaire.

Une situation de plus en plus fréquente concerne des infections asymptomatiques chez l'animal et transmissibles à l'homme en occasionnant une maladie

ou des troubles graves (Sras, *E. coli* vérotoxique, *Campylobacter*, . . .). Un grand nombre d'agents infectieux animaux dangereux pour l'homme, mais non encore identifiés, existent sans doute. C'est la combinaison de la surveillance vétérinaire et médicale qui permettra d'identifier rapidement ces agents et de prendre les mesures de lutte appropriées dans les meilleurs délais.

On ne peut aussi que recommander des campagnes d'information « grand public » sur ce risque de transmission des maladies animales à l'homme, en préconisant des mesures génériques d'hygiène et de précaution par rapport aux contacts avec les animaux. Il s'agit de mesures de bon sens, souvent oubliées, comme le lavage des mains après avoir touché les animaux, . . .

Conclusion

Les politiques de surveillance des maladies infectieuses, chez l'homme et chez l'animal, ont connu des développements importants au cours de ces dix dernières années. La mise en place des agences de sécurité sanitaire y a largement contribué. Le développement de l'expertise et de la gestion des risques infectieux permet aujourd'hui une identification plus précoce et plus efficace des risques émergents, ainsi que des interventions de contrôle sur les animaux et sur les produits alimentaires. Dans les pays industrialisés, en France notamment, les analyses épidémiologiques montrent globalement une régression de l'incidence de nombreuses zoonoses, comme les listérioses ou les salmonelloses.

Cependant, les technologies nouvelles et la mondialisation des échanges ont conduit à l'émergence, de plus en plus fréquente, d'agents nouveaux, notamment par franchissement de la barrière d'espèces. Le développement des échanges favorise la circulation de ces agents, dont le pouvoir pathogène peut s'avérer extrêmement dévastateur.

Toutes ces considérations soulignent la nécessité de promouvoir nos recherches sur l'évolution de ces agents infectieux et sur la modélisation des épidémies à venir. Il faut, aussi, renforcer la concertation internationale pour le contrôle de ces maladies.

Les programmes de recherche ciblés sur les pathogènes aptes à franchir la barrière d'espèces ne semblent pas constituer une priorité suffisante de la recherche française, même si des travaux sont en cours. L'origine animale des pathogènes émergents justifie, pourtant, une meilleure mobilisation et une meilleure coordination des établissements travaillant sur les maladies zoonotiques. Les moyens publics consacrés à cette thématique (à l'exception des ESST) sont en décalage croissant par rapport à d'autres pays, même dans l'Union européenne.

La coordination entre recherche vétérinaire et médicale est insuffisante, même au niveau du choix des priorités. Il appartient aux pouvoirs publics de créer les synergies entre les organismes existants.

Recommandations

Les recommandations émises en 2003 par le Comité national d'orientation de la recherche (CNR, 2003) doivent être soutenues. Nous retiendrons en particulier :

1. la nécessité d'accorder plus de place et de valeur dans la hiérarchie des disciplines à l'épidémiologie comparée et aux travaux des scientifiques dans ce domaine ;

2. le besoin d'un rapprochement des connaissances issues de la médecine vétérinaire et de la médecine humaine ;

3. la nécessité de favoriser les recherches actives et la veille scientifique sur les zoonoses tropicales ou intertropicales grâce au réseau de compétences constitués notamment par l'Institut Pasteur, l'IRD et le Cirad en concertation avec les organismes internationaux (OMS, OIE, FAO) ;

4. la nécessité d'être attentif à l'émergence de nouvelles maladies animales, en particulier celles faisant partie du groupe des zoonoses et prévoir un enseignement sur les zoonoses dans les programmes de formation initiale des médecins et pharmaciens.

En plus des propositions ci-dessus nous recommandons

a. dans le domaine de la surveillance :

1. La surveillance des maladies animales doit être renforcée et être mieux coordonnée au niveau national.

2. L'InVS et l'Afssa doivent mieux coordonner leurs réseaux pour la surveillance des maladies zoonotiques et émergentes, en assurant l'échange et le recoupement des données recueillies sur le terrain.

3. Pour les maladies à potentiel zoonotique, une concertation permanente entre les administrations centrales (DGAL, DGS) et départementales (DDSV, Ddass) devrait être formalisée.

4. Il est suggéré la création au niveau national d'un comité permanent pour les zoonoses et maladies émergentes, regroupant scientifiques et responsables de la surveillance du ministère de la Santé et du ministère de l'Agriculture. Des représentants d'autres ministères pourraient aussi y participer. Ce groupe serait chargé de répondre aux situations de crise et de les anticiper. Il comprendrait des hauts fonctionnaires (des services nationaux, régionaux et départementaux), des responsables de la surveillance, des experts de l'Afssa, de l'InVS et du privé, des économistes et des sociologues.

5. Les réseaux de laboratoires et centres collaborateurs de l'OIE, de la FAO et de l'OMS (pour les zoonoses) doivent mieux formaliser leur coopération, à la fois pour la surveillance et pour la recherche.

b. pour la recherche :

1. La coordination de la recherche vétérinaire doit être renforcée entre l'Afssa, l'Inra, les écoles vétérinaires et le Cirad.

2. Les équipes travaillant en santé animale doivent être regroupées et des moyens suffisants doivent leur être alloués, y compris pour conduire des missions conjointes de recherche et d'appui technique.

3. Une coordination entre recherche médicale et vétérinaire doit être recherchée au niveau national (sur le modèle du réseau européen Med-Vet-Net initié par l'Afssa).

4. Dans le contexte de globalisation croissante des risques, les liens entre les administrations, la recherche et les dispositifs internationaux pertinents (Union européenne, OIE, FAO, OMS) doivent être renforcés et mieux coordonnés. La coopération internationale dans les domaines de l'information sanitaire précoce et la coordination mondiale de la gestion des crises doivent être renforcés.

Références bibliographiques

Afssa (2004). Rapport du CES de l'Afssa du 7 septembre 2004 sur les maladies animales réputées contagieuses, maladies animales à déclaration obligatoire. http://www.afssa.fr

Anonyme (2002). Les maladies infectieuses des animaux sauvages : détection, diagnostic et gestion. *Rev sci tech Off int Epiz,* **21** : 400-401.

Anonyme (2005). Med-Vet-Net, Network for the Prevention and Control of Zoonoses, EU Contract No. FOOD-CT-2004-506122. http://www.medvetnet.org/cms/

Archimède L. (2003). L'Ehrlichiose, une zoonose émergente. http://www.zoopole.com/ispaia/urgtv2003/doc/medecin_zoonose.pdf

Billette de Villemeur T. (1997). Le point sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après traitement par hormone de croissance extractive en France. *BEH*, **28**. http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9728/

Bhattacharya S., MacKenzie D. (2003). Exotic market animals likely source of SARS. *NewScientist.com news service*, **18** : 17-23. http://www.newscientist.com/article.ns?id=dn3763

CNER (2003). Comité national d'évaluation de la recherche : recherche sur l'animal et la santé de l'homme. La Documentation française, Paris.

CDC (1999). Outbreak of Hendra-like virus in Malaysia and Singapore. *MMWR*, **48** : 265-269. http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm4813.pdf

CDC (2004). Investigation of Rabies Infections in Organ Donor and Transplant Recipients, Alabama, Arkansas, Oklahoma, and Texas. *MMWR*, **53** : 586-589. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5326a6.htm

Cirad-Ministère de l'Agriculture (2001). Surveillance fièvre catarrhale du mouton : 369 suspicions de fièvre catarrhale (dont 256 confirmées) en Corse au 16 octobre 2001. **5**. http://blue-tongue.cirad.fr/Bulletins/BS_5.pdf

Daszak P., Cunningham AA., Hyatt A. (2000). Emerging infectious diseases of wildlife — Threats to biodiversity and human health *Science*, **287** : 443-449.

Dufour B. (2000). L'organisation actuelle et l'avenir des réseaux de surveillance épidémiologique animale en France. *C.R. Acad. Agric. Fr.*, 86 (1).

Hellenbrand W., Rasch G., Steffens I., Ammon A. (2005). Cases of rabies in Germany following organ transplantation. *Eurosurveillance weekly*, **10** (2).

Jolivet G. (2001). Regard sur la recherche vétérinaire en France. *Bull Soc vet Prat de France*, **85** : 221-228.

King LJ. (2004). Zoonoses et agents pathogènes émergents importants pour la santé publique. *Revue scientifique et technique*, **23** (2). http://www.oie.int/fr/publicat/RT/F_RT23_2.htm

Meselson M., Guillemin J., Hugh-Jones M., Langmuir A., Ilona Popova I., Shelokov A., Yampolskaya O. (1994). The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science*, **266** : 1202-8. http://www.anthrax.osd.mil/documents/library/Sverdlovsk.pdf

Morse S., Woodall J., Hatch Rosenberg B. (1996). Global monitoring of Emerging diseases. *Health Policy,* **38** : 135-153. http://www.fas.org/promed/

OIE (2004). Maladies de la liste de l'OIE. http://www.oie.int/fr/maladies/fr_classification.htm

OIE (2005). Code sanitaire pour les animaux terrestres. http://www.oie.int/fr/normes/mcode/F_summry.htm

Sims LD., Domenech J., Benigno C., Kahn S., Kamata A., Lubroth J., Martin V., Roeder P. (2005). Origin and evolution of highly pathogenic H5N1 avian influenza in Asia. *Vet Rec,* **157** : 159-164.

Thompson D., Muriel P., Russell D., Osborne P., Bromley A., Rowland M., Creigh-Tyte S., Brown C. (2002). Economic costs of the foot and mouth disease outbreak in the United Kingdom in 2001. *Rev sci tech Off int Epiz,* **21** : 675-687. http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2103/3.4.Thompson.pdf

CHAPITRE 3

Virus émergents

VINCENT DEUBEL

1 État de l'art

1.1 Introduction

Les maladies infectieuses émergentes sont dues à des infections nouvellement identifiées ou demeurées rares, dont le micro-organisme causal était précédemment inconnu, qui posent une sérieuse menace de Santé publique localement ou à l'échelle planétaire (Morse, 1995 ; Girard, 2000 ; Blancou *et al.*, 2005). Au fur et à mesure que la société, la technologie et l'environnement changent, les pathogènes apparaissent, évoluent et se propagent, défiant les mesures préventives et les traitements existants. Sida (Syndrome d'immuno-déficience acquise), Sras (Syndrome respiratoire aigu sévère), grippe aviaire, fièvre hémorragique Ebola, variole du singe, hépatite C, dengue, sont autant de maladies transmissibles connues, dont l'histoire se calque sur celle des hommes.

Les maladies réémergentes sont des maladies infectieuses connues, dont l'agent causal a été identifié grâce à des techniques nouvelles, et qui réapparaissent parfois avec des formes pathologiques différentes, causant des épidémies massives à la faveur de nouvelles conditions climatiques, socio-économiques, d'importation d'un nouveau variant, ou de mutations du pathogène échappant aux thérapeutiques habituelles (Morse, 1995 ; Blancou *et al.*, 2005). L'encéphalite à virus West Nile en France, ou la dengue dans les Caraïbes ou les îles du Pacifique sont des viroses qui réémergent après plusieurs années de silence ou d'extinction (Gubler, 2002).

Les récentes maladies virales émergentes incluent les maladies respiratoires mortelles causées par des virus comme un en 1992 (virus transmis par un rongeur et apparu chez les indiens Navajo en Arizona), un coronavirus humain apparu en 2002 (Sras en Chine), ou celui de la grippe aviaire (H5N1) détecté pour la première fois à Hong Kong en 1997 (Bio Economic Research Associates, 2005). Quatre sous-types viraux différents de virus grippal aviaire ont déjà été isolés de cas humains. Les virus nouvellement découverts à l'origine d'encéphalites et transmis par les chauves-souris, comme les virus Hendra, Nipah ou les lyssavirus sont connus depuis seulement une dizaine d'année (Halpin *et al.*, 1999). Le virus du sida a été identifié il y a 20 ans, et le virus Ebola il y a à peine 30 ans. De nouveaux variants de virus West Nile mortels pour l'homme sont apparus en 1996 en Roumanie et en Afrique du Nord, en 1998 en Israël puis en 1999 aux États-Unis (Malkinson *et al.*, 2002). Toutes ces maladies émergentes sont à l'origine de zoonoses issues d'un contact plus étroit de l'homme avec leurs réservoirs naturels à l'occasion d'un passage inattendu mais efficace de l'animal à l'homme à travers la barrière d'espèce (Karesh *et al.*, 1995). Les réservoirs animaux de ces virus ne présentent généralement pas de symptômes cliniques. La distribution des maladies reflète la dynamique des populations de

leurs hôtes réservoirs. Ces virus demeurent, à des niveaux différents, de grands défis pour la médecine moderne, soit parce qu'il n'existe pas de vaccins ou de traitements, soit parce que des variants échappant aux anti-viraux sont apparus.

Les maladies, longtemps considérées comme des fléaux divins assignés de façon individuelle ou collective, sont à présent considérées comme un continuum en perpétuel changement, avec leur propre dynamique d'émergence ou de réémergence qu'il nous faut considérer dans un contexte global.

L'augmentation préoccupante du nombre de maladies émergentes est en partie due à une négligence des moyens élémentaires de prévention et du désintérêt général pour les maladies transmissibles (les antibiotiques et les vaccins avaient fait oublier les grandes pandémies). Les maladies du voyageur, l'apparition du Sras, le risque de pandémie lié à la transmission interhumaine de la grippe aviaire, et la menace du bioterrorisme ont certainement favorisé cette prise de conscience qui stimule l'action (Faucy, 2001). Il est urgent de restaurer et de renforcer la vigilance afin de se protéger des maladies transmissibles. Les progrès de la science nous donnent un espoir d'y parvenir si une stratégie internationale est décidée et si les moyens sont débloqués.

1.2 Facteurs contribuant à l'émergence et à la réémergence

Les facteurs favorisant l'émergence ou la réémergence des viroses ont été largement étudiés et sont rassemblés dans le tableau 3.1 (Morse, 1995).

Nous rappellerons ces facteurs et les citerons à la lumière des nouveaux événements en les classant en trois grandes catégories.

1.2.1 Les facteurs socio-économiques et culturels

La majorité des facteurs à l'origine, directe ou indirecte, des maladies émergentes et ré-émergentes sont les suivants.

La croissance démographique entraînant une surpopulation urbaine sans système sanitaire adapté : La dengue est une anthropozoonose transmise par le moustique urbain *Aedes aegypti* dont la forme hémorragique qui sévit dans les Caraïbes et en Amérique du Sud depuis les années 1980 tue des dizaines de milliers de personnes chaque année. Elle est due principalement à l'accroissement des populations et des moustiques vecteurs dans les villes. Les dispensaires et hôpitaux sont parfois des lieux de transmission nosocomiale, comme pour les

Démographie et comportement humain	Croissance des populations et migrations ; croissance de l'urbanisme ; croissance des élevages intensifs . conflits ; comportement sexuel ; drogue ; activités extérieures
Changements environnementaux	Déforestation ; plantations, changement d'écosystèmes, inondations, sécheresse famine
Échanges internationaux	Voyages internationaux et tourisme ; commerce international
Changement et adaptation microbiennne	Évolution dans la virulence et la production de toxines ; développement de résistance aux médicaments
Infrastructures de santé publique	Programmes de prévention réduits ou supprimés ; surveillance des maladies transmissibles inadaptée, mais veille globale accrue et technologies nouvelles dans les pays développés

Tableau 3.1
Facteurs contribuant aux maladies émergentes et réémergentes.

virus Lassa ou Ebola en Afrique, grippe ou Sras en Asie. Dans certains pays, le manque de diagnostic ou de diagnostic fiable pour détecter les virus HIV, HBV ou HCV dans les banques de sang sont des sources de contamination notoire, comme cela s'est révélé il y a quelques années dans toute une province de Chine.

L'augmentation de la rapidité et de l'intensité des transports internationaux : La récente épidémie de Sras a révélé ce facteur de façon criante : en quelques semaines, le virus avait diffusé de l'Asie à l'Europe et au Canada. L'introduction du virus West Nile à New York en 1999 en provenance du Moyen-Orient, dans des conditions mystérieuses (moustique infecté, individu virémique, oiseau ou

animal exotique infecté importé illicitement. . . ?), n'est qu'un événement parmi de nombreux qui se reproduisent annuellement, comme le virus de la dengue en Asie, en Amérique du Sud ou dans les îles du Pacifique. Il se peut que l'agent responsable de la maladie ne soit pas lui-même directement responsable de l'amplitude de l'émergence, mais que le vecteur ou le réservoir soit importé et risque d'être à l'origine des épidémies. La présence actuelle de moustiques *Aedes albopictus* potentiellement vecteurs de la dengue dans le bassin méditerranéen, ou leur importation aux États-Unis dans des containers de pneus à rechapper en 1985 sont des facteurs de risque épidémique. Le tourisme, et notamment le tourisme vert, en direction des sites exotiques reculés des régions du Sud sans précaution sanitaire particulière sont des sources d'infection et d'introduction de virus nouveaux dans les pays d'origine des vacanciers.

Les contacts accrus des individus avec des animaux vecteurs ou réservoirs de virus : En général, on se tourne vers les sources animales qui ont ces dernières années prouvé leur rôle de réservoir ou d'amplificateur de virus. Les exemples sont nombreux, comme le virus Nipah transmis des chauves-souris au porc puis à l'homme en Malaisie, le virus du Sras en Chine pour lequel la civette, met apprécié des chinois, a joué un rôle certain, le virus West Nile transporté par les oiseaux migrateurs introduit aux États-Unis et qui se propage en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, et à présent le virus de la grippe aviaire qui menace la population mondiale d'une pandémie, transporté par les oiseaux sauvages migrateurs et amplifiés par les poulets ou les canards d'élevage. En Afrique, les populations affamées se trouvent au contact d'animaux sauvages porteurs de virus dangereux, comme le virus Ebola.

L'introduction illicite d'animaux échappant aux contrôles vétérinaires : Les services douaniers des aéroports spécialisés dans la contrebande ont récemment découvert des oiseaux vivants dans des valises. Ces oiseaux étaient placés dans des tubes qui les rendaient invisibles aux systèmes de contrôles radiographiques. L'introduction illégale en Belgique en 2004 de deux aigles infectés par le virus de la grippe aviaire aurait pu avoir des conséquences redoutables pour la population. De même l'importation illicite en 2004 de rats de Gambie aux États-Unis, infectés par le poxvirus du singe, de la même famille que le virus de la variole, a provoqué une épizootie chez plusieurs espèces animales d'un marchand d'animaux exotiques et la transmission du virus à plusieurs individus. Très récemment, il a été rapporté la transmission à plusieurs personnes du virus de la chorioméningite lymphocytaire par des petits rongeurs animaux de compagnie (cochon d'Inde, hamsters, souris) causant des encéphalites mortelles.

La promiscuité et les grands rassemblements de population : Ils peuvent engendrer des épidémies causées par des virus inconnus ou rares, comme cela s'est trouvé à plusieurs reprises au pèlerinage de la Mecque ou les virus

Alkourma ou de la fièvre de la vallée du Rift importés par un pèlerin ou son animal se sont propagés à un grand nombre d'individus.

L'impact de l'homme : Les déforestations en Amérique du Sud ou en Afrique sont des facteurs de risque de contact des individus avec des espèces animales susceptibles de transmettre des virus comme le virus de la fièvre jaune. Le remplacement des forêts par des champs agricoles peut générer le développement d'animaux porteurs de virus dangereux comme le virus Junin en Argentine. L'écobuage ou les feux de forêt sont des facteurs importants mais sous-évalués de modification de la faune. L'émergence du virus Nipah en Malaisie en 1998 pourrait être liée à la migration de colonies de chauves-souris déplacées par les feux de forêt qui s'étaient propagés l'année précédente dans l'île de Bornéo.

La libération des mœurs : L'utilisation de drogues dures injectables et le tourisme sexuel continuent de favoriser l'expansion des virus transmissibles par voie sexuelle et sanguine, comme les virus responsables de l'hépatite B, hépatite C, et sida.

Les conflits : Les conflits armés engendrent des masses de populations déplacées vivant dans des conditions précaires et sujettes aux épidémies, comme la fièvre hémorragique de Congo-Crimée transmissible par les tiques en Europe de l'Est, ou la fièvre de Lassa transmise par un rat au Nigeria.

1.2.2 Les facteurs climatiques

Les catastrophes naturelles ou l'évolution lente des changements climatiques sont à l'origine de graves perturbations écologiques qui ont des répercussions sur la diversité, la densité et la répartition des animaux vecteurs de virus. Elles ont également des impacts sur les changements démographiques et culturels. Ces facteurs sont majoritairement incontrôlables avec des effets indirects sur l'émergence des épidémies pouvant difficilement être anticipés, et ne seront pas traités dans ce chapitre.

1.2.3 Les mécanismes moléculaires de l'émergence

L'é*volution des virus* : Les virus ont des structures et des compositions génomiques et protéiques très différentes. Leur génome peut être à ARN, d'orientation positive ou négative, ou à ADN, monocaténaire ou bicaténaire, segmentés ou uniques. Les virus possèdent ou non une enveloppe composée d'une couche bilipidique acquise par bourgeonnement au niveau des membranes cellulaires, ou une nucléocapside compacte nue. Des protéines virales sont exposées à la surface de l'enveloppe ou de la nucléocapside, permettant au virus de reconnaître

son récepteur cellulaire, et de pénétrer dans la cellule. L'évolution des virus se réalise par mutation acquises au cours de la réplication virale (« *drift* » pour le virus de la grippe), ou d'échange de génomes si la cellule est infectée par deux variants viraux différents, événement rare mais prouvé par des études génétiques comme les virus HIV, de l'hépatite C, de la dengue ou polio dans le cas de recombinaison de molécule d'ARN, ou de réassortiment de fragments de génomes pour les virus de la grippe (« *shift* ») et de la fièvre de la vallée du Rift. Ces nouveaux virus peuvent acquérir des critères de virulence et de tropisme particuliers au cours de ces événements. De nouveaux virus de la grippe semblent avoir émergé chez l'homme à la faveur de réassortiments entre des virus aviaires et porcins après amplification des nouvelles souches chez le porc.

La notion de quasi-espèce : Les virus ont une capacité d'adaptation à un nouvel hôte ou environnement qui leur est conférée par une variabilité génétique intrinsèque appelée quasi-espèce. Ce mélange de virus comportant chacun des mutations ponctuelles acquises au cours des erreurs de la transcription des génomes par la polymérase virale forme un équilibre dans un environnement donné. Un changement d'hôte ou d'environnement biologique constitué par les cellules ciblées, par les réponses immunes des hôtes infectés, par des températures extrêmes, ou encore par des molécules thérapeutiques, contribue à l'évolution des virus vers un nouvel équilibre au cours de sélections imposées par chacune de ces étapes, véritables goulots d'étranglement pour l'agent pathogène.

Le tropisme viral : Le tropisme d'un virus constitue sa capacité à infecter des cellules, à s'y répliquer, et à les activer. Les virus infectent les cellules sentinelles de la défense immunitaire (cellules dendritiques, macrophages) et les cellules spécialisées comme les neurones, les hépatocytes, les cellules T ou les cellules épithéliales. Il leur faut pour cela posséder des séquences génomiques et protéiques reconnues par les molécules cellulaires avec lesquelles ils interagissent. Le tropisme viral pour des cellules sentinelles présentatrices d'antigènes ou pour les cellules B et T contribue à bloquer les réponses immunes ou à les contourner, pouvant conduire à des infections chroniques.

La barrière d'espèce : La transmission d'un virus d'un hôte animal à l'homme est souvent découverte de façon fortuite après enquête épidémiologique, ou au cours d'une infection de laboratoire, à cause d'un manque de protection adaptée. Les virus Lassa transmis par des rongeurs, ou Marburg transmis par des singes, ont tué plusieurs chercheurs avant qu'ils ne soient manipulés dans des laboratoires de haute sécurité de type P4. La question de la susceptibilité génétique d'une espèce animale ou de l'homme à l'infection par un virus reste encore très mal connue. La restriction d'hôte est un phénomène qui englobe la voie de pénétration (respiratoire, cutanée, parentérale, sexuelle, sanguine), le tropisme viral, la capacité d'invasion de l'organisme (échappement à la défense

immune et propagation par la voie sanguine, lymphatique, cellulaire), et la capacité d'infection et de destruction d'un tissu particulier (virus des hépatites, virus capables de traverser la barrière hémato-encéphalitique responsables d'encéphalites, virus grippaux infectant les cellules épithéliales du poumon et responsables d'infections respiratoires basses aiguës). Certains virus provoquent des infections chroniques qui peuvent aboutir chez certains patients à des cancers, sans que les facteurs génétiques de l'hôte ne soient identifiés, empêchant tout pronostic ou prévention. Très souvent, un virus peut infecter l'homme sans causer de symptômes sévères ou graves, soit parce que la souche virale n'est pas ou peu virulente, soit parce que le tissu sensible n'est généralement pas atteint. L'exemple du virus West Nile est typique puisqu'il existe des variants génétiques non neuro-invasifs peu virulents pour les animaux ou l'homme alors que d'autres souches sont très virulentes.

La transmission interhumaine d'une zoonose : Un virus émergent chez l'homme en provenance d'un réservoir animal peut être ou non transmissible à un autre individu. La notion de transmissibilité se base sur plusieurs critères liés aux caractéristiques intrinsèques du virus, en particulier sa concentration, sa stabilité dans l'air, son degré de résistance aux agents chimiques (détergents, solvants) et physiques (ultraviolets du soleil) et sa voie de pénétration dans l'organisme. Un des critères les plus redoutés de transmission interhumaine est la voie aérienne. La transmission du virus grippal par aérosol est bien connue. Elle est liée en saison hivernale à son degré de résistance aux températures basses, à la promiscuité des individus dans des lieux confinés sans aération, à son tropisme pour les cellules cilliées du nez. Apparemment, le virus de la grippe aviaire, qui a infecté plus de 70 personne en contact direct avec des oiseaux, poulets ou canards infectés, n'a généralement pas été transmis d'un individu à un autre. Sans doute parce que le tropisme du virus n'est pas bien adapté à l'homme. Mais au cours de l'évolution du virus chez l'homme ou de ses sélections par des oiseaux ou d'autres animaux (les chats, civettes, furets et autres animaux sont sensibles au virus), le virus pourrait acquérir un tropisme plus affin pour les cellules épithéliales et dendritiques humaines et infecter efficacement la population réceptive.

La prédisposition à développer une maladie : Même pour des virus réputés virulents, il existe des gradients de sévérité chez les animaux ou l'individu. Les virus West Nile ou de l'encéphalite japonaise provoquent des encéphalites chez environ un sujet sur 300 infectés. La dengue hémorragique apparaît chez moins de 1 % des enfants ou des adultes qui possèdent des anticorps croisés acquis lors d'une infection précédente par un autre sérotype. Mais il semble que la population noire soit moins sujette à cette forme de maladie. Des facteurs génétiques de prédisposition aux flavivirus sont certainement liés aux différences pathologiques observées d'un individu à l'autre. Les souris de laboratoire ont un allèle muté dans le gène de la protéine 2'-5'-oligoadénylate-synthétase (OAS)

impliquée dans la synthèse de l'interféron de type I, une molécule antivirale, lui conférant une sensibilité accrue à l'infection par les flavivirus par rapport aux souris sauvages possédant cette protéine. Chez l'homme la tendance à manifester une dengue classique semble liée à une mutation sur un gène codant pour la protéine LC-SIGN, un récepteur des cellules dendritiques, premières cibles de l'infection par le virus de la dengue. Ces exemples montrent la complexité des infections virales ou de très nombreux facteurs peuvent contribuer aux manifestations pathologiques ou à leur absence. En général d'ailleurs, la sévérité des symptômes d'une maladie virale est multifactorielle.

La protection croisée induite par la vaccination : Une préoccupation de notre temps est de pouvoir éradiquer des maladies virales par la vaccination après la variole, on espère venir à bout de la poliomyélite puis de la rougeole. Si cela reste un grand défi pour des viroses qui ne possèdent pas de réservoir animal, on doit se poser la question des virus responsables de zoonoses transmissibles à l'homme dont l'éradication semble compromise car il est impensable de vacciner le réservoir naturel, souvent sauvage. Les virus ont une fâcheuse tendance à survivre, sous une forme ou sous une autre. Après l'éradication de la variole, l'arrêt de la vaccination a favorisé la transmission à l'homme du virus de la variole du singe. Celui-ci a déjà infecté des sujets non vaccinés réceptifs en Afrique et a surgi des profondeurs des forêts africaines jusqu'à pénétrer aux États-Unis, par le biais de rongeurs importés illégalement et adoptés comme animaux de compagnie. Qu'adviendra-t-il des entérovirus, vis-à-vis desquels le vaccin contre la poliomyélite nous protège, lorsque celle-ci sera éradiquée et la vaccination arrêtée ?

Le risque bioterroriste : Le constat précédent en appelle un autre lié au bioterrorisme qui représente une menace bien réelle d'émergence de virus. Sans aller chercher des virus manipulés dans des laboratoires pour échapper aux moyens prophylactiques ou thérapeutiques existants, l'épandage délibéré de n'importe quel virus à propagation rapide ou difficilement contrôlable nécessiterait de constituer des stocks considérables de vaccins ou de traitement, qu'il faudrait renouveler périodiquement.

2 | Situation en France, forces et faiblesses

2.1 Faiblesses

Nous devons faire le constat pessimiste d'une préparation insuffisante vis-à-vis de l'émergence de nouvelles maladies : les mesures de veille des virus émergents, les méthodes de diagnostic rapides et fiables, l'étude moléculaire

des virus et de leur pathophysiologie, la mise au point de médicaments ou de vaccins sont largement en deçà des besoins que requiert la communauté scientifique pour agir et la population générale pour se protéger. Les recherches sur les virus émergents ou réémergents, en dehors de celui du sida ou de l'hépatite C, prises en partie en charge par l'Agence nationale pour la recherche sur le sida (ANRS), ne trouvent pas de moyens incitatifs pour se développer. Il y a de nombreuses explications à cela, parmi lesquelles certaines sont criantes :

– la France a été particulièrement préservée des maladies émergentes, en partie grâce au système de surveillance basé sur un tissu de laboratoires de référence, de médecins sentinelles et d'un système de coordination piloté par l'Institut de veille sanitaire (InVS). Il semble que l'effort porté sur la surveillance ne soit pas en adéquation avec les moyens de détection rapide et les systèmes de réponse qui demandent à être développés, standardisés, évalués, et appliqués ;

– la recherche française en virologie, notamment celle portant sur les virus zoonotiques, est pauvre, qualitativement et quantitativement. Les équipes de chercheurs vétérinaires travaillant sur les virus d'animaux pathogènes ou potentiellement pathogènes pour l'homme sont rares. On l'a constaté pour les recherches sur l'encéphalite bovine spongiforme ou le virus du Sras. Il en est de même des entomologistes médicaux, alors que la France est menacée par les virus West Nile, de la dengue ou de l'encéphalite japonaise ;

– les recherches sur les virus émergents font appel à de nombreuses disciplines et requièrent à la fois une formation pluridisciplinaire, souvent médicale, et la mise en place de collaborations en réseaux. Ces réseaux interdisciplinaires manquent de coordination. Mais la carence française des recherches fondamentales en virologie représente un souci majeur. La biologie cellulaire, la neurobiologie, ainsi que l'immunologie, sont des disciplines phares en France mais peu de recherches liées à la virologie sont développées ;

– l'équipement scientifique nécessaire aux recherches sur les virus est très varié et coûteux et peu de laboratoires peuvent avoir accès à ces plateaux techniques. Le recrutement de chercheurs et les moyens font, là encore, défaut. La France est équipée de plateaux techniques tels que les génôpoles, mais l'étude des virus n'y est que marginale ;

– de plus, il existe une très grande diversité de virus dont l'évolution est généralement rapide, dont les caractéristiques génétiques, sérologiques, phénotypiques, pathologiques même, sont extraordinairement variées et variables. Cette grande diversité rend le diagnostic délicat, l'étude génétique des virus lourde et complexe ;

- le travail sur les virus émergents présentant un risque pour l'homme et/ou pour l'environnement, il demande des infrastructures lourdes et onéreuses, de type P3 et P4, et une formation sur la biosécurité en rapport avec le risque de manipulation de ces virus. La France ne possède qu'un laboratoire P4 (l'Allemagne va bientôt en posséder 3), géré par une institution privée jusqu'en 2004, et l'enseignement sur la biosécurité demeure limité. Les contraintes de sécurité biologique et administratives imposées pour la manipulation de ces virus, notamment sur les animaux, ralentissent considérablement les recherches ;

- il y a en France une réelle coupure entre la recherche académique et les sociétés de développement. Même si une nouvelle culture de la propriété intellectuelle et de la création d'entreprise se dessine en France, il reste que les entreprises privées ne sont pas incitées à investir dans des projets touchant les maladies émergentes, car jugées non rentables pour les raisons citées plus haut. Il faut reconnaître que le principe même de maladie émergente pose le problème de sa pérennité et du risque de disparition ou de sa récurrence à des intervalles très grands, ne pouvant justifier la mise au point de moyens prophylactiques ou thérapeutiques, ne serait ce que par l'impossibilité de vérifier en phase III l'efficacité de produits acceptables en phase II, et par le faible risque d'épidémie. C'est actuellement le cas pour le vaccin contre la grippe aviaire qui protège les animaux de laboratoire mais dont l'efficacité chez l'homme pourrait être compromise par une évolution rapide du virus échappant de ce fait à la protection induite par le vaccin ;

- enfin, il faut entrevoir une explication culturelle autant qu'économique à la pauvreté de la recherche académique française en matière de virologie. Dans un pays où le vaccin contre la rage a été mis au point, où le virus du sida a été découvert, la virologie n'attire pas les jeunes générations et ne fait pas recette. Même les grandes pathologies virales qui tuent encore en France car il n'y a pas de vaccin, comme le sida ou l'hépatite C, n'ont pas suffisamment mobilisé la recherche fondamentale, qui reste très limitée par rapport à d'autres pays européens ou américains. Les postes de recherches sur les maladies émergentes, considérées comme exotiques, demeurent pour le moment moins attractifs ;

- les recherches sur les pathologies virales les plus meurtrières comme l'hépatite B ne sont plus subventionnées car il existe un vaccin et un traitement, alors que des variants échappant aux deux prophylaxies apparaissent et que le mécanisme de cancérisation n'est toujours pas compris. Cela pose le problème général de la perte du savoir lors de la résurgence ou l'apparition possibles de pathologies proches des virus « délaissés » ;

- la reconnaissance et l'évaluation scientifiques des chercheurs travaillant sur des virus zoonotiques sont soumises à des commissions scientifiques

qui basent leur appréciation sur des critères bibliographiques. Or les facteurs d'impact des journaux de virologie sont inférieurs à ceux de journaux dans lesquels les travaux de virologie sont plus difficilement acceptés. Ces procédés d'évaluation sont peu attractifs pour des jeunes chercheurs soucieux de leur évolution de carrière. ».

2.2 Forces

La France a cependant plusieurs avantages par rapport à d'autres pays pour se positionner aux premières places de la recherche sur les maladies virales émergentes :

- les centres nationaux de référence sont des centres d'expertise uniques qui reposent sur un réseau de médecins hospitaliers et privés, sur un ou des laboratoires de diagnostic en alerte permanente. Le Réseau régional d'observation de la grippe (Grog) en est un exemple concret. Ces centres appliquent à la fois les techniques standard et des techniques moléculaires, et sont associés en général à un laboratoire de recherche de pointe dans le domaine des virus intéressant le centre. Mais les activités de diagnostic se font souvent au détriment des activités de recherche, surtout en période d'épidémies ;

- ces centres sont pour la plupart centres collaborateurs OMS, ce qui leur permet d'échanger les informations et les réactifs, et d'être plus réactifs à l'annonce ou la découverte d'un pathogène nouveau ;

- la France possède plusieurs organismes de recherche ou des instituts associés implantés en zone tropicale et d'émergence des épidémies. Il s'agit souvent de zones défavorisées en terme d'hygiène et de santé publique. Des organismes français tels l'Institut Pasteur, l'IRD, le Cirad, représentent des laboratoires avancés uniques au monde car leurs missions humanitaires et scientifiques au service de la santé publique apportent un réel soutien aux populations confrontées aux émergences et réémergences de nombreux pathogènes. Mais ils constituent également des antennes pour la vigilance des épidémies, en apportant un soutien logistique pour l'identification rapide de nouveaux pathogènes et leurs études. Le réseau constitué de ces organismes permet de réaliser des recherches sur les isolats microbiens ainsi obtenus ;

- par le biais d'accords bilatéraux d'aide militarisée, la France est également présente dans des zones reculées instables politiquement d'Afrique, du Moyen-Orient ou d'Europe. La surveillance médicale très étroite des militaires en mission est souvent l'occasion d'isolement, chez ces individus, d'agents viraux parfois insoupçonnés dans les régions rurales ou

forestières. Les isolats viraux sont alors analysés dans les laboratoires spécialisés du Service de santé des armées plutôt bien équipés ;

– en amont, ou plutôt en appui de ces antennes sentinelles, la France n'a que peu de laboratoires de pointe aptes à étudier les virus isolés dans leurs structures installés dans les pays d'émergence, à tel point que ce patrimoine scientifique a été livré pendant de nombreuses années aux pays anglo-saxons pour y être étudié. Pour pallier ces problèmes, la France a entrepris un large programme de coopération pour la formation et le transfert de technologie en matière de recherche, avec plusieurs pays francophones d'Afrique et d'Asie. Les programmes FSP (Fonds de solidarité prioritaires) sont un exemple de coopération menée par le ministère des Affaires étrangères, qui par ailleurs, soutient de nombreuses actions de coopération scientifique inter-État par le biais des ambassades et des consulats.

La France a par conséquent beaucoup d'atouts mais manque de stratégie et de coordination pour la veille, le contrôle et la prévention de nouvelles maladies virales, notamment dans les zones d'émergence des pays du Sud.

3 | Grands défis et enjeux pour le futur

3.1 Introduction

La question posée concerne la maîtrise des maladies infectieuses et nous l'envisagerons dans un contexte d'émergence au niveau français, mais s'appliquant au niveau mondial, car les virus n'ont pas de frontière. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter pour les maladies virales, couvrant un large spectre de syndromes, allant de l'infection à incubation courte et à symptômes aigus caractéristiques, à une incubation longue ou à une première phase d'infection non caractérisée conduisant à des maladies chroniques ou à des cancers. Si les instituts de veille sanitaire associés aux centres de référence sont en mesure d'identifier l'émergence d'une pathologie virale aiguë comme le virus West Nile ou la rage, l'apparition d'un virus comme à l'époque celui du sida ou de l'hépatite C demeure pour le moment un défi difficilement contrôlable. Pour chacune de ces maladies, la vigilance est une priorité absolue pour la santé publique.

3.2 Veille des maladies émergentes

La veille microbiologique doit reposer sur un réseau de compétences multidisciplinaires dirigé au niveau national par l'InVS, mais supporté par un organisme interministériel, impliquant la Santé, la Recherche, l'Agriculture, les

Affaires étrangères, la Défense. Cet organisme doit proposer une stratégie précise et attribuer des missions précises, aux cliniciens (hospitaliers et cabinets de consultation et dispensaires), aux chercheurs des grands organismes de recherche comme l'Inserm, le CNRS, l'IRD, l'Inra, l'Afssa, le Cnes, l'Institut Pasteur... (écologistes, climatologues, entomologistes, mammalogistes, épidémiologistes, vétérinaires, biologistes, virologues...).

Ces missions sont de reconnaître rapidement des maladies émergentes et réémergentes et de comprendre les facteurs impliqués dans l'émergence, la prévention et l'élimination des agents causals. Plus précisément, il s'agit de :

- développer des méthodes d'investigation clinique, utilisant le plus possible l'imagerie médicale. Adopter une méthode standard d'enregistrement des signes cliniques et de transmission de l'information vers une banque de donnée nationale ;
- prévoir et identifier des infrastructures hospitalières permettant la prise en charge de malades contaminants et nécessitant leur isolement. Intensifier la formation sur la biosécurité du personnel médical et scientifique pour la manipulation et le transport des malades et des prélèvements biologiques, sur les risques de transmission des agents infectieux et sur les moyens de se protéger ;
- rechercher les facteurs épidémiologiques connus pour influencer l'émergence : changement et adaptation des virus, changement démographique et comportement culturel ou social, évolution technologique et industrielle, développement durable, changements écologiques dûs aux exploitations de la terre (agricole, forestière, hydrologique), au commerce international, aux voyages, ou aux conflits ;
- développer la surveillance satellitaire des phénomènes climatiques et de leurs impacts sur l'environnement, la densité vectorielle, la migration des oiseaux etc. Le Cnes et de nombreuses organisations contribuent déjà à la surveillance des virus West Nile, de la fièvre de la vallée du Rift ou de la dengue au moyen de satellites, de prélèvements sur le terrain et de données épidémiologiques et climatologiques ;
- développer de nouvelles méthodes de détection, à la fois plus larges pour identifier de nouveaux agents infectieux, mais aussi plus spécifiques pour caractériser rapidement des sous-types viraux. Ces techniques doivent également être adaptées au terrain, ou dans des laboratoires sentinelles qui adresseront les prélèvements suspects aux quelques laboratoires spécialisés. Les techniques actuelles s'orientent vers des systèmes d'amplification de génomes en employant des mélanges d'amorces (types multiplex PCR) et des systèmes de PCR en temps réel. L'avenir se tourne vers les

nanotechnologies basées sur des micropuces ou l'hybridation de matériel amplifié sur des sondes spécifiques de toute la panoplie des virus connus qui permet d'identifier le génome en quelques heures (Clewley, 2004). S'il s'agit d'un virus inconnu, mais appartenant sans doute à une famille de virus connue, le choix de sondes de spécificité très large permettrait l'hybridation des produits d'amplification du nouveau virus. Des techniques de détection d'antigènes viraux à l'aide de puces d'anticorps ou de polypeptides partenaires de la protéine recherchée devrait également être développées, cette approche de protéomique n'ayant quasiment pas été explorée. L'innovation viendra également du choix des molécules appâts des proies antigéniques, de l'augmentation de la sensibilité de la technique, et du système de lecture miniaturisé pour la détection, l'amplification, et l'enregistrement des interactions moléculaires.

3.3 Recherches fondamentales

Les recherches à développer sur les maladies émergentes se calquent sur celles en cours pour beaucoup d'autres virus, mais sont rendues souvent plus délicates par la nécessité d'utiliser des laboratoires de sécurité maximale.

Développer les recherches amont sur les sciences de la vie, et en particulier sur les maladies infectieuses et leurs pathogènes, leur structure (séquence et réplication des génomes viraux, structure et fonction des protéines virales à partir de protéines purifiées ou de génomes mutés), l'évolution (séquence des génomes et classification génomique à l'aide d'analyses phylogénétiques, étude de la variabilité antigénique à l'aide d'anticorps monoclonaux et de tests sérologiques sensibles et spécifiques : ces études, qui nécessitent de créer de véritables centres de ressources biologiques et de banques de données, trouveront des applications dans le diagnostic, la thérapeutique et les vaccins), les facteurs de virulence (études sur animaux ou sur cellules, analyse des systèmes de réplication, de production de titre de virus infectieux et d'effets cytopathogènes dans des cellules primaires), les interactions avec les cellules hôtes (récepteurs, complexes de réplication, activation des signaux d'activation ou de répression cellulaire (Reldman, 1999), les réponses immunes (*réponse innée* : interactions avec les cellules présentatrices d'antigènes, avec les cellules NK, sensibilité à l'interféron, induction de cytokines, interaction avec les protéines cellulaires impliquées dans la restriction d'hôte. . . ; *réponse adaptive* : interaction directe du virus avec les cellules B ou T, interaction des cellules dendritiques infectées avec les cellules B et T, activation du complément. . .).

Développer des études sur la prédisposition génétique aux maladies. Le séquençage du génome humain va avoir un impact sur les maladies infectieuses et sur la connaissance des mécanismes de la réponse de l'hôte à l'infection et par

conséquent sur la pathogenèse (études comparatives chez l'animal et chez les patients de gènes communs au moyens de micropuces d'ADN cellulaires, analyse du polymorphisme sur des cohortes de patients ou sur des gènes ciblés).

Développer des systèmes de génétique inverse (génomes infectieux) pour identifier la fonction des gènes et de leurs produits. Ces génomes recombinants serviront à étudier également les facteurs génétiques de la virulence, les mécanismes de la réplication virale et, par le biais de virus réassortants ou chimères, à étudier les facteurs liés au tropisme et à la spécificité d'hôte.

Développer des projets de recherche sur les modèles animaux pertinents, établir des systèmes de pathologie comparée, afin notamment d'élucider *les passages de la barrière d'espèce*. Des virus recombinants seront construits afin d'élucider les facteurs déterminant le tropisme des virus pour des tissus particulier et les mécanismes d'infection de ces tissus. Des techniques d'imagerie en temps réel permettront de suivre à l'aide de traceurs l'évolution de virus dans les tissus des modèles animaux.

Développer des recherches sur les vaccins en identifiant de nouveaux vecteurs viraux ou des adjuvants performants et non toxiques. Les méthodes de production de virus vaccinants sont inadaptées pour faire face à des maladies émergentes responsables de pandémies (virus grippal, émergence possible du virus de la fièvre jaune en Asie…). De nouvelles méthodes de production de vaccins, et de molécules vaccinales sont nécessaires pour le XXI^{e} siècle. Les vaccins par ADN présentent de nombreux avantages, mais des adjuvants doivent être trouvés pour améliorer leur pénétration dans les cellules cibles et leur capacité vaccinale. Les réplicons viraux paraissent une stratégie élégante pour faire pénétrer un fragment de génome exprimant la protéine immunogène. Les vaccins chimériques à base de virus atténués comme le virus amaril, ou le virus de la rougeole, pour exprimer des gènes hétérologues vaccinants sont à étudier plus en détail (Molenkampf *et al.,* 2003). L'utilisation de bactéries porteuses d'antigènes viraux sont également une alternative d'avenir. Enfin, les protéines vaccinales produites par les plantes sont toujours à l'étude et apportent des espoirs pour la production en masse de molécules vaccinales. Il ne faut pas négliger les vaccins vétérinaires, moyens efficaces de contrôler la diffusion de virus dans des élevages d'animaux réservoirs ou amplificateurs de virus, et élevés de façon intensive (volaille et porcs en particulier). Tous ces domaines porteurs ne sont pas suffisamment explorés et exploités.

Développer des recherches sur les molécules anti-virales. Plusieurs approches sont à prendre en compte. L'approche structurale vise à produire des protéines virales enzymatiques pour établir des tests fonctionnels *in vitro* et cribler des banques de molécules chimiques synthétiques ou issues des médecines traditionnelles. Cette approche est par exemple utilisée dans un projet européen

type Vizier, appliquant le clonage et l'expression systématiques de protéines virales, afin d'en identifier leur structure tridimensionnelle et leur activité fonctionnelle. Une autre approche est d'identifier par un système de double hybride par exemple des partenaires cellulaires d'une protéine virale. Cette approche permet ensuite d'identifier les zones d'interaction entre ces protéines et d'étudier la possibilité de les bloquer par des peptides. Une autre approche est de cibler les étapes de l'infection et de la réplication en criblant une banque de molécules et en analysant la diminution de l'expression d'une protéine rapporteur (GFP, luciférase) dont le gène a été intégré au virus ou au pseudotype viral. L'utilisation de petites molécules d'ARN interférants (RNAi) inhibant la réplication virale semble être également une voie de recherche intéressante.

Une voie de recherche peu explorée consiste à étudier la *réplication des virus dans leur réservoir naturel*. Ces recherches sont souvent compliquées par la difficulté d'élevage de ces animaux sauvages ou de l'absence d'outils moléculaires offrant la possibilité d'étudier les interactions protéiques ou les défenses immunes chez ces hôtes naturels. Il est nécessaire d'établir des banques génomiques pour ces espèces. Ces études sont en cours pour les moustiques, mais restent vierges par exemple pour les rongeurs ou les chauves-souris. Des résultats sur les mécanismes de persistance des virus chez ces animaux pourraient fournir des éléments de réponse importants aux questions de barrière d'espèce, d'adaptation à l'homme et de virulence.

Construire des laboratoires de recherche capables d'offrir les normes les plus strictes de sécurité, de type P3 et P4, dotés d'animaleries, confinées pouvant héberger des animaux tels singes, furets, chauves-souris, cochons nains, rongeurs sauvages, etc., et former le personnel scientifique à la manipulation de virus dangereux pour la santé publique et pour l'environnement. L'émergence aujourd'hui d'un virus mortel transmissible par voie respiratoire ne permettrait pas aux laboratoires de recherche français, ni européens d'ailleurs, d'étudier en détail et de façon compétitive le virus, ses effets pathogènes en culture de cellules et chez les animaux, et les moyens thérapeutiques et prophylactiques souhaités. Le constat a été fait au moment de l'épidémie de Sras et se reproduit avec celle sous-jacente de la grippe aviaire.

3.4 Vers une communication claire et non alarmiste

Un des points clés de la démarche globale pour établir un modèle de vigilance contre le péril d'émergence ou de réémergence de virus est de sensibiliser la population toute entière avec un enseignement clair, non alarmiste, mais éducatif. Il faut également gérer les réactions d'une population si une épidémie redoutable venait à exploser dans un endroit de la planète. Le monde entier en a fait l'expérience, et l'économie de certains pays également, à l'occasion de

l'épidémie de Sras. Edward Kass écrivait déjà en 1977, bien avant le concept de maladie émergente mais juste après la première épidémie de virus Ebola : « La terreur engendrée par l'inconnu est rarement mieux démontrée que par le comportement d'une population à l'occasion d'une épidémie, surtout lorsque qu'elle se déclare sans cause apparente ». Il faudrait rajouter « . . . et sans agent étiologique identifié ». Par conséquent, il s'agit de vulgariser la recherche, informer le grand public, pour le sensibiliser, et le responsabiliser en le faisant participer à la veille sur la circulation ou l'apparition de nouvelles maladies. Internet et les SMS devraient être des outils de communication très utiles. Les chercheurs devraient communiquer plus avec le grand public. Les pouvoirs publics devraient ouvrir des centres de communication et de renseignements scientifiques et médicaux qui viendraient appuyer et soulager les centres spécialisés au moment des informations diffusées par les médias sur des épidémies avérées ou programmées. Ceci nécessite encore une fois des moyens financiers et logistiques suffisants.

Recommandations

La progression des maladies semble actuellement aller plus vite que les réponses qui sont apportées pour les combattre. Des recherches sont nécessaires pour augmenter la capacité de notre pays à réagir rapidement en cas de nouvelles épidémies ou d'attaque bioterroriste et à combattre les maladies infectieuses émergentes. Communication, interaction, innovation, et recherche et développement doivent prévaloir dans les appels d'offre pour la recherche. Les appels d'offre sur les maladies infectieuses transmissibles, en particulier virales, doivent être pris en compte et initiés rapidement pour relever le niveau scientifique des recherches dans les domaines comprenant la structure des pathogènes, le mécanisme de leur pathogénie, les vaccins et la thérapeutique issue des médecines traditionnelles ou immunitaire (vaccins thérapeutiques, thérapie cellulaire), et le développement de moyens simples et précis de diagnostic. Ces appels d'offre devront inciter les chercheurs de différentes disciplines à synergiser leurs efforts et leurs compétences sur les maladies émergentes en proposant des actions communes sur les pathogènes, leurs hôtes et leurs interactions, et sur les moyens de contrôler les risques d'épidémies. Là encore des moyens financiers suffisants doivent être engagés rapidement.

La France manque de laboratoires de haute sécurité de type P4 et P3 pour des recherches sur les virus émergents et sur leurs modèles animaux. Les essais thérapeutiques ou les vaccins sont réalisés en grande partie dans des laboratoires américains, alors que le savoir-faire au niveau fondamental est très largement présent en France. Le manque de personnel compétent en biosécurité d'une part et en manipulation sur les animaux d'autre part doit être comblé d'urgence.

Une formation spécialisée diplômante dans ces domaines doit être instaurée rapidement. Plus de vétérinaires, d'entomologistes, d'épidémiologistes doivent être rapidement formés pour la recherche sur les zoonoses.

Il manque en France un service de coordination et d'accompagnement de la recherche, au niveau interministériel, réellement au service de la recherche sur les virus dangereux, et notamment sur les virus émergents. Ce service devrait coopérer avec les organisations européennes et internationales pour intervenir sur les sites d'émergence en dehors de France, il devrait installer des cellules d'intervention d'urgence pour la détection des agents pathogènes, la prise en charge des malades, et les propositions de réponse au niveau national, européen et mondial.

Le développement de la recherche doit être soutenu, pour que la recherche amont soit utile et utilisée, en poursuivant les efforts de partenariat entre recherche académique et laboratoires privés de production, et en apportant aux chercheurs les moyens de développer eux-mêmes le produit de leur recherche. L'essor des biotechnologies et des bio-incubateurs doit contribuer à exploiter les fruits de la recherche française pour le bénéfice de la santé publique. Ce soutien devrait contribuer à rendre la recherche française attractive et à la renforcer, tout d'abord en retenant les chercheurs français et ensuite en attirant les chercheurs étrangers de qualité.

Références bibliographiques

Bio Economic Research Associates. (2005). Thinking ahead : The business significance of an avian influenza pandemic. www.bio-era.net.

Blancou J., Chomel BB., Belotto A., Meslin FX. (2005). Emerging or reemerging bacterial zoonoses : factors of emergence, surveillance and control. *Vet Res*, **36** : 507-522.

Clewley JP. (2004). A role for arrays in clinical virology : fact or fiction ? *J Clin Virol*, **29** : 2-12.

Faucy A. (2001). Infectious diseases : Considerations for the 21st Century. *Clin Infect Dis*, **32** : 675-685.

Girard M. (2000). Les maladies infectieuses émergentes. *Médecine/Sciences*, **16** : 883-891.

Gubler DJ. (2002). The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch Med Res*, **33** : 330-342.

Halpin K., Young PL., Field H., Mackenzie JS. (1999). Newly discovered viruses of flying foxes. *Veter Microbiol*, **68** : 83-87.

Karesh WB., Cook RA., Benett EL., Newcom J. (1995). Wildlife trade and disease emergence. *Emerg Infect Dis,* **11** : 1000-1002.

Malkinson M., Banet C., Weisman Y., Pokamunski S., King R., Drouet MT., Deubel V. (2002). Intercontinental transmission of West Nile virus by migrating white storks. *Emerg. Inf Dis*, **7** : 393-397.

Molenkamp R., Kooi EA., Lucassen MA., Greve S., Thijssen JCP., Spaan WJM., Bredenbeek PJ. (2003). Yellow Fever Virus Replicons as an Expression System for Hepatitis C Virus Structural Proteins. *J Virol,* **77** : 1644-1648.

Morse SS. (1995). Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*, **1** : 7-15.

Reldman DA. (1999). The search for unrecognized pathogens. *Science*, **284** : 1308-1310.

CHAPITRE 4

Pourquoi il y aura toujours des maladies infectieuses

CLAUDE COMBES

Introduction

On s'étonne parfois que, malgré les immenses progrès de la médecine, la menace des pathogènes demeure dramatiquement présente alors que l'homme a éliminé la menace de ses anciens prédateurs. Si le risque que représentaient les loups et les ours aux temps préhistoriques ne relève plus que de l'anecdote, la lutte contre les pathogènes n'a jamais cessé et relève encore d'une brûlante actualité. Même si l'on suit Alain Prochiantz (2001) quand il affirme que le langage et la culture ont projeté l'humain hors de la nature, ils ne l'ont pas mis à l'abri des maladies infectieuses, héritées de son origine animale. . . Contre l'ours des cavernes, la simple conception du javelot par les hommes de Lascaux (ou leurs ancêtres !) représentait déjà une thérapeutique dissuasive. Contre les pathogènes, la culture a produit d'autres armes, lentement d'abord par l'utilisation d'une pharmacopée d'origine empirique prise dans le monde alentour, puis de plus en plus rapidement lorsque la biologie et la médecine ont pris leur essor. D'où vient alors que nous demeurions vulnérables devant d'aussi minuscules ennemis ? La réponse est que le paysage microbien se renouvelle vite, très vite.

1 La nature de notre relation avec les pathogènes

Pour les spécialistes de l'évolution, le concept d'affrontement entre porteurs de génomes distincts est tellement la règle qu'ils oublient quelquefois de le rappeler. Or, depuis quelques 3,5 milliards d'années, tout se passe comme si les génomes n'avaient d'autre raison d'exister que de doter chaque phénotype de moyens lui permettant d'exploiter ou de dominer « les autres » ou, inversement, de leur résister. Sans doute rencontre-t-on aussi des associations mutualistes fondées sur une relation apparemment plus harmonieuse, mais tout conduit à conclure qu'il s'agit d'égoïsmes dissimulés : comme tout autre trait, la diplomatie n'est retenue par la sélection naturelle que lorsqu'elle se révèle plus payante que la guerre.

Les affrontements entre organismes vivants sont souvent décrits sous l'expression évocatrice de « courses aux armements ». Celles-ci ne sont pas un processus marginal des interactions biotiques mais représentent bien au contraire l'un des moteurs fondamentaux de l'évolution. Si la lecture de Stephen Jay Gould nous a familiarisé avec un rythme de l'évolution plus chaotique (voire catastrophiste au sens de Cuvier) que celui qu'impliquait le gradualisme des années 1950, il n'en reste pas moins que les pressions sélectives que les organismes exercent les uns sur les autres demeurent le *sine qua non* du changement évolutif.

Leigh Van Valen (1973) a donné de ce « moteur de l'évolution » l'explication connue sous le nom d'hypothèse de la Reine rouge. Van Valen a suggéré

que l'évolution génère sans cesse de nouvelles adaptations pour répondre aux adaptations des espèces concurrentes, bien plus que pour répondre à des changements de l'environnement physique : si des espèces partagent, fût-ce partiellement, les mêmes ressources spatiales ou énergétiques, et si l'une d'entre elles accroît la qualité de son adaptation, « les autres » n'ont d'autre alternative que d'acquérir un « plus adaptatif » ou de disparaître. Les espèces qui s'adaptent modifient à leur tour la qualité de l'adaptation des autres. Ainsi de suite, dit Van Valen, dans un mouvement perpétuel et auto-entretenu qui se maintient depuis l'origine du vivant ; l'homme et la bactérie diffèrent dans leur complexité, mais ne sont pas mieux adaptés l'un que l'autre à leur environnement.

L'affrontement entre les organismes libres et les agents des maladies infectieuses présente des caractéristiques originales. En effet, quand un prédateur dévore une proie, l'information génétique de la proie disparaît : les molécules d'acides nucléiques qui en sont le support matériel sont digérées avec toutes les autres molécules de la victime. En revanche, lorsque un virus, une bactérie, un champignon, un parasite s'attaquent à un hôte, une interaction durable s'installe entre les génomes de l'agresseur et de la victime, par phénotypes interposés. Ce sont les modalités de cette interaction durable (Combes, 2001) qui expliquent la gravité des maladies infectieuses et la difficulté que l'on éprouve à contrôler certaines d'entre elles.

L'interaction entre le pathogène et le malade repose en effet sur une évidence que l'on oublie quelquefois : celle que les êtres vivants sont tous parents, comme l'atteste l'universalité du code génétique et les ressemblances des voies métaboliques ou des processus biophysiques. Entre un pathogène, quel qu'il soit, et un hôte, quel qu'il soit également, existe un « cousinage » : un ancêtre leur est commun quelque part dans le passé. La conséquence est que des signaux peuvent être échangés entre des organismes dont l'ancêtre commun remonte à des milliards d'années. Le pathogène peut ainsi utiliser et manipuler à son profit les processus biochimiques de son hôte. Ce qui a changé tout au long de l'évolution, c'est la complexité des organismes, non les bases de leur fonctionnement, et surtout pas la nature des signaux moléculaires. Les réflexions sur l'évolution de la complexité (Gell-Mann, 1995) montrent combien les pathogènes, y compris ceux qui nous paraissent les plus simples, se situent dans un palier de complexité dangereusement proche du nôtre.

2 | L'avantage du temps de génération

Les agents des maladies infectieuses possèdent plusieurs armes qui leur sont propres. L'une d'elles, particulièrement redoutable, est leur temps de génération très court, hérité des premiers âges de la vie, d'où découle une production

de gènes mutés élevée, infiniment plus élevée que celle des hôtes... Ceux-ci supportent en effet l'une des contraintes les plus lourdes de conséquences que l'évolution ait imposées aux organismes pluricellulaires, celle du temps de génération long.

La pluricellularité a été l'une des « transitions majeures » de l'histoire du vivant, au sens de Maynard Smith et Szathmary (1997), car elle a permis qu'une division du travail apparaisse entre des cellules génétiquement identiques mais différemment positionnées (et capables de « connaître » cette position au cours du développement, la division du travail résulte alors de l'expression différentielle des gènes). Cependant, cette pluricellularité a eu pour corollaire un inévitable accroissement de la taille d'où a découlé une contrainte tout aussi inévitable : l'allongement du temps de génération. Alors que le temps qui sépare deux divisions — donc deux opportunités de mutation/sélection — se compte quelquefois en minutes chez les bactéries, beaucoup de pluricellulaires n'acquièrent la capacité de se reproduire — donc de muter utilement — qu'au bout de plusieurs années. Les mutations somatiques qui peuvent survenir au cours du développement et de la vie post-embryonnaire sont non transmises et donc sans utilité pour l'évolution.

3 L'avantage de la variation

Un avantage dont bénéficient les agents infectieux et qui s'ajoute au temps de génération court, est leur étonnante capacité de variation de l'information génétique : le matériel génétique des bactéries se modifie par toute sorte de procédés.

Tout d'abord, les taux de mutation dans les génomes des pathogènes sont habituellement élevés mais ils peuvent s'élever occasionnellement encore davantage : des allèles mutateurs, capables d'augmenter à la demande la fréquence des mutations (Taddei *et al.*, 1997), accentuent l'avantage de la succession rapide des générations. Un accroissement des taux de recombinaison chez les hôtes, en réponse au stress provoqué par les pathogènes, a été suspecté (Camacho *et al.*, 2002), mais l'arme paraît bien timide face à l'arsenal parfaitement au point des micro-organismes.

De plus, alors que les échanges directs de gènes interviennent de moins en moins fréquemment lorsque les organismes deviennent de plus en plus complexes au cours de l'évolution, les virus et les bactéries sont capables de modifier leurs génomes par échange et incorporation de séquences étrangères d'acides nucléiques. Lorsque la cellule eucaryote est apparue, la présence de la membrane nucléaire a sévèrement contrarié les échanges qui sont monnaie courante

chez les cellules bactériennes et *a fortiori* les virus ; les évolutionnistes pensent même que l'une des raisons d'être de la recombinaison génétique au cours de la méiose serait de maintenir, fût-ce partiellement, des échanges de gènes entre pluricellulaires. . .

Dans le monde « non eucaryote », les échanges accroissent considérablement et rapidement la diversité des génomes. Les bactéries sont capables d'intégrer à leur génome des fragments d'ADN « libres » et d'acquérir des fragments de chromosome ou même des plasmides entiers à partir d'autres bactéries de même « espèce » ou d'espèces différentes. Les échanges de plasmides, souvent porteurs des gènes qui confèrent la résistance aux antibiotiques, revêtent une importance particulière. Les bactériophages, de leur côté, sont capables de véhiculer des gènes d'une cellule bactérienne à une autre tandis que des éléments mobiles d'ADN concourent à la production de réarrangements du matériel génétique en place.

Cet énorme potentiel d'évolution du monde bactérien n'est évidemment pas sans influencer leur effet pathogène. Les bactéries peuvent acquérir des « lots » de gènes qui amplifient leur virulence (les gènes de virulence sont ceux qui permettent aux bactéries d'adhérer aux cellules, d'y pénétrer, d'y survivre en dépit des mécanismes de défense, et de s'y multiplier). Ces gènes sont souvent regroupés dans des zones particulières du génome bactérien ou des plasmides, appelées îlots de pathogénicité. Ceux-ci sont mobiles grâce à leurs capacités d'excision et d'intégration et peuvent faire l'objet d'échanges entre bactéries d'espèces différentes. Heesemann *et al.* (1999) ont résumé cette propriété en disant que les micro-organismes « *acquier pathogenicity in quantum leaps* ». Par exemple, l'évolution des bactéries des genres *Salmonella* (les typhoïdes. . .), *Yersinia* (la peste. . .), entre autres, est bien documentée ; on sait qu'elle s'est faite par acquisition successive d'îlots de pathogénicité et de plasmides. La mobilité des îlots de pathogénicité peut aussi les faire disparaître et réapparaître, ce qui explique peut-être l'existence de processus cycliques responsables du mode épidémique de nombreuses maladies infectieuses.

La forte biodiversité des agents infectieux est parallèlement une arme de défense car la variation antigénique dans l'espace (les foyers de transmission) et dans le temps (les épidémies successives) protège une partie de la population infectante contre les défenses immunitaires des hôtes. Pour reprendre une comparaison maintes fois utilisée, les pathogènes ne prennent pas dix fois le même billet à la loterie de l'évolution, mais plutôt dix billets différents. Parfois même des processus liés à l'expression des gènes permettent de faire varier les molécules de surface dans le cours d'une même infection. Cela n'empêche pas que, dans des conditions environnementales favorables, une explosion clonale et rapide des populations virales ou bactériennes puisse donner lieu à des épidémies dévastatrices.

4 La réponse « génétique » des hôtes

L'hypothèse de la Reine rouge fournit la meilleure explication de l'affrontement sans cesse poursuivi entre les pathogènes et leurs hôtes. Elle permet d'expliquer d'une part la rapidité du changement chez les pathogènes, d'autre part la sélection chez les pluricellulaires de réponses efficaces : les génomes mutent moins souvent certes, mais ils sont beaucoup plus riches ; et surtout les génomes des pluricellulaires sont devenus capables de générer de la diversité additionnelle par des réarrangements de l'ADN, des incorporations de nouvelles séquences, des décalages des cadres de lecture, un véritable bricolage sur les génomes, pour reprendre l'expression de Jacob (1977). Le concept de mutation change ainsi de contenu : on passe de la simple erreur de réplication à la mise en place de processus nouveaux.

Ces innovations ne vont d'ailleurs pas sans contraintes. Ainsi, la distinction entre soi et non-soi devient de plus en plus subtile et difficile quand la sophistication des défenses s'accroît : le coût du risque auto-immunitaire est élevé et sans doute est-ce là l'un des paramètres qui imposent une limite à l'évolution des mécanismes de défense vers une efficacité encore plus grande. Les évolutionnistes sont familiers du concept des compromis entre les coûts et les bénéfices des adaptations. On comprend qu'Alain Fischer parle de « l'impossible tâche du système immunitaire ».

5 La réponse « culturelle » des hôtes

L'issue des confrontations entre génomes (par phénotypes interposés) a reposé pendant 3,5 milliards d'années sur la sélection de nouveaux gènes et de nouvelles combinaisons de gènes.

La médecine, produit de l'évolution culturelle des hommes, complète aujourd'hui l'action de nos gènes par de multiples ressources vaccinales et thérapeutiques. Cette irruption de la connaissance — donc de l'intention — constitue pour le monde des pathogènes un événement aussi important que l'ont été dans le passé les événements qui ont conduit aux grandes extinctions de la faune et de la flore. Vu par le généticien, le résultat de la lutte contre l'infection est d'augmenter « artificiellement » le nombre d'hôtes résistants dans la population : tout se passe comme si une personne traitée par un vaccin ou un antibiotique était un mutant porteur d'un gène de résistance. Au-dessus d'un certain taux de résistants dans une population, les modèles mathématiques prédisent que la transmission du pathogène est ralentie puis s'interrompt.

Deux difficultés font toutefois que le mot extinction, appliqué aux agents infectieux, n'est peut-être pas le plus approprié. . .

D'une part, l'interruption de la transmission est un objectif toujours difficile à atteindre, notamment parce qu'une partie de la population humaine échappe au traitement et parce que les déplacements rapides des personnes mettent des individus sensibles en contact avec des résistants.

D'autre part, l'information culturelle possède sur l'information génétique le désavantage que la résistance obtenue n'est pas héritable d'une génération à l'autre : le traitement est à recommencer à chaque génération (et même plusieurs fois au cours d'une même génération ou sur un même individu) de telle sorte que les pressions sélectives sont sans cesse renouvelées sur les populations du pathogène. Cela favorise l'apparition d'une « résistance à la résistance ». La manière dont les bactéries répondent à la pression des antibiotiques est bien connue. Il suffit même parfois d'une ou de quelques mutations ponctuelles pour qu'un pathogène esquive l'attaque d'un traitement : un ou deux changements d'aminoacides (à des positions bien déterminées) dans les séquences de la transcriptase reverse et de la protéase du VIH, peuvent ainsi conférer à elles seules une résistance aux antirétroviraux ; et lorsque ces mutations affectent la capacité de réplication du virus, d'autres mutations peuvent restaurer, au moins partiellement, cette capacité. Conclusion : contre les virus et bactéries, il faut gagner très vite ou se résoudre à une course aux armements qui peut être longue, voire sans fin.

La mondialisation des microbes n'arrange rien. . . Tout au long de l'évolution, chaque fois que des échanges de faunes et de flores entre continents se sont produites brutalement, les confrontations ont été dramatiques. Pour ne citer que la plus classique, l'ouverture d'un pont entre l'Amérique du Nord et l'Amérique du Sud, à la fin de l'époque pliocène, a entraîné la disparition de nombreux mammifères du Sud, incapables de résister aux prédateurs venus du Nord. Or, ce qui est vrai pour les animaux ou les plantes l'est aussi pour les micro-organismes : il peut être aussi problématique de résister à des microbes émergents qu'à des prédateurs immigrants. Pire encore, même s'il ne s'agit pas de « nouveaux » microbes, les échanges planétaires s'ajoutent aux mutations pour enrichir la diversité génétique des agents pathogènes résidents : « *Those of us alive today are witnessing the consequences of a number of truly grand, but unplanned, biological experiments* » (Mooney et Cleland, 2001). Il n'est pas jusqu'aux vecteurs (moustiques, tiques. . .) dont on peut craindre que les aires de répartition, voire les aptitudes à la transmission, ne soient modifiées par l'anthropisation des milieux et les perturbations climatiques.

Enfin, toute lutte efficace contre les microbes libère des « niches » par dépression de la compétition, de telle sorte que l'on peut se demander si le recul de certains pathogènes n'ouvre pas des boulevards à l'évolution d'autres espèces.

6 L'imprédictibilité de l'avenir

Quels que soient les progrès de la biologie, l'évolution des maladies infectieuses demeure un monde aussi imprédictible que celui des changements météorologiques à long terme. Les chercheurs sont confrontés à la contingence de l'évolution, chère à Gould. Sans doute des lois sous-jacentes existent-elles, mais les séries causales qui se croisent sont trop nombreuses et complexes pour que toute prédiction soit possible : non seulement le monde infectieux demeurera menaçant dans le futur, mais en plus il se modifiera souvent de manière soudaine. Il n'est pas jusqu'à la virulence des agents pathogènes qui varie suivant des règles que l'on n'entrevoit que partiellement, parce que l'abondance des variables rend fragile toute élaboration de lois générales (Frank, 2002). Les modèles théoriques indiquent que la virulence s'accroît de génération en génération jusqu'à ce que tout accroissement supplémentaire de cette virulence soit contrebalancé par une baisse de la valeur sélective du pathogène. Inversement, elle peut diminuer si la virulence se situe à un moment donné au-dessus de l'optimum. Il s'agit là d'une application de la loi classique des compromis : le pathogène exploite son hôte jusqu'au seuil où son taux instantané de transmission est optimisé (l'exploitation de l'hôte équivaut à l'effort reproducteur chez les espèces libres). Mais d'autres facteurs interviennent : par exemple, la virulence peut augmenter au cours de l'infection d'un unique individu par suite d'une compétition aveugle et suicidaire entre souches génétiquement distinctes d'un même pathogène : illustration originale de la « *Tragedy of the commons* » (Hardin, 1968) que l'on peut traduire ici par « vue à court terme sur l'exploitation d'une ressource commune ».

Un certain nombre d'événements récents tels que le franchissement de la barrière d'espèce par des pathogènes d'animaux donne parfois l'impression que le danger vient essentiellement de ces transferts. En réalité, les transferts latéraux de pathogènes sont des banalités quand on se place à l'échelle de l'évolution : il est probablement peu de pathogènes de l'homme et plus généralement des primates qui ne soient le résultat de transferts plus ou moins anciens. Simplement, au cours des derniers siècles, la domestication (voire la manie de l'animal bizarre) s'est ajoutée à la diversité des régimes alimentaires (voire à leur exubérance) pour augmenter grandement la fréquence de ces événements. Les transferts déclenchent alors une cascade d'effets potentiellement inquiétants : notamment, l'élargissement des spectres d'hôtes provoque des rencontres entre des pathogènes de nature différente, lesquelles rencontres peuvent conduire,

nous l'avons vu, à des échanges de segments d'ADN entre les génomes. C'est là un processus bien plus courant qu'on ne le pensait il y a encore quelques années, et tout ce qui conduit à des rapprochements nouveaux ne peut que le rendre plus fréquent et plus suspect. C'est encore de l'imprévu en perspective.

Conclusion et recommandations

Tout démontre qu'il existe un renouvellement constant de ce que l'on peut appeler — pour utiliser un terme à la mode — la biodiversité des maladies infectieuses. Si le « divers » est régulièrement célébré quand il est question des civilisations, des langues et des arts, le « divers » des maladies infectieuses, issu de la sélection naturelle, est une menace qui pose et posera périodiquement de nouveaux défis aux chercheurs et aux professionnels de la santé. Le bilan chiffré, à l'échelle planétaire, entre les pathogènes disparus durant le dernier siècle et les pathogènes récemment apparus, n'a rien de rassurant.

Il y a plus d'un demi-siècle, le philosophe mathématicien Alfred Korzybski (1933) caractérisait l'homme (par rapport à l'animal) par sa capacité d'anticiper, comportement qu'il a qualifié de « *time-binding* ». Contre les maladies infectieuses, et tout spécialement contre les maladies émergentes, l'essentiel est d'amplifier au maximum cette capacité d'anticipation. Celle-ci doit reposer sur un immense effort de recherche : plus les mécanismes qui sous-tendent l'évolution des pathogènes seront disséqués et connus, plus il sera possible de réagir rapidement. Peut-être d'ailleurs le monde de la santé et celui de l'évolution, bien qu'ils se soient récemment beaucoup rapprochés, ne se parlent-ils pas encore suffisamment ?

Les recherches ne doivent pas se limiter à une échelle de perception particulière. On sait bien aujourd'hui que la manière dont l'information génétique influence le phénotype des êtres vivants implique des réseaux d'interactions, de rétroactions, de hiérarchies et de régulations qui sont autant de verrous complexes à décrypter ; les approches doivent être multi-échelles et multiformes ; l'objectif est qu'elles débouchent sur des structures de veille capables de tirer plus vite que l'ennemi.

On peut se demander si l'enseignement et la diffusion des connaissances en ce domaine n'ont pas pris du retard. L'héritage de Pasteur est toujours présent dans les mesures d'hygiène, des informations sont diffusées sur les maladies dont parlent les médias, des lignes bien écrites mais que la majorité des destinataires lisent distraitement sont diffusées par les agences de voyage… Tout cela va dans le bon sens mais ne devrait pas dispenser d'un enseignement cohérent et structuré sur les maladies infectieuses, et qui serait régulièrement mis

à jour à l'intention des enseignants : un effort qui devrait être coordonné aux niveaux national, européen et mondial, avec une attention particulière, bien sûr, pour les pays en développement.

Le défi que représentent aujourd'hui comme hier les maladies infectieuses n'est pas limité à certaines zones ou populations du globe. Il est le résultat de la confrontation de l'humain avec l'imprédictibilité qui caractérise depuis toujours l'évolution du vivant. Cette imprédictibilité, qui n'est pas synonyme d'indéterminisme, est le prix à payer pour la complexité des processus interactifs de la vie. Elle impose que le progrès des connaissances en cette matière ne soit jamais teinté d'un excès d'optimisme.

Références bibliographiques

Camacho JPM., Bakkali M., Corral JM., Cabrero J., Lopez-Leon MD., Aranda I., Martin-Alganza A., Perfectti F. (2002). Host recombination is dependent on the degree of parasitism. *Proc R Soc,* London B. **269** : 2173-2177.

Combes C. (2001). Parasitism. *The Ecology and Evolution of Intimate Interactions*. University of Chicago Press, 728 pp.

Frank SA. (2002). *Immunology and Evolution of Infectious Diseases*. Princeton University Press, 352 pp.

Gell-Mann M. (1995). What is complexity ? *Complexity*, **1** : 16-19.

Hardin G. (1968). The Tragedy of the Commons. *Science,* **162** : 1243-1248.

Heesemann J., Schubert S., Rakin A. (1999). Ecological aspects of evolutionary development of bacterial pathogens. *Nova Acta Leopoldina*, **307** : 23-38.

Korzybski A. (1933). *Science and sanity : an introduction to non-aristolelician systems and general semantics*. Library of Congress, USA, 824 pp.

Maynard Smith J., Szathmary E. (1997). *The major transitions in Evolution*. Oxford University Press, Oxford.

Mooney HA., Cleland EE. (2001). The evolutionary impact of invasive species. *Proc Natl Acad Sci USA*, **98** : 5446-51.

Prochiantz A. (2001). *Machine-esprit*. Odile Jacob, Paris, 224 pp.

Taddei F., Radman M., Maynard-Smith J., Toupance B., Gouyon PH., Godelle B. (1997). Role of mutator alleles in adaptive evolution. *Nature*, **387** : 700-702.

Van Valen L. (1973). A new evolutionary law. *Evol Theory*, **1** : 1-30.

CHAPITRE 5

Dynamiques et limites socio-anthropologiques des stratégies de prévention et de contrôle des risques infectieux dans les pays en développement

YANNICK JAFFRÉ

L'anthropologie sociale, en utilisant de manière méthodique des « variations d'échelles », permettant de produire des connaissances par des modifications raisonnées de la « focale » de l'étude (Revel, 1996), révèle la façon dont des faits morbides sont imbriqués dans de plus vastes systèmes sociaux et comment, du plus simple au plus complexe, la récurrence de pratiques apparemment modestes configure de larges paysages sanitaires (Polgar, 1962).

L'usage de ce « regard éloigné » permet de souligner de fortes corrélations entre les caractéristiques des contextes culturels, sociaux, économiques et les prévalences des pathologies infectieuses. Les causes « constituantes » de la maladie ne se limitent donc pas à une unique définition médicale.

C'est pourquoi il importe — complémentairement aux données « dures » des sciences fondamentales et à d'indispensables propositions thérapeutiques — de rendre compte des pathologies infectieuses du point de vue du « tout social » et, surtout, de tirer les conséquences opérationnelles de cette perspective anthropologique.

1 Des maladies de la pauvreté ?

Il n'est pas inutile de rappeler que, pour la plupart, les pathologies infectieuses se déploient dans des contextes de grande pauvreté. Ainsi, le continent africain, particulièrement touché par ce type d'affections, compte 29 pays parmi les 35 pays considérés comme étant « à faible développement humain », dont les 22 derniers de la liste (Banque mondiale, 2000).

Certes, ces chiffres ne peuvent entièrement résumer une vitalité humaine et culturelle difficilement quantifiable. En ces pays, l'âpreté des conditions de vie oblige à une inventivité s'exprimant notamment dans le partage du travail et la gestion des activités informelles.

Mais ce continent, où le contexte géographique lie un milieu naturel propice au développement de nombreux micro-organismes à des données humaines complexes et difficilement maîtrisables — urbanisation rapide, inadaptation des habitats urbains aux climats et aux structures familiales, complexe gestion des déchets (Prost, 1989) —, conjugue bien des difficultés.

En Afrique subsaharienne — et pour nous limiter à quelques larges indicateurs — le taux moyen d'analphabétisme oscille entre 20 et 50 % et les taux nets de scolarisation des filles sont les plus faibles du monde (Lange, 1998), alors que plusieurs études soulignent que le niveau d'éducation des femmes entraîne une baisse de la mortalité périnatale et infantile (Caldwell *et al.*, 1991 ; Frost

et al., 2005) et une meilleure compréhension des propositions sanitaires (Barrett *et al.*, 1996).

Par ailleurs, la disponibilité en eau potable et les structures d'assainissement sont largement insuffisantes, et l'accès aux services de santé reste incertain pour le plus grand nombre.

Cet ensemble de relations politiques, économiques, sociales et culturelles — que certains regroupent sous le terme « d'écologie politique de la maladie » (*political ecology of disease*) (Turshen, 1984) — compose une totalité complexe constituant le socle sur lequel vont se développer les pathologies. Fort simplement, pour être des affections médicalement définies, le trachome, la tuberculose, les diarrhées, les dermatoses ou les infections respiratoires aiguës, n'en sont pas moins — et d'une certaine manière avant tout — des maladies de la pauvreté et des révélateurs d'inégalités (Amat-Roze, 1993).

Cette question liant le politique aux états de santé parcourt maintenant un monde largement ouvert. Par exemple, « l'épidémie (VIH) n'aurait pas existé à Haïti, (si ce pays) n'était pas pris dans un immense réseau de relations tant économiques que sexuelles avec les États-Unis. Pour preuve, la comparaison avec Cuba. En 1986, sur un million de tests, on y trouve seulement un taux de séropositivité de 0,01 %. En Haïti, en 1986 également (. . .), on trouve respectivement des taux de 12, 13 et 9 %. Les chiffres sont éloquents » (Héritier, 1996 : 7). Et l'histoire se conjugue au présent, puisque — autre exemple lié ici à la constitution d'un nouvel État — on observe actuellement, qu'environ « 10 % des détenus russes souffrent de tuberculose ; plus d'un quart d'entre eux sont porteurs d'une souche résistante à plusieurs antibiotiques » (Farmer, 2004).

Les maladies infectieuses résultent donc largement des formes de la coexistence des hommes et du dialogue que ceux-ci entretiennent avec un milieu qu'ils transforment progressivement. Le changement des écosystèmes, les modifications des rapports sociaux, et la crise des États construisent les contextes variables de l'émergence et de la diffusion de ces maladies.

Par exemple, la diffusion des schistosomiases est, en partie, liée à la réalisation d'ouvrages hydrauliques (Heyneman, 1971 ; Scudder, 1973). Les migrations vers les milieux urbains — en imposant des périodes de célibats et en réduisant le contrôle social — favorisent l'expansion des MST et du sida (Verhagen *et al.*, 1972 ; Larson, 1989) et ces déplacements peuvent influer négativement sur le taux d'immunisation (Kiros *et al.*, 2004). Dans des situations extrêmes, le typhus exhanthématique a fait 27 000 victimes dans les camps de réfugiés au Burundi entre octobre 1996 et mai 1997, et « la réactualisation de la trypanosomiase humaine africaine est un indicateur de ces crises politiques

chroniques qui ont des effets déstabilisateurs dans tous les domaines. Il ne peut y avoir de santé publique sans paix » (Amat-Roze, 2000 : 33).

Ces quelques remarques — ainsi que des recherches d'épidémiologie historique montrant que la baisse importante de la mortalité enregistrée depuis deux siècles grâce au recul des principales maladies infectieuses, notamment de la tuberculose, a eu lieu avant la mise au point de thérapies efficaces (McKeown, 1979 ; Barnes, 1995) — incitent à souligner **l'importance de réponses globales en termes d'aide au développement.**

On promeut la santé, réduisant ainsi d'autant le risque, en améliorant une délivrance cohérente des « biens publics » (agriculture, habitat, éducation, administration) qui en sont les principaux déterminants.

De même, en aval, il importe de **lutter contre les dispositifs accroissant les inégalités**, notamment dans l'accès aux traitements (Castro *et al.*, 2005 ; Farmer, 2003). Qu'il suffise ici d'évoquer l'importance de l'assouplissement des règles du brevet des médicaments.

Utilisons une première variation d'échelle et illustrons, par une pratique hospitalière, ces questions liant l'économique au risque infectieux :

« Mélanger des maladies cancéreuses avec des maladies infectieuses, ce n'est pas l'idéal, mais il se trouve que pour des raisons de disponibilité des lits et pour des raisons financières, on a été obligé d'aller à ça, tout en faisant quand même attention à certaines pathologies (…). C'est un gros problème qui nous préoccupe parce qu'il y a d'autres infections qui peuvent être transmises facilement à des gens fragiles, les diabétiques, les cancéreux et les sujets VIH… » (propos recueillis au Mali, auprès d'un médecin, chef de service).

Dans des mondes où l'État — ou un collectif construit et régi par une réglementation stable s'appliquant à tous — ne peut assurer un minimum de protections sociales, l'individu n'est aidé qu'en fonction de sa participation directe à des communautés « naturelles » — famille, voisinage, collègues…— exerçant une fonction de « protection rapprochée » (Jaffré, 2002).

Les conséquences pratiques de cette situation sont importantes : les possibilités de traitements reposent, le plus souvent, sur une entraide familiale qu'il faut solliciter pour chaque épisode pathologique. Cet aspect dramatiquement aléatoire des prises en charge et de l'observance du traitement ainsi que l'obligation pécuniaire d'user préférentiellement de « pharmacies par terre » où les logiques de production (souvent illicite), d'achat et d'utilisation des produits correspondent à un dramatique « *merchandising* » (usage des produits en fonction de la couleur des gélules, de l'effet immédiatement « visible » du « médicament », etc.),

construisent le lit des arrivées tardives dans les services de santé, des échecs thérapeutiques et des résistances médicamenteuses (Fassin, 1985 ; Jaffré, 1999).

« C'était une femme qui avait une tuberculose. Nous avons commencé son traitement, et puis son mari a décidé que c'était trop long et l'a ramenée au village. . . Nous ne savons pas où elle est maintenant. . . » (propos recueillis en Guinée auprès d'un infirmier dans un service de pneumophtisiologie).

Autrement et plus largement dit, les pathologies infectieuses révèlent une crise du sous-développement, et, au plus intime de la souffrance, cette confrontation des possibilités techniques offertes par les civilisations industrielles avec celles dites du « Sud » constitue une intolérable misère.

« Je suis toujours touché. Le problème c'est la prise en charge. Le traitement commence, et il n'y a pas de régularité, ça fait mal. On ne peut pas dire au malade qu'il va guérir. On ne peut faire que ce que nous pouvons. À longueur de journées, des diagnostics sont posés, mais l'ordonnance ne peut être achetée. Je me sens impuissant, on a fait l'essentiel, mais pas l'utile. » (Infirmier et interne maliens, Jaffré, 2002).

Notre monde jouxte et inclut maintenant ces pratiques. Plus encore, la persistance d'échanges économiques inégaux et les tendances démographiques soulignent combien « il est vain de conserver l'illusion que le mur de la prospérité et de la puissance technique protégera les peuples nantis, que les révoltes de la misère resteront tenues à l'extérieur » (Balandier, 2003). Conclusion claire : **la principale réponse à ce problème médical est sociale**. Elle concerne notamment la question de l'existence et de l'efficacité de l'État et de la persistance de zones géographiques non administrées.

C'est pourquoi, à minima, l'aide aux pays en développement peut être considérée comme une sorte d'indispensable « contrat d'assurance » ; idéalement comme la mise en œuvre d'une « politique de l'espérance » ne caractérisant pas des continents uniquement par des manques — de capital, d'équipement, de cadres, d'emplois, d'esprit d'entreprise, etc. — mais soulignant que pour les pays du tiers monde « le besoin de ne pas être la *copie pauvre* des sociétés actuellement équipées est aussi impérieux que le besoin de mieux être (Balandier, 2003 *op. cit.* : 136). Concrètement, **il importe plus de codéfinir et coproduire des actions sanitaires que de les initier — voire les imposer — de « l'extérieur », selon des modèles abstraits**.

2 Les distances et les raisons des risques ?

Les distances du risque et de la sécurité ne sont donc pas celles du géomètre. Elles correspondent à l'emprise de l'homme sur le monde et à une imbrication de relations sanitaires, politiques et commerciales.

Cette question est ancienne (Bourdelais *et al.*, 1987 ; Bardet *et al.*, 1988), et si des frontières ont pu protéger des États forts, certaines — en Europe de manière systématique depuis le XVII^e siècle — furent affermies pour lutter contre les épidémies (Panzac, 1985 et 1986).

Cette « économie monde » et ces mouvements des sociétés sont maintenant régis par la vitesse. Ils se déploient sur des circuits de quelques jours, dessinant des paysages épidémiologiques en fonction des migrations, des échanges économiques, des pèlerinages religieux ou des trajets touristiques.

Pour pallier ces éventuelles menaces, des réponses sanitaires « ciblent » spécifiquement les risques liés à ces diverses pratiques sociales : examens de santé des migrants, médecine des voyages, conseils diffusés par les religieux, juridictions luttant contre un certain tourisme sexuel, etc.

Ce travail sanitaire « polymorphe » est efficace et nécessaire. Insuffisant cependant, puisqu'en ce domaine, une fois de plus, les actions de prévention ne peuvent se réduire à leur unique définition médicale. Quel que soit le domaine considéré, si les effets morbides sont objectifs et épidémiologiques, les raisons des conduites à risque sont largement sociales. On ne pourra donc progresser significativement dans la prévention des pathologies infectieuses sans analyser les logiques comportementales des acteurs singuliers ou institutionnels concernés.

Trois modestes exemples peuvent illustrer ces remarques. Au plus large, il peut s'agir des contradictions d'un État où la révélation de données sanitaires concernant la prévalence du HIV ou de la persistance d'épidémie de choléra, s'opposerait à la préservation d'une indispensable manne touristique. Le risque sanitaire est, en ce cas, préféré à de prévisibles difficultés économiques (Dozon *et al.*, 1989). Au plus singulier, un grand nombre d'accès palustres, au retour de vacances de voyageurs africains résidant en France, s'explique par l'obligation où se trouvent ces migrants, durant leur séjour dans leur pays d'origine, de partager avec leur famille le traitement préventif qui leur fut remis à leur départ. Au plus intime du débat avec soi, faut-il rappeler l'importance des aspects religieux pour ce qui concerne la prévention des IST et du sida (Dialmy, 2001) ?

Il résulte de ces brèves remarques une **deuxième conclusion : les contraintes économiques et politiques, les règles familiales ainsi que les normes religieuses déterminent les conduites sanitaires et construisent les soubassements du risque infectieux**. C'est pourquoi, on ne pourra le réduire sans inclure dans la définition des mesures de santé publique une réflexion portant sur les normes sociales et les logiques comportementales des populations concernées.

Il ne s'agit donc pas d'effectuer quelques rapides « enquêtes de situations » pour accompagner des projets, par ailleurs déjà rédigés et financés, comme le proposent la plupart des organisations internationales, mais de comprendre scientifiquement comment les nouvelles actions de santé vont prendre place et sens dans des ensembles socio-historiques précis.

N'oublions pas que certaines normes de conduites — sans doute volontairement politisées — ont incité certains États du Nigeria à refuser aux autorités sanitaires de vacciner les enfants contre la poliomyélite, obligeant l'OMS à une nouvelle campagne de masse de vaccination dans 21 pays et à 25 millions de dollars de dépenses supplémentaires.

3 | Améliorer concrètement la prévention et la prise en charge des pathologies infectieuses

La question sanitaire est donc incluse dans celle, beaucoup plus générale, du fonctionnement d'États capables d'assurer des conditions de vie décentes, une réglementation et un système de protection sociale à leurs citoyens (Castel, 2003).

Mais il faut agir, sans attendre que toutes ces conditions soient réunies pour se préoccuper de prévention et de soins.

Cependant, pressés par une réelle urgence et une légitime volonté d'être immédiatement utiles, les projets de développement — et particulièrement de développement sanitaire — veulent trop souvent transformer des mondes qu'ils n'ont pris le temps ni d'étudier ni de comprendre (Olivier de Sardan, 1997). De là bien des errances, difficultés, et dépenses inutiles.

Certes, on ne peut régir simplement des conduites sanitaires ou des sociétés humaines. Cependant, six vastes principes « de base » doivent être respecté pour construire des stratégies de prévention adaptées à des contextes sociaux complexes.

3.1 Parler le même langage et instaurer des dialogues entre populations et équipes sanitaires

Si les populations n'ont pas toujours — loin s'en faut — « sanitairement raison » d'agir comme elles le font, elles n'agissent cependant pas sans diverses « raisons ».

Une première manière de comprendre les conduites des populations consiste à appréhender leurs modes d'interprétations des pathologies.

En effet, l'échange d'informations sanitaires implique toujours une traduction entre un vocabulaire technique médical utilisé par le médecin et un ensemble de représentations profanes de la maladie permettant au patient de présenter sa demande de soin (Good *et al.*, 1980 et 1981). Cette différence de systèmes de références est à l'origine de bien des difficultés d'intercompréhension entre les équipes soignantes et les populations. Ceci d'autant plus que dans nombre de pays, la langue scientifique — le plus souvent l'anglais ou le français — diffère de celle utilisée quotidiennement par le plus grand nombre. Dans ce cas, le dialogue sanitaire impose de multiples interprétations et adaptations entre des termes présentés, par exemple, dans une langue africaine et d'autres dans un langage scientifique articulé en langue française. Ce dialogue peut être alors décrit comme la confrontation de deux codes opérant des classifications différentes des pathologies (Kleinman, 1986).

Certaines maladies distinguées par le discours médical peuvent être conçues par les populations comme ne constituant qu'une seule entité morbide. Réciproquement, divers signes cliniques définissant un seul syndrome médical peuvent être distingués par les populations comme autant de maladies différentes.

Par exemple dans les langues mandingues (parlées en Afrique de l'Ouest par environ 20 millions de personnes), le terme *sayi* recouvre un ensemble de maladies (hépatite, cancer du foie, paludisme, HIV, etc.) susceptibles de s'exprimer par un ictère (Jaffré, 1999b). Dès lors, le traitement proposé pour traiter une pathologie précise peut éventuellement être transféré à toute autre maladie ayant des symptômes apparemment semblables. De même, toute impression d'amélioration « traditionnellement » obtenue, peut être interprétée comme attestant une réelle compétence pour traiter certaines maladies :

« Le sayi jaune peut être traité rapidement. Mais d'autres sayi sont plus difficiles à soigner. Les gens ne viennent pas se faire soigner au dispensaire, ils se soignent au village, ils disent qu'il n'y a pas de médicament « chez les blancs » (Aide-soignant, Mali).

Faute d'analyser scientifiquement ces interprétations profanes de la maladie et des traitements, entre les équipes sanitaires et les populations, les confusions sont plus la règle que l'exception. Qu'il suffise d'évoquer le trachome uniquement perçu en son stade ultime de trichiasis, le sida, « nouvelle maladie » s'exprimant sous l'aspect d'autres maladies, ou la tuberculose souvent confondue en son début avec une simple toux. Or, **les populations ne peuvent s'attacher à prévenir que ce qu'elles nomment et comprennent.**

C'est pourquoi, éduquer à la santé implique, comme préalable, de faire exister socialement des maladies médicalement identifiées, avant de tenter d'y lier une conduite préventive ou l'offre d'un traitement.

Si l'on peut se « soumettre » ou « profiter » quasi mécaniquement d'une campagne de vaccination, adhérer à l'acte d'immunisation implique de savoir quelle pathologie est « visée », de croire en sa propre vulnérabilité, de comprendre de la gravité de la maladie, et d'être persuadé de l'efficacité de l'acte préventif (Hanks, 1955).

L'instauration de ce dialogue éducatif est une lourde tâche, et l'Afrique compte, par exemple, huit cents langues. Mais, « pas moyen de dialoguer sans se comprendre », et une équipe de santé ne peut espérer instaurer un réel échange avec les populations sans inclure ce travail « d'ethnolinguistique appliquée » dans ses activités (Whiteford, 1997 ; Jaffré *et al.*, 1999 ; Manhart *et al.*, 2000).

3.2 Analyser le risque et proposer des solutions concrètes et adaptées

Mais il ne s'agit pas uniquement d'information, de compréhension et de volonté individuelle. Connaître les mesures préventives ne signifie pas automatiquement les accepter ni pouvoir les mettre en œuvre. L'adoption de nouvelles conduites implique toujours une négociation invisible entre diverses contraintes (économiques, culturelles, familiales, etc.) et des représentations de la maladie.

Par exemple, dans le domaine de la dermatologie et notamment de la gale, dialoguer avec les populations implique d'articuler une conception normative de l'hygiène (promouvoir les hygiènes, lutter contre la promiscuité, . . .) avec une attitude compréhensive des conduites et des modes de vie locaux : anthropologie du corps et « manières de lit », modalités culturelles de la honte et de la pudeur, etc. (Green, 1992). De même, bien des interruptions de traitements (TBC, HIV) s'expliquent parce qu'une stigmatisation sociale incite à une dissimulation de son état et donc à s'éloigner des services de santé dès lors que la douleur

n'empêche plus un vivre en commun (Goldin, 1994). Enfin, de manière plus prosaïque, à la prévention de la bilharziose s'oppose la nécessité de cultiver du riz, et l'usage des moustiquaires est limité par la chaleur régnant dans les nouveaux logements urbains aux toits de tôles inadaptés aux contextes tropicaux (Jaffré, 2002d).

Bref, dans la plupart des cas, le risque correspond à une tentative de concilier des injonctions — sanitaires, économiques, affectives, etc. — contradictoires. Et c'est pourquoi, plutôt que de définir des « populations à risque », il importe de comprendre quels agencements peuvent construire des « contextes à risque » et conduire — voire obliger — certaines populations à devenir « à risque ».

Par ailleurs, ce type d'analyse des conduites des acteurs en fonction des contraintes adverses qu'ils ont à concilier est indispensable si l'on souhaite lier des programmes de santé à des actions collectives « de base » comme l'assainissement ou l'hydraulique villageoise. En effet, et pour ne prendre qu'un exemple, la gestion des points d'eau ne se limite aucunement à des questions techniques, mais engage particulièrement les équilibres entre les divers pouvoirs locaux : qui assure le paiement de l'eau ? Qui profite de ces nouvelles ressources financières ? À qui appartiennent les installations et qui doit les entretenir ?

Les luttes politiques locales autour de ces questions entravent souvent l'utilisation des nouveaux équipements. C'est pourquoi les équipes de santé ne peuvent se limiter à une seule approche technique et négliger les modalités de l'appropriation sociale des nouvelles technologies. Un seul chiffre pour s'en convaincre : au Mali environ 30 % des installations d'hydraulique villageoise sont en panne après une année d'installation (Bierschenk *et al,*. 1998 ; Olivier de Sardan, 2000).

C'est pourquoi, **l'action sanitaire doit inclure un travail de description des contextes d'intervention, associant des études permettant une quantification des comportements, avec d'autres portant sur les significations que leur accordent leurs auteurs**.

Ces études complémentaires décrivant à la fois des risques « objectifs » et leurs interprétations sociales doivent permettre de proposer des modifications comportementales ayant une efficacité épidémiologique mais aussi un sens pour les populations.

3.3 Proposer des solutions réalistes et intégrer les programmes

Mais — sous peine de faire porter la culpabilité de conduites à risque à ceux qui sont déjà les plus démunis — il ne peut uniquement s'agir d'une pratique langagière naïvement nommée « sensibilisation ». Il faut proposer des solutions concrètes.

Pour cela, de nombreuses actions de santé se présentent sous la forme de « projets » utiles, mais malheureusement aussi nombreux que « verticaux » (ciblés sur une pathologie ou une seule action). Ces programmes — qui parfois, malgré leur volonté d'aider, désorganisent le fonctionnement quotidien du système de santé — confrontent les populations à la question de la possibilité concrète de leur application et de la synthèse de leurs diverses propositions (Jaffré *et al.*, 2002).

Par exemple, il n'est pas rare que les recommandations sanitaires soient inapplicables (laver son visage et ses mains régulièrement là où l'eau est rare, utiliser des moustiquaires là où on dort à une dizaine par chambre. . .), ou que des femmes, tentant d'effectuer des synthèses entre les messages partiels dont elles sont les « cibles », pensent être vaccinées contre le paludisme, ou craignent d'être « stérilisées » par des antigènes.

Bien des échecs des actions de santé s'expliquent autant par les dysfonctionnements internes des « projets » sanitaires que par ce que l'on présuppose d'une ignorance des populations.

En fait, plus que de récurrentes et naïves « sensibilisations », il importe de penser les rapports entre des savoirs technico-scientifiques, standardisés, uniformisés et formalisés avec des savoirs techniques populaires, localisés, « contextualisés » et empiriques. Une fois de plus, la description anthropologique doit accompagner l'action sanitaire.

Mais, plus encore, il faut, autant que possible, **« intégrer » les programmes de lutte et d'éducation, y compris scolaire, contre les maladies infectieuses** afin d'éviter la redondance — voire la discordance — des moyens humains et matériels et les incohérences dans les informations diffusées. N'oublions pas que la vaccination contre la rougeole est la première action de prévention de la cécité, qu'un travail d'hygiène agit autant contre les maladies diarrhéiques, le trachome et certaines dermatoses. . .

3.4 Améliorer les interactions entre les soignants et les populations

Les dysfonctionnements techniques et « relationnels » dans les services de santé sont malheureusement attestés par de nombreuses observations. Au cœur de l'acte thérapeutique, d'indispensables actes médicaux ne sont pas réalisés comme ils le devraient. Les normes et les conduites prescrites ne sont qu'inégalement mises en œuvre.

Le plus souvent il ne s'agit pas, ou tout au moins pas uniquement, d'incompétences techniques. Plutôt d'une dissociation de l'acte technique de la « volonté sociale » qui devrait en guider l'accomplissement. L'acte thérapeutique est disjoint de sa raison altruiste et morale et la déontologie n'oriente pas l'acte de soin. Autrement dit, « on ne fait pas ce que l'on sait devoir faire pour le bien du patient » (Jaffré *et al.*, 1993 ; Jewkes *et al.*, 1998).

Plus que les normes officielles, les services fonctionnent selon un ensemble de « normes pratiques ». Au plus banal, de multiples « tiraillements » entre des tâches à accomplir (nettoyages, soins du corps, etc.) et leurs connotations sociales conduisent à des écarts entre les fonctions officiellement définies et les pratiques réellement effectuées. Par ailleurs l'autorité statutaire est souvent mise à mal par les prérogatives que confèrent traditionnellement l'âge et l'alliance (Jaffré *et al., op. cit.*, 2002).

En fait, loin des organigrammes officiels, le véritable pouvoir est souvent hétéronome aux services et, plus qu'une réelle gestion, l'économie informelle de la corruption régit ces services de santé (Olivier de Sardan, 1999). Ces multiples dysfonctionnements sociaux ont, à l'évidence, de nombreuses conséquences sanitaires tant pour ce qui concerne l'accès aux services de santé que la qualité des soins.

Ils concernent aussi la mise en œuvre d'une hygiène hospitalière qui ne se limite aucunement à identifier des micro-organismes pathogènes et à codifier des gestes et des procédures techniques : faire correctement des gestes techniques implique, en amont, une « éthique » professionnelle et les moyens de l'appliquer. . . (Jaffré, 2002b).

Les habituels « séminaires » aussi bavards qu'inefficaces, ou de vastes réformes qui ne sont souvent que « de papier » ne peuvent modifier ces conduites fluides, largement partagées, ressenties comme légitimes et vécues par les personnels comme des sortes de « réflexes socioprofessionnels ».

C'est donc au sein des services et au cœur des pratiques quotidiennes de soins, qu'il faut aider à l'instauration de travaux de réflexion sur les normes pratiques de l'accomplissement du travail de soins.

Pour les personnels de santé, des pratiques « d'auto-audit » ouvrent un regard critique sur leurs interactions avec les usagers et permettent de comprendre les contraintes et logiques comportementales des malades (Jaffré, 2002c).

Seul ce travail opiniâtre, lent et modeste — et peu valorisé par les bailleurs de fonds — peut permettre d'instaurer d'indispensables cultures de service. Cette étape ne peut être « sautée » : c'est en améliorant l'offre de santé que l'on peut espérer réduire et maîtriser le risque infectieux.

3.5 Aider à l'émergence de systèmes de protection sociale

Dans les pays du Nord, l'État assure une structure assurantielle ayant principalement la forme d'un service public mettant à la disposition du plus grand nombre des biens essentiels qui ne peuvent être pris en charge par des intérêts privés (Ewald, 1986).

Pour assurer une équité des soins, la question se pose de savoir quel mode de protection sociale mettre en œuvre dans les pays en voie de développement, et de nombreuses expériences — allant de mutuelles à des systèmes de santé communautaire — sont mises en place, souvent à une échelle locale (Brunet-Jailly, 1997 ; Criel, 2002).

Cette dimension économique est fondamentale. Certes parce qu'elle peut apporter une certaine pérennité dans les actions de santé et de prévention. Mais aussi puisque pour « que l'individu puisse réellement faire des projets, passer des contrats fiables, il doit pouvoir prendre appui sur un socle de ressources objectives. Pour pouvoir se projeter dans le futur, il faut disposer au présent d'un minimum de sécurité » (Castel, *op. cit.*, 2003 : 76).

Même dans des situations de pauvreté, l'amélioration de l'offre de santé devrait inciter les populations à transférer à la santé des ressources souvent affectées à des cérémonies sociales (obsèques, baptêmes, dot). Il s'agit donc autant de supports pécuniaires et matériels que de qualité ressentie des soins, et donc de reconnaissance et de dignité à retrouver dans les centres de santé. Prévenir le risque infectieux est aussi une question d'économie morale (Sen, 1987 ; Kessel, 2003).

3.6 Former les personnels de santé : articuler le social et le médical

Outre de vastes opérations de développement, quelques actions peuvent aider à réduire et contrôler le risque infectieux : faciliter un accès rapide aux services de santé, délivrer une information compréhensible et adaptée aux possibilités des populations, améliorer l'observance des traitements, vacciner au quotidien.

Concrètement, la réalisation de ces objectifs repose sur le travail quotidien des personnels de santé. C'est pourquoi, on ne peut espérer progresser dans la prise en charge et la prévention des pathologies infectieuses sans améliorer leur formation.

Leur cursus doit inclure une véritable réflexion sur l'importance sanitaire des déterminants sociaux et des systèmes d'interprétation du mal, une interrogation sur les contraintes sociales pesant sur le suivi des traitements, les logiques des conduites populaires d'hygiène, les modalités du dialogue avec les populations.

Il ne s'agit donc pas d'ajouter un cours de sciences sociales à l'apprentissage des disciplines proprement médicales, mais de souligner combien cette réflexion anthropologique et l'attention portée aux logiques populaires sont indispensables à la prévention et au contrôle des risques infectieux.

4 Conséquences : trois orientations opérationnelles

1. L'ouverture de l'approche anthropologique permet de souligner **les différences entre la mise en œuvre d'indispensables programmes de lutte contre des maladies spécifiques et l'élaboration de politiques de développement ayant parmi leurs objectifs, et comme constante préoccupation, la prévention des pathologies infectieuses.**

Les premiers sont « verticaux », souvent liés à des financements ponctuels, et se présentent comme des réponses à des problèmes sanitaires précis. Dans bien des cas, cette volontaire limitation est indispensable, et la focalisation sur un seul objectif confère une certaine efficacité à ces « projets ».

Mais, bien qu'utiles, ces actions « ciblées » et ces programmes monothématiques ne peuvent construire un développement durable.

La durée des bénéfices induits (c'est-à-dire, la baisse du taux de couverture vaccinale après des opérations « commando »), les effets pervers « collatéraux » sur les autres actions ou sur le fonctionnement quotidien des services (c'est-à-dire le « vidage » des services au profit des programmes les plus offrants, la marginalisation des structures nationales), les difficultés d'une prise en charge locale des actions entreprises (c'est-à-dire, l'impossible « dévolution » nationale d'actions coûteuses et régionales), l'incompréhension de multiples propositions préventives par les populations, doivent aussi être évoquées et analysées.

C'est pourquoi, il importe de compléter ce type de projets par un travail plus régulier de développement sanitaire s'inscrivant dans l'histoire des pays concernés et prenant en compte leurs contraintes sociales (possibilités économiques, état du système de santé, migration, urbanisation, éducation, opérations agricoles, etc.).

Les résultats de ces opérations « jouant » sur la connexion des divers secteurs du développement sont difficilement évaluables, et leurs actions semblent souvent « décalées » par rapport à de stricts objectifs sanitaires. Et pourtant : « *development projects of dam construction, land reclamation, road construction, and resettlement in Third World countries have probably done more to spread infections diseases such as trypanosomiasis, schistosomiasis, and malaria than any other single factor* » (Inhorn *et al.*, 1990).

Rien n'est simple en cette approche. Comme nous l'avons évoqué précédemment, les relations entre les transformations sociales et les améliorations sanitaires ne sont ni toujours « positives » ni obligatoirement linéaires : certaines pathologies infectieuses sont « favorisées » par des actions de développement notamment hydro-agricoles améliorant en revanche la production agricole et ainsi la nutrition ; d'autres accompagnent de manière complexe des mutations sociales ; d'autres encore régressent dès lors que sont améliorées des conditions d'hygiène (trachome).

La connaissance de la complexité de ces processus a incité à une vigilance et un suivi des effets sanitaires induits par certaines actions de développement.

Mais, forts des connaissances acquises, **il importe de compléter un dispositif de « veille sanitaire » par des actions et des travaux pluridisciplinaires d'analyse sanitaire, permettant une étude des effets globaux liés au changement social, ainsi qu'une réflexion sur des « problèmes de santé » actuels « à venir », autant que sur la prise en charge de pathologies spécifiques.**

2. À juste raison, de nombreux programmes sanitaires tentent de modifier positivement les comportements des populations. Utilisant diverses approches s'appuyant sur les conceptions locales (*health belief model*), la

promotion d'idées ou d'objets (*social marketing*), ou les « médias » locaux (*folk media approach*), ces actions s'adressent et s'appuient sur différents groupes sociaux : enfants (Koopman *et al.,* 2004), grands-parents (Aubel *et al.*, 2004) écoles (Markham *et al.*, 2003). . .

Avouons-le, en ce domaine de l'éducation à la santé, la réussite semble autant liée à l'enthousiasme des animateurs, à des disponibilités économiques et à la vulnérabilité des pathologies qu'à une méthode précise. De plus, l'évaluation de ces actions est difficile et reste à faire (Loevinsohn, 1990). Mais, puisque les « messages sanitaires » associés à d'autres comme la presse, l'école, la publicité, construisent une opinion publique spécifique, et un « agir communicationnel » (Habermas, 1987) modifiant les rapports à soi, à l'autre et à la santé, il reste qu'il importe d'améliorer les connaissances des populations quant au maintien de leur santé et aux conduites à mettre en œuvre pour prévenir les risques.

Ce travail ne peut se présenter que sous la forme d'**un dialogue constant**, permettant de comprendre et d'évaluer comment coexistent et se combinent, dans les divers langages du présent d'une société, un ensemble de pratiques empiriques et de « savoirs » populaires avec des connaissances techniques médicales.

Concrètement, **l'appui à l'éducation « de base » — notamment des femmes — par l'école, la formation sanitaire des enseignants, les politiques d'alphabétisation (en français et dans les langues vernaculaires), est essentiel à la lutte contre les pathologies infectieuses.**

3. Prévenir, informer, soigner, accompagner le malade. . . L'ensemble de ces tâches repose sur les principaux acteurs et « facteurs modifiables » (*enabling factor*) du système sanitaire que sont les personnels de santé.

Dans les pays en développement, quelques expériences d'amélioration des relations entre soignants et malades ont été tentées (Reddy, 1998 ; Jaffré *op. cit.,* 2002c). Mais cet indispensable travail devrait être accompli à une plus large échelle, et permettre d'inclure, dans la **formation initiale, des étudiants en médecine et paramédicaux**, une approche des diverses contraintes des populations, de leur mode d'interprétation de la maladie, de leurs conceptions du risque et de la prévention, de leurs modes d'évaluation de la qualité des soins. . .

Cette inclusion d'une préoccupation sociale dans leur identité professionnelle est essentielle pour améliorer l'offre de santé et transformer positivement les conduites des personnels envers les patients.

Lutter contre les pathologies infectieuses ne peut se faire sans les populations, et, outre leurs compétences techniques, les personnels de santé se présentent aussi comme des « passeurs » de modernité. Leur formation doit permettre de faire que **tout contact avec un service de santé soit l'occasion d'un réel dialogue éducatif avec les populations**.

Références bibliographiques

Amat-Roze JM. (1993). Les inégalités géographiques de l'infection à VIH et du sida en Afrique subsaharienne. *Soc Sci Med*, **10** (36) : 1247-1256.

Amat-Roze JM. (2003). Santé et tropicalité en Afrique subsaharienne : un système multirisque, La santé en Afrique, anciens et nouveaux défis. *Afrique contemporaine*, numéro spécial, **195** : 24-35.

Aubel J., Touré I., Diagne M. (2004). Senegalese grandmothers promote improved maternal and child nutrition practices : the guardians of tradition are not averse to change. *Social Science and Medicine*, **59** : 945–959.

Balandier G. (2003). *Civilisés, dit-on*. Paris, PUF.

Banque mondiale (2000). *Rapport sur le développement dans le monde 1999-2000*. Washington, Banque Mondiale.

Bardet JP., Bourdelais P., Guillaume P., Lebrun F., Quetel C. (1988). *Peurs et terreurs face à la contagion. Choléra, tuberculose, syphilis* XIXe-XXe *siècle*. Paris, Fayard.

Barnes D. (1995). *The making of a social disease, tuberculosis in nineteenth-century France*. Berkeley, University of California Press.

Barrett H., Browne A. (1996). Health, hygiene and maternal education : evidence from the Gambia. *Social Science and Medicine*, **43** : 1579-1590.

Bierschenk T., Olivier de Sardan JP. (1998). *Les pouvoirs au village*. Paris, Karthala.

Bourdelais P., Raulot JY. (1987). *Une peur bleue, histoire du choléra en France, 1832-1854*. Paris, Payot.

Brunet-Jailly J. (2003). *Innover dans les systèmes de santé. Expériences en Afrique de l'Ouest*. Paris, Karthala.

Caldwell JC., Caldwell P. (1991). *The roles of women, families and communities in preventing illness and provinding health services in developing countries. Paper presented at the workshop on the policy and planning implications of the epidemiologic transition*. Washington DC, National Academy of Sciences.

Castel R. (2003). *L'insécurité sociale. Qu'est-ce qu'être protégé ?* Paris, Seuil.

Castro A., Singer M. (2005). *Hunhealthy health policy, a critical anthropological examination*. USA, Alta Mira Press.

Criel B., Noumou Barry A., Roenne Von F. (2002). *Le projet Prima en Guinée-Conakry. Une expérience d'organisation de mutuelles de santé en Afrique rurale*. Anvers, Institut de Médecine Tropicale

Dialmy A. (2001). Anthropologie des MST-sida au Maroc. Existe-t-il une politique de santé sexuelle. *In : Systèmes et politiques de santé*, Hours B. (ed.). Paris, Karthala, 301-328.

Dozon JP., Fassin D. (1989). Raison épidémiologique et raisons d'État. Les enjeux socio-politiques du sida en Afrique. *Sciences Sociales et Santé*, **7** : 21-36.

Ewald F. (1986). *L'État providence*. Paris, Grasset.

Fassin D. (1985). Du clandestin à l'officine, les réseaux de vente illicite des médicaments au Sénégal. *Cahiers d'Études Africaines*, **98** : 161-177.

Farmer P. (2003). *Infections and inequalities. The modern plagues*. Berkeley, University of California Press.

Farmer P. (2004). Tuberculose résistante dans les prisons russes. *Le Monde Diplomatique*, février-mars 2004, 53-59.

Frost MB., Forsteb R., Haasc DW. (2005). Maternal education and child nutritional status in Bolivia : finding the links. *Social Science and Medicine,* **60** : 395–407.

Goldin CS. (1994). Stigmatization and AIDS : critical issues in public health. *Social Science and Medicine*, **39** : 1359-1366.

Good B., Del Vecchio-Good MJ. (1980). The meaning of symptoms : a cultural hermeneutic model for clinical practice. *In : The relevance of social science for medicine*, Eisenberg L., Kleinman A. (eds.). Pays Bas, Reidel Publishing *Co*, 165-196.

Good B., Del Vecchio-Good MJ. (1981). The semantic of medical discourse. *In : Sciences and Culture, sociology of the sciences*, Mendelsohn E., Elkana Y. (eds.). Vol. 5, Pays Bas, Reidel Publishing Co, 177-212.

Green EC. (1992). Sexually Transmitted Diseases, ethnomedicine and health policy in Africa. *Social Science and Medicine,* **35** (2) : 121-130.

Habermas J. (1987). *Théorie de l'agir communicationnel*. Fayard, Paris.

Hanks CM. (1955). Diphtheria immunization in Thai community. *In : Health Culture and community*, Paul D. (ed.). New York, Russel Sage Foundation, 155-185.

Heyneman D. (1971). Mis-aid to the Third World : disease repercussions caused by ecological ignorance. *Can. J Public Health,* **62** : 303-313.

Héritier F. (1996). Préface. *In : Sida en Haïti, la victime accusée*. Farmer P. (ed.). Paris, Médecine du monde, Karthala.

Inhorn MC., Brown PJ. (1990). The anthropology of infectious disease. *Annual Review of anthropology*, **19** : 89-117.

Jaffré Y. (1999). Farmacie cittadine, farmacie « per terra ». Bologne, *Africa e mediterraneo,* **99** (1) : 31-36.

Jaffré Y., Sayi B. (1999). *In : La construction sociale des maladies*, Jaffré Y., Olivier de Sardan JP. (eds.). Paris, PUF, 155-169.

Jaffré Y. (2002). Trop proche ou trop lointain, la construction de la relation entre soignants et soignés dans un service de médecine au Mali. IRD, Santé Publique et Sciences Sociales, **8** et **9** : 119-144.

Jaffré Y. (2003a). Le rapport à l'autre dans des services sanitaires d'Afrique de l'Ouest (Bamako, Dakar, Niamey). *Journal Inter. de bioéthique*, **14** (1-2) : 101-119.

Jaffré Y. (2003b). Anthropologie et hygiène hospitalière. *In* : *Les maladies de passage*, Bonnet D. et Jaffré Y. (eds.). Paris, Karthala, 341-373.

Jaffré Y. (2003c). Le souci de l'autre : audit, éthique professionnelle et réflexivité des soignants en Guinée. *Autrepart*, **28** : 95-110.

Jaffré Y. (2003d). Les apports de l'anthropologie à la lutte contre le paludisme, Le Pharo, Marseille. *Revue Médecine tropicale*, **63** (3) : 276-281.

Jaffré Y., Olivier de Sardan JP. (1999). *La construction sociale des maladies*. Paris, PUF.

Jaffré Y., Olivier de Sardan JP. (2003). *Une médecine inhospitalière, les difficiles relations entre soignants et soignés dans cinq capitales d'Afrique de l'Ouest*. Paris, Karthala.

Jaffré Y., Prual A. (1993). « Le corps des sages-femmes » entre identités professionnelle et sociale. *Sciences Sociales et Santé*, **11** (2) : 63-80.

Jewkes R., Naeemah A., Zodumo M. (1998). Why do nurses abuse patients ? Reflections from South African obstétric services. *Social Science and Medicine*, **47** (11) : 1781-1785.

Kessel AS. (2003). Public health ethics : teaching survey and critical review. *Social Science & Medicine*, **56** :1439–1445.

Kleinman A. (1986). Concepts and a model for the comparison of medicals systems as cultural systems. *In* : *Concepts of health, illness and disease. A comparative perspective*, Currer C., Stacey M. (eds.). London, Breg, pp. 29-47.

Kiros GE., White MJ. (2004). Migration, community context and child immunization in Ethiopia. *Social Science and Medicine*, **59** : 2603-2616.

Koopman HM., Baarsa RM., Chaplinb J., Zwindermanc KH. (2004). Illness through the eyes of the child : the development of children's understanding of the causes of illness. *Patient Education and Counseling*, **55** : 363-370.

Lange MF. (1998). *L'école et les filles en Afrique, scolarisation sous conditions*. Paris, Karthala.

Larson A. (1989). Social context of human immunodeficiency virus transmision in Africa : historical and cultural bases of East and Central African sexual relations. *Rev Infect Dis*, **11** : 716-731.

Loevinsohn BP. (1990). Health education interventions in developing countries : a methodological review of published articles. *Inter. Journal of Epidemiology*, **19** (4) : 788-794.

Markham WA., Aveyardb P. (2003). A new theory of health promoting schools based on human functioning, school organisation and pedagogic practice. *Social Science & Medicine*, **56** : 1209-1220.

Manhart LE., Dialmy A., Ryan CA., Mahjour J. (2000). Sexually transmitted diseases in Morrocco : gender influences on prevention and health care seeking behaviour. *Social Science and Medicine*, **50** :1369-1383.

McKeown T. (1979). *The role of medicine : dream, mirage or nemesis ?*, 2nd edition. Oxford, Basil Blackwell.

Olivier de Sardan JP. (1997). *Anthropologie et développement, essai en socio-anthropologie du changement social*. Paris, Karthala.

Olivier de Sardan JP. (1999). A moral economy of corruption in Africa ? *The journal of modern African Studies*, **37** (1) : 25-52.

Olivier de Sardan JP. (2000). La gestion communautaire sert-elle l'intérêt public ? Le cas de l'hydraulique villageoise au Niger. *Politique Africaine*, **80** : 153-168.

Panzac D. (1985). *La peste dans l'Empire ottoman 1700-1850*. Louvain, Ed. Peeters.

Panzac D. (1986). *Quarantaines et lazarets, l'Europe et la peste d'Orient*. Aix-en-Provence, Edisud.

Polgar S. (1962). Health and human behavior : areas of interest common to the social and medical sciences. *Current Anthropology*, **3** (2) : 159-205.

Prost A. (1989). Environnement, comportements et épidémiologie des maladies. *In : La santé en pays tropicaux*, Rougemont A., Brunet-Jailly J. (eds.). Paris, Doin éditeurs, 65-90.

Reddy P., Meyer-Weitz A., Van der Borne B., Kok G., Weijts W. (1998). The learning curve : health education in STI clinics in South Africa. *Social Science and Medicine,* **47** : 1445-1453.

Revel J. (1996). Micro-analyse et construction du social. *In* : *Jeux d'échelles, la micro-analyse à l'expérience*, J. Revel (ed.). Paris, Hautes Études, Gallimard, Le Seuil, 15-36.

Scudder T. (1973). The human ecology of big projects : river basin development and resettlement. *Annu Rev Anthropol,* **2** : 45-61.

Sen A. (1987). *On Ethics and Economics*. Oxford, Blackwell Publishers.

Turshen M. (1984). *The political ecology of disease in Tanzania*. New Brunswik, NJ, Rutgers Univ. Press.

Verhagen AR., Gemert W. (1972). Social and epidemiological determinants of gonorrhoea in East African country. *Br. J. Vener. Dis*, **48 :** 277-286.

Whiteford LM. (1997). The ethnoecology of Dengue fever. *Medical Anthropology Quaterly, New Series*, **11**, Knowledge and practice in internationnal Health, 202-223.

CHAPITRE 6

Perception et gestion du risque

MICHEL SETBON

En matière de risques sanitaires, la connaissance et le jugement sont déterminants pour décider de l'action correctrice. Si la connaissance scientifique y tient une place déterminante, la perception que le public profane a des risques représente une dimension irréductible qui, de façon implicite ou explicite, pèsera sur les choix relevant de la gestion des risques. À la différence de l'approche scientifique du risque qui vise à décrire ou à prédire l'état du monde réel, la perception du risque mobilise plusieurs éléments comme des croyances, des connaissances, des attitudes et des sentiments qui convergent vers un jugement de valeur sur l'importance ou l'estimation du risque. Ce jugement subjectif s'exprime par un certain degré d'acceptabilité ou de tolérabilité du risque et des opinions quant à ce qui doit être fait pour y répondre.

La gestion du risque regroupe l'ensemble des décisions et des actions susceptibles de le réduire ou de le supprimer. Cette étape est l'aboutissement d'un processus visant à établir la réalité du risque, son importance et l'incertitude qui l'accompagne. Les gestionnaires administratifs et politiques du risque sont confrontée à une double exigence qui prend parfois l'allure d'un dilemme : fonder rationnellement l'action publique, ce qui suppose, d'une part de tenir compte de l'approche scientifique, et d'autre part de ne pas négliger la perception qu'en a le public, corrélée à une demande sociale de protection. En même temps, la gestion du risque a des conséquences politiques : elle satisfera certains et pourra mécontenter d'autres (Pidgeon, 1992). La gestion du risque est donc politique et elle est un problème politique, dans la mesure où en plus de l'incertitude, il s'agira de répartir de façon différenciée, donc inégale, des bénéfices et des coûts selon la caractérisation du risque (Setbon, 1996). La connaissance des facteurs de risque délimite les populations sur lesquelles l'action publique devra porter et va à l'encontre d'une répartition égale sur l'ensemble de la population, sans grand effet.

Tout en s'inscrivant dans ce cadre général, le risque infectieux se singularise par un certain nombre de caractéristiques qui pèsent sur sa perception comme sur sa gestion. Par sa nature transmissible, *via* les comportements et les produits à usage humain, le risque infectieux relève de sources multiples auxquelles correspondent autant de niveaux de perception que de modalités de gestion. Paradoxalement, l'identification des facteurs de risque, souvent rapide et peu controversée, ne suffit pas à déterminer des programmes préventifs conséquents, ni à réduire de façon satisfaisante sa propagation. Ce qui pose la question récurrente de la relation entre la connaissance et l'action ou plus précisément celle du changement de comportement, point de rencontre entre perceptions et gestion du risque.

À partir de ces constats et assertions, plusieurs questions se posent : qu'est-ce qui différencie l'approche scientifique du risque de l'approche perceptive ? Sont-elles inconciliables ? Comment en rendre compte ? Quels enjeux s'y attachent ?

Quels sont les impacts des perceptions sur la gestion du risque, en particulier sur le risque infectieux ? Comment intégrer de façon rationnelle la perception du risque dans le processus d'analyse ? Quel est l'état de la recherche en France et à l'échelle internationale ? Ce chapitre s'attachera à proposer des éléments de réponse issus des résultats de la recherche internationale.

1 | Risque observé et risque perçu

Le risque observé est le produit de l'épidémiologie. Les principales fonctions de cette discipline sont de deux ordres : identifier les facteurs de risque susceptibles de déterminer les maladies observées et estimer le risque en termes de probabilité d'occurrence et de gravité des conséquences. Sa rationalité est cognitive et foncièrement rétrospective : l'observation, appuyée sur un cadre théorique assorti de méthodes adaptées, lui permet d'expliquer les phénomènes morbides et de formuler des estimations de la réalité épidémiologique utilisables pour l'avenir. Néanmoins, l'épidémiologie n'a de la réalité qu'une vision fragmentée, justifiée par la distinction avancée entre « risque réel » et « risque observé » (Thompson, 1990). Le premier, qui supposerait la possibilité d'accéder à une connaissance certaine, est la combinaison d'une probabilité et des conséquences négatives telle qu'elle existerait dans le monde réel, le second, l'évaluation de cette combinaison mesurée à l'aide d'un modèle théorique issu du monde physique. Par ailleurs, sa sensibilité face à des risques rares, aux effets retardés ou invisibles ainsi qu'aux faibles doses, reste réduite, laissant une large place aux perceptions et aux demandes qui les prolongent.

Le risque perçu est l'objet de définitions multiples et évolutives, montrant par là une multiplicité de contenus possibles et les difficultés pour en rendre compte. Il est possible d'en fournir deux qui se situent à des niveaux différents : l'une relative, qui permet de le comparer aux définitions précédentes des risques réel et observé, l'autre substantielle, en termes de contenu et de déterminants. La première définit le risque perçu comme une évaluation du risque réel faite en l'absence de tout modèle théorique du monde physique. La seconde, propre à l'approche psychosociologique qui a fourni sur le risque perçu l'essentiel des connaissances, en fait un jugement subjectif porté sur un risque où se mélangent une estimation quantifiée et des réactions émotionnelles en relation avec la nature du risque et l'acceptabilité pour soi-même et pour la société. L'important est que le risque perçu, à la différence du risque observé à l'aide de l'épidémiologie, compense l'absence de modèle théorique par une présence forte de sentiments. Certains auteurs allant jusqu'à qualifier le risque perçu comme l'expression de l'émotion et des sentiments (Loewenstein *et al.*, 2001).

On comprend aisément que le risque perçu puisse surévaluer ou sous-évaluer un risque observé, débouchant ainsi sur des phénomènes d'amplification sociale ou d'atténuation du risque (Kasperson, 1996). Mais ce jugement subjectif varie de façon radicalement différente selon la nature du risque, sa nouveauté ou sa familiarité, l'existence de crise avec controverse et les possibilités de gestion qui sont attachées aux différents risques, toutes distinctions étrangères à la science en général et à l'épidémiologie en particulier. En fait, l'universalisme de l'approche épidémiologique du risque (tous les risques relevant du même cadre d'analyse quels qu'en soient les contextes) se heurte à l'approche perceptive, située, elle, dans le temps et l'espace, singularisée et contextualisée, tant au plan sociétal qu'individuel. Pour comprendre dans quelle mesure et sur quels éléments se fonde cette opposition, il est nécessaire d'esquisser comment sont construites l'une et l'autre.

2 Constructions cognitive et sociale du risque

Dans les relations entre perception et gestion du risque, il faut distinguer d'une part les risques dont la gestion relève des comportements individuels et, d'autre part, ceux qui, par nature ou par construction, sont sous la responsabilité exclusive des pouvoirs publics. Cette distinction est utile pour rendre compte de l'impact de la perception sur la gestion en fonction des sources de risque. Mais quel que soit l'événement susceptible d'être défini comme risque, deux questions majeures se posent :

- Y a-t-il risque ou simplement danger ?
- Faut-il ou non agir et quelle serait l'action pertinente ?

La réponse à la première relève d'une construction cognitive, le processus par lequel est construite la seconde mêle étroitement connaissance et politique.

La construction scientifique probabiliste réduit le risque sanitaire à la seule catégorie d'événements néfastes pour la santé identifiables par une incidence mesurée (Samet *et al.*, 1998). Au point que pour certains, risque reste synonyme d'incidence (Abenhaïm, 1999). Le corollaire en est que sans incidence constatée, la qualification d'un événement en risque est incorrecte et sans estimation de la probabilité-magnitude en relation avec une source, pas de réponse rationnellement fondée pour gérer le risque. Le danger, lui, est défini comme une menace potentielle pouvant donner lieu à un risque sanitaire, dès lors que des effets adverses sont identifiés et appréciés en relation avec sa source. Dans ce sens, si le risque sanitaire traduit la concrétisation d'un danger, tous les dangers

ne constituent pas des risques sanitaires. Le problème est qu'un danger identifié comme tel à un moment peut cacher un risque qui, faute de surveillance ou de conséquences cliniques visibles, ne peut être identifié et caractérisé comme risque ; ce peut être le cas de substances toxiques, ce fut le cas de l'amiante pendant de nombreuses années, le risque d'encéphalopathie spongiforme subaiguë transmissible (ESST) à partir de l'ESB, etc.

La contestation de cette distinction entre risque (observé) et danger s'est développée à partir de ses insuffisances, tant à prendre en considération certains risques non observables ou reportés (cas des risques hypothétiques faiblement étayés), qu'à permettre une anticipation précoce de risques difficiles à caractériser. Avec pour effet une tendance à considérer la plupart des dangers comme des risques. L'avènement du principe de précaution correspond à ce point aveugle. En termes de perception, la distinction entre risque et danger, propre à l'approche scientifique, n'apparaît pas pertinente au public profane (Freudenbourg, 1988). Un danger peut être perçu comme un risque important, tandis que bien des risques ne sont pas perçus comme dangereux, c'est-à-dire ne retiennent pas son attention. Ce qui fait de l'acceptabilité (ou de l'inacceptabilité) des risques sanitaires une construction sociale progressive au cours de laquelle se distinguent l'évaluation issue de la démarche scientifique et celle déterminée par la perception sociale du risque. Chacune possède sa propre légitimité et ses limites.

Longtemps négligée pour sa nature subjective, la perception du risque est aujourd'hui admise comme une forme légitime d'évaluation des risques sanitaires. Elle est devenue un objet d'étude scientifique dans la mesure où elle s'est imposée à la fois comme une approche concurrente et comme une variable pertinente de l'intervention publique. La plupart des travaux sur la perception du risque montrent que ses déterminants sont multiples, qu'ils varient en fonction de la nature du risque et que les valeurs y tiennent une place décisive (Dake, 1991), telles l'acceptabilité de nouvelles technologies, le jugement moral, le souci de l'environnement et celui des générations à venir.

La difficulté majeure est de définir la place à accorder aux perceptions dans le processus d'analyse du risque et dans les décisions. Faut-il utiliser cette connaissance sur les perceptions, par ailleurs volatile, pour les modifier (objectif auquel correspond le développement du champ de la communication sur le risque) ou, au contraire, l'intégrer dans les décisions publiques, selon le modèle de démocratie sanitaire ? Autrement dit, face à une hypothèse de risque fortement perçu par une grande partie du public (cas des OGM), les choix de gestion retenus peuvent relever de deux logiques différentes, scientifique ou politique. La question dès lors ne se limite plus à l'appréciation du risque (y a-t-il un risque pour la santé ? de quelle magnitude ? à quel niveau d'exposition ?), mais s'étend à

celle de l'acceptabilité sociale à courir ce risque, en fait à accepter l'incertitude qui devient synonyme de « risque ».

3 Paradoxes révélés par l'approche perceptive du risque

La fréquente critique adressée au risque perçu est de manquer d'objectivité, parfois par manque de connaissances pourtant disponibles, souvent par excès de crédulité envers des informations infondées. Or, la plupart des travaux publiés sur le risque perçu indiquent deux tendances lourdes qui remettent en cause la relation linéaire entre connaissance et perception du risque. La première établit que la connaissance dont font état les « profanes », en réponse aux questions visant à en déterminer le niveau, est une variable faiblement déterminante du risque perçu. Autrement dit, le niveau de connaissance s'avère faiblement corrélé à l'intensité du risque perçu : ainsi, les « experts » ne perçoivent pas les risques de façon radicalement différente des « profanes » (Rowe et Wright, 2001). La seconde est qu'en matière de classement de différents risques (échelle de risques), le risque objectif (l'estimation de l'incidence de l'effet adverse) apparaît comme l'une des principales variables qui détermine la notation et donc le rang (von Winterfeldt *et al.*, 1981) : ainsi, la plupart des échelles de risques utilisées sur un public profane indiquent que les risques connus à forte incidence (tabagisme, sida, alcoolisme, accidents de la route, etc.) sont régulièrement en tête de classement. Apparemment paradoxaux, voire contradictoires, ces résultats fournissent un éclairage sur la complexité de l'économie du risque perçu.

Le premier se justifie par la nature du risque perçu qui ne se réduit pas à une estimation du risque, à l'instar de l'approche épidémiologique, mais qui mobilise un jugement construit sur de multiples considérations et surtout sur des sentiments ou des émotions. La connaissance sur un risque par le profane (en termes de juste estimation du risque et des facteurs de risque) ne détermine pas son évaluation, c'est-à-dire la production d'un jugement sur son caractère acceptable. Le second permet de rendre compte que même l'énoncé d'une estimation « correcte » sur un risque ne détermine pas pour autant les comportements adéquats que sa prise en compte impliquerait. Il est trivial d'observer des personnes qui font état d'une bonne connaissance d'un risque estimé faible ou nul et qui le jugent inacceptable (OGM, nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) ou produits chimiques dans l'alimentation) et s'en inquiètent fortement ; comme il est fréquent de rencontrer des personnes qui savent que le tabac multiplie les risques de maladies pulmonaires et cardio-vasculaires et s'y exposent durablement (de même pour le risque d'infection par le VIH et les rapports sexuels non protégés). Un tel constat souligne, si besoin était, la distance qui sépare la connaissance de l'action. Ainsi, nous avons pu observer qu'un

risque peut être perçu (estimé et jugé) comme insignifiant et déboucher néanmoins sur des comportements de protection injustifiés au regard de son inconsistance énoncée (Setbon *et al.*, 2002). D'autres variables déterminantes s'avèrent nécessaires à prendre en compte. En bref, l'importance accordée à certaines variables qualitatives singularise le risque perçu et le distingue du risque estimé par l'épidémiologie.

4 | Approches du risque perçu

Deux grands courants se partagent l'approche du risque perçu. Ils correspondent à deux conceptions des processus par lesquels se construisent les perceptions : le courant individualiste appuyé sur l'approche psychologique et le courant socioculturel élaboré sur la base de théories culturelles et sociétales.

Le premier actuellement dominant, l'approche psychométrique, s'est construit sur la base d'enquêtes empiriques à partir desquelles a été progressivement élaboré un cadre théorique capable de rendre compte des déterminants de la perception du risque. Les échelles de risques représentent l'outil méthodologique de prédilection de cette approche. Elles permettent de faire représenter par les individus sur une échelle graduée (en général de 0 à 20) leur niveau d'estimation d'un nombre important de risques de toute nature. Ainsi, il a été montré que les risques sont d'autant plus redoutés et l'objet de demande de régulation qu'ils sont effrayants, nouveaux et exposants de larges populations (Fischhoff *et al.*, 1978). En fait, ces variables en recouvrent de multiples qui sont corrélées : effrayant = conséquence catastrophiques et/ou fatales et échappant au contrôle des individus ; nouveau = inconnu (de la science), inobservables et aux effets adverses retardés. Ainsi, se retrouvent fréquemment en tête de classement par le public, aux États-Unis l'énergie nucléaire, ou en France les produits chimiques dans l'alimentation et les OGM. La source du risque, à savoir l'activité ou le produit qui est perçu comme à l'origine du risque, vient compléter en la complexifiant la grille explicative du jugement subjectif porté sur les risques. Le caractère immoral ou non naturel d'une activité, tel le risque de vMCJ lié à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) en est l'archétype *via* la dénonciation conjointe de la transformation de vaches herbivores en carnivores et du profit économique à l'origine d'un tel changement (Sjöberg et Torell, 1993). Plus largement, le jugement porté sur la source du risque traduit une vision politique de la société dans laquelle le risque, avéré ou supposé, est utilisé comme levier pour en dénoncer les travers et promouvoir de nouveaux modèles sociaux (Slovic et Peters, 1998). Ici, l'expression du caractère inacceptable du risque est soudée au jugement qui qualifie d'inacceptable sa source. La demande de protection

sur ces bases devenant de fait une demande de régulation (modification, suspension, interdiction) du produit ou de l'activité-source.

Le second courant est figuré par les approches culturelles et sociétales. Elles postulent que les approches purement individuelles (psychologiques) du risque ne permettent d'expliquer qu'une part de la perception du risque et que l'appartenance des individus à des groupes sociaux spécifiques est un facteur déterminant et discriminant de la façon dont ils perçoivent les risques. La théorie culturelle développée par Mary Douglas (1990) distingue les segments de la société qui peuvent avoir une attitude prévisible vis-à-vis de la perception du risque. Très sommairement, les « égalitariens », proches des mouvements écologistes, sont en faveur du « risque zéro », alors que les individualistes sont plus enclins à adopter des comportements risqués. Une théorie intermédiaire plus récente est celle développée par Roger Kasperson (1992) sur l'amplification sociale du risque. Elle est basée sur le principe que des personnes sont des « stations d'amplification positive ou négative du risque », filtrant les signaux émis vers la société en les atténuant ou en les augmentant. Ces interactions positives ou négatives sont prévisibles, et sont la résultante de déterminants socioculturels. Cette théorie qui pourrait à l'avenir trouver des développements stochastiques ou probabilistes présente l'avantage d'unifier les précédentes approches culturelles et celles des psychologues. Néanmoins, cette théorie qui postule l'existence d'un certain nombre de paramètres souffre des difficultés à la fonder empiriquement.

5 Perception et gestion du risque de maladie infectieuse

Les maladies infectieuses transmissibles dont l'infection à VIH et les hépatites virales représentent actuellement la face la plus visible, figurent un modèle relativement original du rapport complexe et souvent ambivalent entre perception et gestion du risque. La perception du risque exerce des effets contradictoires sur la gestion selon que celle-ci relève soit des comportements individuels, soit de l'action publique. Cette complexification est due à la multiplicité des voies de transmission de l'agent infectieux qui fait peser la responsabilité de sa gestion soit sur l'individu, soit sur la collectivité ; certaines voies relèvent directement de la maîtrise des individus comme les relations sexuelles et l'injection de produits psychoactifs, d'autres sont du ressort des pouvoirs publics comme les produits sanguins et les greffes. Aussi, si la perception du risque a pour objet la maladie infectieuse (sida, hépatite ou encore vMCJ), plusieurs perceptions coexistent, ainsi que différentes formes de gestion en fonction de la source potentielle de transmission, à travers les variables qualitatives qui les singularisent. **Autrement dit, à partir d'une perception du risque de transmission d'un agent infectieux, dont le degré est sous la dépendance de multiples déterminants, les modalités de gestion différeront en rapport avec ses cibles et les objectifs visés**.

Ainsi, la prévention appliquée à certains produits/activités, autrement dit la sécurité sanitaire, se différencie doublement de celle propre à la démarche de santé publique centrée sur les comportements des individus : d'une part, elle ne vise pas une population identifiée par son exposition ou sa vulnérabilité, mais porte sur la source supposée du risque en se concevant comme globale et universelle ; d'autre part, elle s'appuie sur des mesures radicales visant un objectif de suppression du risque, voire son éradication. Ses formes d'action privilégiées sont l'interdiction, la suspension, l'autorisation de mise sur le marché ; autrement dit, sa radicalité s'exerce à travers la régulation de l'usage des produits. Avec parfois des conséquences paradoxales comme dans le cas de la suspension en milieu scolaire de la vaccination contre l'hépatite B, risque bien connu, justifiée par la perception d'induire des scléroses en plaques, risque lui non observé sur le plan épidémiologique. Le cas du risque de vMCJ indique également combien la gestion publique est dépendante des perceptions, quoiqu'il en soit par ailleurs de l'importance du risque : la capacité des individus à modifier leurs comportements de consommation de viande bovine en fonction de leurs perceptions a contraint les pouvoirs publics à une surenchère de mesures protectrices, justifiée moins par ses impacts sanitaires que par l'impératif d'en réduire les conséquences économiques sur la filière bovine. Le problème est différent quand le risque et sa gestion relèvent uniquement ou quasi exclusivement des comportements individuels.

L'histoire contemporaine du sida ainsi que des hépatites B et C montre une relation paradoxale entre perception et gestion individuelle du risque impliquant des changements de comportement. Une perception adéquate du risque d'être contaminé par le VIH, VHB et VHC, qui suppose une bonne connaissance des facteurs de risque, est à la fois nécessaire pour se protéger et insuffisante pour réduire durablement le risque de se contaminer. Ce phénomène de dissonance entre perception et gestion (on sait ce qu'il faut faire pour se protéger, mais les comportements à risque perdurent) s'explique en grande partie par l'existence de bénéfices perçus liés aux pratiques à risque : la gestion individuelle du risque d'être contaminé par un agent comme le VIH a un coût qui pèse exclusivement sur le sujet (le changement impliquant de sacrifier des bénéfices), alors que le coût de la gestion publique pèse sur la collectivité.

Enfin, les rapports entre perception et gestion individuelle du risque infectieux inclinent à relativiser, comme pour la plupart des risques, l'impact de la connaissance sur les comportements à risque. Ni l'absence de controverse sur les facteurs de risque, ni la diffusion massive des connaissances en direction du public n'ont permis de réduire de façon significative l'incidence du sida. À l'inverse, la stratégie de réduction des risques, inaugurée au début des années 1990 en direction des usagers de drogues paraît mieux adaptée à la nature ambivalente de certains comportements à risque/bénéfice : il ne s'agit plus de renoncer au bénéfice ou d'en modifier la nature par un changement radical

de comportement, mais de le rendre compatible avec des pratiques plus protectrices (accès à des seringues stériles pour les usagers de drogue par voie intraveineuse). La diminution de l'incidence de l'hépatite C chez les usagers de drogues semble confirmer la pertinence opérationnelle de cette approche.

6 La recherche : état et besoins

Le développement de la recherche sur le risque perçu apparaît dans cette perspective comme une exigence à la fois scientifique et opérationnelle. La connaissance du risque perçu, élément essentiel de l'analyse du risque, implique l'identification de sa distribution en fonction des groupes sociodémographiques, de ses facteurs déterminants, ainsi que des relations entre les jugements et les comportements. Le moins que l'on puisse dire est qu'il existe un déséquilibre important entre la production de recherches au niveau international, pléthorique, et l'état de développement de la recherche en France, insignifiante. La question importante est à la fois « Pourquoi faut-il développer la recherche sur la perception du risque ? » et « Comment y parvenir ? ».

La raison principale en est que le risque perçu joue un rôle déterminant sur la gestion publique des risques, mais cela alors que l'on ne dispose pas d'une connaissance objective de ses principales dimensions. Il existe au moins deux grandes catégories de risques pour lesquelles le risque perçu s'avère central dans la gestion du risque, malgré l'ignorance qui l'entoure. L'une d'elles regroupe les risques pour lesquels la connaissance épidémiologique s'avère soit trop incertaine, soit largement insuffisante, à l'image du vaccin contre l'hépatite B soupçonné d'être la cause de scléroses en plaques. Face à ce type de risque, les pouvoirs publics sont portés à utiliser le principe de précaution en validant, sans identification préalable, l'importance du risque perçu et de la demande sociale de protection. L'autre catégorie rassemble les risques dont la perception entraîne des conséquences sociales et surtout économiques importantes, quelle que soit l'importance du risque, objectivé ou non : l'ESB et le risque de vMCJ n'est qu'un cas extrême d'un phénomène qui touche en premier lieu l'ensemble du secteur alimentaire. Ce qui caractérise ces risques est le fait que les consommateurs qui se considèrent exposés détiennent par leurs modifications de comportement un pouvoir autonome de gestion du risque qu'ils utilisent conformément à leurs perceptions. Dès lors, les pouvoirs publics sont poussés à considérer le risque perçu comme le risque réel et à faire de sa réduction l'objectif prioritaire de sa gestion, sans en connaître le degré ni les ressorts.

Face à ces besoins, on peut constater que les recherches publiées sur la perception du risque sont essentiellement anglo-saxonnes ainsi que les revues qui

lui sont dédiées. Une telle situation condamne les chercheurs français, essentiellement en sciences sociales, soit dans la plupart des cas à déserter ce champ, soit pour les rares chercheurs convaincus de son intérêt à publier en langue anglaise, au prix de contraintes supplémentaires peu valorisantes. Or, en dépit de la nature universelle de la plupart des risques (infectieux), les contextes nationaux, les caractéristiques sociocomportementales des populations concernées et les choix de la gestion publique déterminent les perceptions et les comportements qui les prolongent. En conséquence, il est à la fois important de développer des recherches nationales et de les inscrire dans le cadre théorique et méthodologique international le plus fécond. C'est à ces conditions qu'il sera possible de développer des approches comparatives, seules en mesure de faire émerger les variables nationales spécifiques à côté des variables universelles. Un gros effort d'orientation de la recherche française est nécessaire et il est urgent de l'organiser.

Conclusion

La perception du risque est l'élément central à travers lequel s'expriment tant les demandes sociales de protection face au risque que les comportements préventifs individuels. La meilleure définition actuelle du risque perçu est qu'il se présente sous la forme d'un jugement intuitif sur le risque dans lequel se mélangent une estimation quant à son ampleur et des sentiments qu'il suscite. Que ces émotions ne soient pas fidèlement liées au risque observable n'est ni une raison d'en dénoncer l'irrationalité, ni moins encore d'en sous-estimer les conséquences sur sa gestion. Trop longtemps, le débat s'est focalisé sur sa distorsion en regard du risque observé ou du danger et en conséquence sur son caractère légitime. C'est un fait humain et social, et à ce titre il doit être étudié scientifiquement au lieu d'être évoqué, comme c'est trop souvent le cas, pour être dénigré.

La recherche sur la perception du risque apparaît dans cette perspective un enjeu stratégique d'autant plus urgent à relever que le retard accumulé en France depuis trois décennies nous isole tout en nous rendant dépendant des travaux réalisés dans d'autres pays. L'enjeu du développement de ce champ de recherche est double, national et international. Au plan national deux objectifs génériques lui sont assignés : d'une part, identifier ses déterminants afin d'en prédire les évolutions dans la population, d'autre part rendre compte des relations entre risque perçu et gestion du risque, tant à l'échelle comportementale qu'en termes d'action publique. Sur le plan international, l'ambition raisonnable est de prendre place dans un débat scientifique dont la richesse et l'intérêt ne fait plus aucun doute (Kahneman, 2002). De plus, la nécessité d'intégrer le risque perçu dans le processus d'analyse du risque suppose des liens étroits

entre épidémiologistes et chercheurs en sciences sociales, qui gagneraient à avoir mutuellement un regard sur les connaissances produites dans chacun des deux champs. Cela permettrait de substituer à une approche intuitive, dont se contentent trop souvent les gestionnaires, une approche rationnelle et robuste du risque perçu.

Références bibliographiques

Abenhaïm L. (1999). Nouveaux enjeux de santé publique : en revenir au paradigme du risque. *Revue française des affaires sociales*, **1** : 31-44.

Dake K. (1991). Orienting dispositions in the perception of risk : an analysis of contemporary worldviews and cultural biases. *Journal of cross-cultural psychology*, **22** : 61-82.

Douglas M., Wildavsky A. (1982). *Risk and culture : an essay of the selection of the technical and environmental dangers*. University of California Press, Berkeley.

Fischhoff B. *et al*. (1978). How Safe is Safe Enough ? A Psychometric Study of Attitudes Towards Technological Risks and Benefits. *Policy Sciences*, **9** : 127-152.

Freudenbourg WR. (1988). Perceived risk, real risk : social science and the art of probalistic assessment. *Science*, **242** : 44-49.

Kahneman D. Prix Nobel d'économie 2002, « Maps of Bounded Rationality : a Perpective on Intuitive Judgment and Choice ». Prize Lecture, December 8, 2002.

Kasperson RE. (1996). Social Amplification and Attenuation of Risk. *The Annals of American Academy*, **545** : 96-105.

Loewenstein GF., Weber EU., Hsee CK., Welch E. (2001). Risk as feelings. *Psychological Bulletin*, **127** : 267-86.

Pidgeon NF. *et al*. (1992). Risk Perception. *In : Risk Analysis, Perception and Management : Report of a Royal Society Group*. London, the Royal Society.

Rowe G., Wright G. (2001). Differences in Expert and Lay Judgments of Risk : Myth or Reality ? *Risk Analysis*, **21** (2) : 341-356.

Samet JM., Schnatter R., Gibb H. (1998). Epidemiology and risk assessment. *American Journal of epidemiology*, **148** : 929-936.

Setbon M. (1996). Le risque comme problème politique. Sur les obstacles de nature politique au développement de la santé publique. *Revue française des affaires sociales*, **2** : 11-28.

Setbon M., Lukasiewicz E., Fischler C., Flahault A. (2002). French GPs didn't fear the millenium bug. *Journal of Risk Research*, **5** (3) : 191-194.

Setbon M., Raude J., Fischler C., Flahault A. (2005). Risk Perception of the « mad-cow disease » in France. Determinants and consequences. *Risk analysis*, **25** (4) : 813-826.

Sjöberg L., Torell G. (1993). The Development of Risk Acceptance and Moral Valuation. *Scandinavian Journal of Psychology*, **34** : 223-236.

Slovic P., Peters E. (1998). The importance of worldviews in risk perception. *Risk Decision and Policy*, **3** (2) : 165-170.

Thompson Paul B. (1990). Risk Objectivism and Risk Subjectivism : When are Risks Real ? *1 Risk-Issues in Health and Safety* 3.

von Winterfeldt D., John RS., Borcherding K. (1981). Cognitive Components of Risk Ratings. *Risk Analysis*, **1** : 277-287.

CHAPITRE 7

Succès et échecs dans le contrôle d'une épidémie : l'exemple du sida

MICHEL KAZATCHKINE

À la fin de l'année 2004, l'Onusida et l'OMS estimaient que 4,9 millions de personnes avaient été nouvellement infectées par le VIH au cours de l'année dans le monde, représentant l'incidence estimée la plus élevée que l'on ait enregistrée depuis le début de l'épidémie. Le nombre des personnes infectées par le VIH dans le monde était estimé à près de 40 millions. Depuis le début de l'épidémie, 60 millions de personnes ont été infectées par le VIH dans le monde dont 20 millions sont décédées du sida. On estime à plus de 20 millions le nombre d'orphelins du sida en Afrique aujourd'hui. Ces chiffres témoignent de ce que, près de 25 ans après la description des premiers cas, l'épidémie reste hors de contrôle. Ils donnent la mesure de la menace que représente le sida à court et moyen terme dans le monde en développement, de son impact humain, démographique, socio-économique et politique sans précédent. Les progrès considérables réalisés dans les connaissances sur la maladie, les succès de certaines interventions de prévention, l'efficacité à long terme maintenant établie des traitements antirétroviraux, et la mobilisation de la communauté internationale autour de l'accès aux traitements dans les pays du Sud, apparaissent, cependant, porteurs d'espoir. Le sida, qui a tant marqué les pays développés dans les années 1980 et 1990, et y a contribué à infléchir les rapports de la société avec la maladie, soulève maintenant des questions clés pour l'avenir, touchant à la place de la santé dans une société mondiale globalisée et aux liens entre santé et développement.

1 Une épidémie hors contrôle qui continue de croître et de s'étendre

Lorsque la menace du sida fut reconnue sur la côte Ouest des États-Unis au début des années 1980, la maladie sévissait déjà en Afrique depuis des années, et probablement des décennies. L'Afrique subsaharienne reste de loin la région du monde la plus affectée. On y estime que 25,4 millions de personnes y vivent infectées par le VIH, que 3,1 millions de personnes ont été nouvellement infectées et que 2,3 millions de personnes sont décédées du sida en 2004. On dénombre en Afrique treize femmes infectées pour dix hommes, et cet écart tend à s'accentuer ; dans la population adulte la plus jeune de 15 à 24 ans, on estime à plus de trente le nombre de femmes infectées pour dix hommes infectés. De nombreuses femmes, parmi celles qui se sont récemment infectées, l'ont été alors qu'elles vivent depuis des années une relation de couple stable. L'épidémie revêt des visages différents selon les régions en Afrique : elle continue de croître en Afrique australe, la région la plus atteinte du monde, dans laquelle près d'une femme enceinte sur trois est séropositive. L'Afrique de l'Est et la région des grands lacs ont vu la prévalence de l'infection diminuer dans plusieurs pays pour atteindre et se maintenir en Ouganda à 5-6 %. Les taux d'infections sont généralement plus bas en Afrique de l'Ouest que dans le reste du continent africain, et se maintiennent relativement stables. Les pays du Sahel sont les moins

affectés, le Burkina-Faso, la Côte-d'Ivoire et le Nigeria sont les plus touchés. L'épidémie est importante en Afrique centrale, en particulier au Cameroun, en République centrafricaine et au Gabon. La prévalence de l'infection est basse en Afrique du Nord et au Moyen-Orient.

L'Asie de l'Est est une des régions dans laquelle l'épidémie est maintenant la plus rapidement croissante. On y estime à 1,7 million le nombre de personnes infectées, un chiffre de 40 % plus élevé qu'en 2002. L'infection se répand rapidement en Chine, à partir de foyers épidémiques chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. En Chine, comme en Inde, pays très peuplés exposés à « la deuxième vague épidémique », une prévalence même relativement faible dans la population, représente des nombres très importants de personnes infectées. En Inde, on estime à plus de 5 millions le nombre des personnes infectées, alors que la prévalence nationale est inférieure à 1 %. En Asie du Sud-est, l'épidémie reste hétérogène. Si la Thaïlande et certains États de l'Inde ont été atteints tôt dans l'histoire de l'épidémie, celle-ci est plus récente en Indonésie ou au Népal. D'autres pays de la région, tels que le Pakistan ou le Bengladesh, restent peu touchés.

L'Amérique latine et les Caraïbes comptent plus de 2 millions de personnes infectées. Les Caraïbes comptent la prévalence de l'infection la plus élevée de la région (2,3 %). L'épidémie s'est stabilisée sur le reste du continent latino-américain. Le Brésil a vu une diminution nette de l'incidence de nouvelles infections avec la mise en place, très tôt dans l'histoire de l'épidémie dans ce pays, de mesures de prévention, d'un accès facilité au test et de traitements antirétroviraux gratuits à large échelle.

L'Europe de l'Est et les républiques d'Asie centrale ont vu le nombre de cas estimés augmenter de plus de neuf fois en moins de dix ans pour atteindre 1,4 millions. Plus de 80 % des personnes infectées ont moins de 30 ans. Les bouleversements économiques et sociaux, intervenus dans la région, se sont accompagnés de nombres élevés de jeunes usagers de drogues injectables partageant les seringues. La transmission sexuelle de l'infection s'accroît en même temps, comme en témoigne le nombre croissant de femmes parmi les personnes nouvellement diagnostiquées comme étant séropositives en Russie et en Ukraine. L'épidémie dans cette région est encore débutante et pourrait être freinée si les interventions de prévention nécessaires étaient mises en place.

La pandémie du VIH/sida ruine les progrès dans le développement qu'accomplissaient de nombreux pays en matière de santé, d'espérance de vie, et d'avancées économiques et sociales. Ainsi, depuis 1999, l'espérance de vie a-t-elle décru dans 38 pays du monde ; elle est maintenant de 34 ans en Zambie. Les pays les plus atteints perdent 1 à 2 % de leur croissance économique chaque année. L'impact de l'épidémie sur les familles et les communautés est dévastateur,

dès lors que les parents, les aînés des enfants, les membres de la famille qui sont la source des revenus, meurent. Les pays perdent une part importante de leur capital humain et se débattent pour accroître leurs budgets dévolus à la santé et aux services sociaux. L'appauvrissement des familles s'accroît avec les dépenses médicales auxquelles elles doivent faire face, et la diminution des ressources qu'elles consacrent à la nourriture ou aux frais de scolarité. Les enfants quittent l'école pour s'occuper des membres de la famille qui sont malades ou pour travailler pour subvenir aux besoins de la famille. Les filles et les femmes deviennent particulièrement exposées à l'infection, du fait des inégalités socio-économiques qui peuvent les contraindre à des relations sexuelles pour de l'argent. Le mariage et la vie en couple stable et fidèle ne protègent plus de l'infection, dans la mesure où, dans ces couples, de plus en plus de femmes s'infectent avec leur partenaire dont la séropositivité n'est pas connue. La crise suscitée par le nombre croissant des orphelins du sida revêt une particulière acuité. On estime actuellement à 12 millions le nombre d'orphelins du sida en Afrique subsaharienne, chiffre qui devrait atteindre 18 millions en 2010. Les orphelins sont exposés à la faim, la violence, l'exploitation et l'absence de scolarisation, ce qui accroît, en retour, leur vulnérabilité vis-à-vis du VIH.

Si le visage de l'épidémie s'est véritablement transformé dans les pays riches depuis l'avènement des trithérapies antirétrovirales, le nombre des nouvelles infections n'a pas diminué, et de nouveaux défis à la prévention et au traitement sont apparus dans les dernières années. On dénombre ainsi à 1 million le nombre des personnes infectées en Amérique du Nord et à 1,6 million le nombre de personnes infectées en Europe occidentale. En France, on estime à 100 000 le nombre des personnes séropositives et l'incidence de l'infection à 3 000 à 5 000 nouveaux cas par an. Les infections nouvellement diagnostiquées dans les pays riches concernent des populations vulnérables (migrants, minorité noire défavorisée aux États-Unis) et plus jeunes ; les nouveaux cas continuent de survenir en grande partie chez des homosexuels masculins dans un contexte de relâchement de la prévention et de « banalisation » de la maladie que l'on observe depuis le début des années 2000. Il ne survient pratiquement plus de nouvelles infections chez les usagers de drogue, témoignant de l'efficacité de la prévention qui repose sur les politiques de réduction des risques.

2 L'histoire « naturelle » de la maladie

L'infection par le VIH peut se transmettre par trois voies :

- la voie sexuelle ;
- « verticalement » de la mère à l'enfant, dans les dernières semaines de la grossesse, pendant l'accouchement ou, en post-natal, au cours de l'allaitement ;

– et la voie sanguine par contact avec des matériels d'injection (partage de seringues chez les usagers de drogue) et la transfusion.

Aux plans clinique et physiopathologique, on distingue trois phases successives dans l'évolution de la maladie : la phase de primo-infection des trois premiers mois suivant le contact infectant, une phase dite de « latence clinique » d'une durée de dix ans en moyenne pendant laquelle les personnes infectées restent asymptomatiques malgré la diminution progressive du nombre des lymphocytes TCD4 dans le sang et les organes lymphoïdes, puis une troisième phase dite « phase avancée » de la maladie, caractérisée par un déficit immunitaire profond et la survenue d'infections opportunistes et/ou de tumeurs ou de complications neurologiques (phase dite de « sida avéré »). L'infection initiale est le fait d'une sous-population génétiquement restreinte des virus circulant de la personne contaminante. L'histoire naturelle de la maladie dépend ensuite de la dynamique dialectique qui s'établit entre la réplication virale et la réponse immunitaire de l'hôte. La phase de primo-infection se caractérise par une forte virémie plasmatique pendant les deux à trois premières semaines qui suivent le contact infectant, contemporaine de la dissémination virale dans le système lymphoïde systémique et muqueux, suivie d'une décroissance de la quantité de virus circulant liée à la réponse immunitaire de l'hôte. Cette dernière fait appel à l'immunité innée, à une réponse anticorps « neutralisante » étroitement spécifique des premières souches invasives du virus, et à une réponse immunitaire cellulaire spécifique TCD4 et TCD8, essentielle au contrôle précoce de la virémie. La clairance virale liée à cette réponse immunitaire précoce n'est cependant que partielle. Elle laisse place à une virémie résiduelle (ou de *set point* dont le taux est un indicateur pronostique de l'évolutivité spontanée ultérieure de l'infection). Les personnes infectées chez lesquelles la virémie au *set point* est basse auront une évolution plus lente de l'infection de dix ans ou plus, en l'absence de traitement. Les personnes dont la virémie résiduelle après la primo-infection est élevée verront une décroissance plus rapide du nombre des lymphocytes CD4 et une évolution spontanée plus rapide vers le déficit immunitaire. L'efficacité de la réponse immunitaire cellulaire précoce à contenir l'infection dépend de l'intensité de la réponse CD4 spécifique anti-VIH et de sa préservation relative alors que les lymphocytes TCD4, et singulièrement les lymphocytes TCD4 spécifiques anti-VIH, sont la cible première de l'infection virale et de la destruction induite par le virus alors que la réplication virale est intense dans les phases très précoces de l'infection.

Pendant la phase de latence clinique, une réplication virale à bas bruit persistera, en même temps que des mutants d'échappement s'accumuleront progressivement du fait de la pression de sélection que la réponse immunitaire anti-VIH exerce sur les variants viraux de l'hôte infecté. Pendant cette longue phase silencieuse au plan clinique ou marquée par des complications mineures, le nombre

des lymphocytes CD4 décroît progressivement du fait à la fois d'une destruction progressive des cellules par apoptose induite ou par cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante et cytotoxicité CD8-dépendante classe I–restreinte vis-à-vis de cellules infectées, et, d'autre part d'une incapacité relative à produire de nouveaux lymphocytes CD4 du fait de l'infection par le VIH de la mœlle osseuse et du thymus. Le déficit fonctionnel cellulaire acquis, de mécanisme complexe, porte sur les cellules dendritiques, lymphocytes TC4 et TCD8. Au cours de cette phase de latence clinique, la réplication virale systémique et dans les organes lymphoïdes est réalimentée par la libération de nouveaux virus depuis des « réservoirs » cellulaires qui se sont constitués dès les premiers jours qui suivent l'infection. Le déficit immunitaire qui va en s'aggravant résulte à la fois de la réduction progressive du nombre des lymphocytes TCD4, associée à un déficit fonctionnel de ces cellules et à l'inadaptation progressive de la réponse immunitaire cellulaire spécifique aux mutants d'échappement. Ce déficit immunitaire expose au risque de co-infection, parfois précoce, par *M. tuberculosis* et la surinfection éventuelle par d'autres souches de VIH. La tuberculose apparaît de loin comme l'infection opportuniste la plus fréquente dans le monde en développement.

La phase tardive de la maladie se caractérise par un déficit immunitaire sévère, marqué, en particulier, par un nombre absolu des lymphocytes TCD4 circulants inférieur à 200/μL et le risque progressif de survenue d'infections opportunistes à pathogènes intracellulaires parasitaires (pneumocystose, toxoplasmose), bactériennes (infection à mycobactéries atypiques) ou virales (cytomégalovirus, infections herpétiques, infections par les HPV), ou de tumeurs (en particulier de lymphomes non hodgkiniens, ou du sarcome de Kaposi). Le spectre des complications qui caractérisent le sida dépend largement du contexte de l'infection, de la région du monde où elle survient et de l'accès à un système de soins.

3 Les défis auxquels confronte l'épidémie

L'épidémie confronte le monde à quatre grands défis pour les prochaines années : le défi de la prévention, celui du traitement, celui de l'accès aux soins pour tous ceux qui en ont besoin dans le monde, et celui de la recherche. Cette partie apportera dans chacun de ces domaines, une brève analyse des progrès accomplis, de la situation actuelle en France et dans le monde, et des principaux enjeux pour l'avenir.

3.1 Le défi de la prévention

L'épidémie continue de croître et de s'étendre et le nombre des personnes nouvellement infectées dans le monde chaque année (4,9 millions en 2004) dépasse

le nombre des décès (3,1 millions en 2004). La conjonction de cette dynamique de croissance de l'épidémie et de nombreux autres obstacles d'ordres très divers creusent progressivement l'écart qui existe entre ce qui est nécessaire et ce qui est disponible en matière de prévention. L'Onusida estimait en 2003 que moins d'une personne sur cinq dans le monde avait accès à une information de base sur la prévention et que seules 10 % des personnes infectées dans le monde connaissaient leur statut sérologique. Ainsi, en Asie du Sud-Est, 0,1 % de la population dans la tranche d'âge 15-49 ans a été testée et a pu avoir accès à un conseil en prévention ; moins de 5 % des femmes enceintes en Afrique au Sud du Sahara ont accès aux programmes de prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant, et 7,5 % seulement des usagers de drogue en Europe de l'Est ont accès à de programmes de prévention. On ne dispose, de surcroît, que de peu d'informations sur la qualité des programmes de prévention qui existent et sur l'impact des programmes mis en œuvre. Comment, en effet, mesurer des événements que l'on prévient et qui ne surviennent pas ?

Des succès importants de la prévention ont été observés dans certains groupes de population et/ou dans certains pays, ainsi chez les femmes en Ouganda, les homosexuels masculins dans les pays occidentaux, ou encore les usagers de drogue au Brésil. Ces stratégies n'ont cependant pas été mises en œuvre à une échelle qui permettrait d'avoir un impact sur l'incidence globale de l'infection dans le monde. On estime actuellement que la réalisation effective de programmes de prévention à grande échelle pourrait permettre de prévenir 29 millions (63 %) des 45 millions de nouvelles infections qui devraient survenir d'ici 2010. Les stratégies de prévention de l'infection par le VIH peuvent, par ailleurs, lorsqu'elles sont réalisées dans de bonnes conditions et à une échelle suffisante avoir un impact important dans d'autres domaines prioritaires pour les pays cibles tels que le contrôle des maladies sexuellement transmissibles ou la tuberculose, ou la lutte contre les discriminations, l'inégalité des sexes, l'usage de drogues, la promotion de l'éducation, et l'amélioration des systèmes de santé.

La mise à disposition des traitements antirétroviraux à large échelle soulève de nouveaux défis pour la prévention. Prévention et traitement ont longtemps été opposés dans l'esprit de nombreux politiques, en partie sur la base de considérations erronées sur leurs rapports « coût-efficacité » relatifs. À l'évidence, cependant, prévention et traitement doivent être considérés comme complémentaires et être appréhendés ensemble dans les stratégies mises en œuvre en réponse à l'épidémie. La possibilité d'accéder au traitement incite en effet au test de dépistage, comme cela a été montré, en particulier, dans le cas des femmes enceintes en Côte-d'Ivoire, ou, dans la population générale, au Brésil. Ce sont précisément dans les pays qui se sont engagés le plus tôt dans des politiques d'accès aux traitements du sida, que la prévention a été la plus efficace pour réduire (Thaïlande, Brésil, Ouganda), ou maintenir à des niveaux relativement bas (Sénégal), la prévalence de l'infection VIH dans la population générale.

Les perspectives de développement d'un vaccin préventif à court terme demeurent très faibles. La recherche sur les microbicides ou sur la prévention médicamenteuse par les antirétroviraux de la transmission sexuelle du VIH suscite des espoirs mais n'a pas encore apporté de résultats transposables en santé publique. L'intensification des efforts de prévention apparaît donc plus que jamais comme une priorité essentielle. Les interventions de prévention, dont l'efficacité a été prouvée, ne sont pas menées à l'échelle imposée par la situation épidémique. L'infection par le VIH et la santé reproductive partagent de nombreux facteurs de risque, parmi lesquels les inégalités ayant trait au genre, la pauvreté et la marginalisation des groupes vulnérables de population. Menée à large échelle, la prévention du VIH pourrait avoir un impact important sur le contrôle des maladies sexuellement transmissibles et la tuberculose, les inégalités hommes-femmes, l'éducation, et les systèmes de santé.

3.2 Le défi du traitement

La mise à disposition des antiprotéases et des triples combinaisons d'antirétroviraux en 1996 a radicalement modifié l'évolution et l'impact du sida dans les pays industrialisés. Entre 1995 et 1997, la mortalité et la morbidité liées à l'infection par le VIH ont diminué de plus de 85 % aux États-Unis et en Europe, et la demande d'hospitalisation a décru dans les mêmes proportions.

Une vingtaine de médicaments antirétroviraux sont actuellement disponibles sur le marché appartenant à quatre grandes classes : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (parmi lesquels la Zidovudine (AZT), la Lamivudine (3TC), la Didanosine (ddI) et le Tenofovir) ; les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, Efavirenz et Nevirapine ; les inhibiteurs de la protéase du VIH (parmi lesquels l'Indinavir, le Ritonavir, le Nelfinavir, le Saquinavir, l'Amprenavir et l'Atazanavir) ; enfin, les inhibiteurs de l'entrée du virus dans les cellules cibles, dont l'inhibiteur de fusion T-20 est le premier représentant. Combinés en trithérapies ou tétrathérapies, ces médicaments ont largement prouvé leur efficacité à inhiber la réplication du VIH, induire une restauration immunitaire et améliorer significativement le bien-être et l'évolution clinique des personnes traitées. Un nombre relativement important de nouveaux médicaments est en cours d'essais, parmi lesquels de nouveaux inhibiteurs d'entrée bloqueurs du corécepteur CCR5 sont maintenant en phase III de développement.

Le premier essai contrôlé de trithérapie réalisé à la fin de l'année 1995, associant Indinavir, AZT et 3TC, avait clairement démontré que l'association de trois médicaments antirétroviraux appartenant à deux classes différentes, permettait d'abaisser la quantité d'ARN du VIH circulant (« charge virale ») au-dessous du seuil de détection de la mesure, chez près de 95 % des personnes traitées.

On apprenait dans les mois suivants que la trithérapie antirétrovirale inversait le cours du déficit immunitaire de la maladie, en permettant une croissance progressive du nombre des lymphocytes TCD4 et la restauration des réponses immunitaires spécifiques contre les pathogènes opportunistes tels que le cytomégalovirus ou les mycobactéries. Ainsi, le traitement permet-il aux patients en déficit immunitaire important d'éviter le risque de la survenue des infections opportunistes et d'arrêter les traitements prophylactiques qu'ils suivaient vis-à-vis de ces infections. L'amélioration de l'état clinique suit celle du statut immunitaire. Ces données ont été retrouvées dans toutes les régions du monde. Néanmoins, une mortalité de 10 % environ dans les trois premiers mois du traitement a été observée dans les pays en développement lorsque les antirétroviraux ont été prescrits tardivement dans la maladie à des patients en déficit immunitaire sévère.

Si le traitement antirétroviral a permis de modifier le cours de l'infection par le VIH et de transformer la maladie en une infection chronique « contrôlable » par le traitement, les années qui ont suivi l'introduction des traitements à large échelle ont également permis d'en voir les limites. Ainsi, si les combinaisons antirétrovirales diminuent de façon importante la réplication du VIH, elles ne permettent pas l'éradication du virus, avec deux conséquences : la nécessité, dans l'état actuel de nos connaissances de poursuivre le traitement sans interruption, et le risque de survenue, à terme, de mutations de résistance virales aux médicaments du fait de la persistance de la réplication virale, même faible, en présence d'une pression de sélection médicamenteuse. On connaît maintenant les facteurs de risque de survenue des résistances, parmi lesquels l'observance et l'efficacité insuffisantes des traitements sont particulièrement importantes et susceptibles, pourtant, d'être prévenues par un soutien apporté aux patients et une bonne adaptation des prescriptions à la situation clinique et à la tolérance des médicaments des personnes traitées. La survenue de résistances virales à un médicament ou à plusieurs médicaments au sein d'une même classe, est associée à des mutations dans le génome viral que détectent dorénavant des études génétiques virales facilement accessibles dans les laboratoires hospitaliers des pays développés mais encore peu fréquentes dans les laboratoires des pays en développement. Les études de « cohortes » de patients traités montrent qu'en France, par exemple, cinq ans après l'introduction des trithérapies, 55 % des malades présentaient au moins une mutation de résistance à un médicament antirétroviral, et 5 % environ des patients étaient devenus résistants à tous les médicaments disponibles. La survenue de résistance, impliquant le changement d'un traitement de « première intention » vers un traitement de « deuxième ligne » ou de « troisième ligne » représente une préoccupation et une complexité croissantes du traitement de l'infection VIH.

Les traitements antirétroviraux soulèvent également le problème de leur tolérance en termes de contraintes de prises (certains traitements impliquent la

prise de nombreux comprimés chaque jour, en prises fractionnées) et d'effets secondaires. Les traitements antirétroviraux sont, en effets associés à la survenue de modifications de la morphologie corporelle et de complications métaboliques dont les mécanismes et les facteurs de prédisposition génétique restent mal compris. Les lipodystrophies sont caractérisées par des modifications de la répartition des graisses corporelles, associant à des degrés divers une lipoatrophie (ainsi le creusement des joues du visage) et une hypertrophie graisseuse, en particulier abdominale. Les troubles métaboliques associent une élévation du cholestérol sanguin, une diminution du rapport cholestérol total/cholestérol HDL, un syndrome de résistance à l'insuline et une hypertriglycéridémie. L'impact clinique à long terme de ces anomalies métaboliques induites est incertain, en particulier pour ce qui concerne l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Parmi les autres complications des antirétroviraux figurent les neuropathies, les atteintes musculaires et hépatiques liées à la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, des atteintes hépatiques, hématologiques, neurologiques ou encore la survenue d'allergies.

Ainsi, demeure-t-il un certain nombre d'incertitudes sur les stratégies de traitement antirétroviral, portant sur le moment optimal du début du traitement, la meilleure séquence d'utilisation des différentes classes d'antirétroviraux, la définition « virologique » en termes de « charge virale » circulante ou « immunologique », des échecs de traitement qui devraient appeler à un changement thérapeutique, ou encore sur l'indication optimale et l'utilisation, pour guider les changements de traitement, des tests génotypiques de résistance.

À coté des traitements antirétroviraux, la recherche thérapeutique concentre actuellement ses efforts sur l'immunothérapie. L'objectif en est de renforcer de façon non spécifique ou spécifique les défenses immunitaires de l'hôte contre le VIH, en complémentarité de l'action inhibitrice sur la réplication virale des traitements antirétroviraux. L'administration d'interleukine 2 (IL-2) a été démontrée comme pouvant augmenter significativement le nombre des lymphocytes TCD4 chez les personnes sous un traitement antirétroviral efficace. Une autre interleukine trophique pour les lymphocytes T, l'IL-7, est en cours d'essais cliniques. Les vaccins thérapeutiques visant à stimuler électivement les réponses TCD4 et TC8 anti-VIH, relèvent également encore du domaine de la recherche, mais devraient déjà faire prochainement l'objet d'essais de phase III.

La question du traitement de l'infection par le VIH ne peut exclure celle des co-infections fréquentes par les virus des hépatites, maintenant devenues source de morbidité et de mortalité importante chez les personnes traitées. Les dernières années ont vu des progrès importants réalisés dans l'optimisation des protocoles de traitement par l'interferon alpha et la ribavirine de la co-infection par le VHC, et l'introduction de nouveaux médicaments antiviraux capables d'agir à la fois sur le VIH et le VHB.

Enfin, dans de nombreuses régions du monde, la co-infection par le bacille de la tuberculose (première cause d'infection opportuniste dans les pays en développement), soulève des questions difficiles d'ordre diagnostique, thérapeutique et logistique : comment établir un diagnostic précoce de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et, inversement, inscrire la pratique du test VIH dans les soins aux personnes tuberculeuses ? Comment traiter des patients, souvent vus pour la première fois, à des stades tardifs de l'infection VIH, en sachant qu'un traitement antirétroviral retardé risquerait de laisser évoluer le déficit immunitaire et laisser émerger une autre infection opportuniste, et, qu'à l'inverse, l'institution trop précoce d'un traitement antirétroviral associé au traitement de la tuberculose expose au risque d'une complication sévère appelée « syndrome de reconstitution immunitaire » ? On estime, en 2005, qu'un tiers des porteurs du VIH/sida dans le monde sont également infectés par *Mycobacterium tuberculosis*, et que la tuberculose est responsable de près d'un tiers des décès mondiaux dus au sida. Dans les vingt dernières années, les taux annuels de déclaration des cas de tuberculose ont quadruplé, essentiellement à cause de l'épidémie du sida.

3.3 Le défi de l'accès aux soins dans le monde en développement

En 2003, l'Organisation mondiale de la santé appelait à une mobilisation nouvelle avec l'objectif de traiter trois millions de personnes par les antirétroviraux dans le monde en développement (soit 50 % du nombre des personnes estimées avoir besoin d'un traitement) avant la fin de l'année 2005. L'objectif ne sera malheureusement pas atteint et les 1,5 ou 1,8 millions de personnes qui recevront un traitement à cette date ne représenteront que 15 à 20 % de la couverture des besoins, avec une répartition de l'accès au traitement très inégale d'une région à l'autre, et d'un pays à l'autre au sein d'une même région.

Les progrès dans l'accès à la prévention et aux traitements ont néanmoins été considérables dans les cinq dernières années. Ces progrès tiennent aux données apportées par la recherche démontrant la faisabilité et le bien-fondé de l'administration des traitements antirétroviraux à large échelle dans le contexte des pays pauvres, à la mobilisation politique des pays concernés et à celle de la communauté internationale permettant l'accès à des fonds spécifiques importants multilatéraux et bilatéraux dédiés à la lutte contre le sida.

L'effort de recherche dans les pays en développement aura été multidisciplinaire : recherches sociologiques et anthropologiques sur les liens entre la maladie et sa perception sociale et sur l'impact de l'introduction des traitements sur la prévention, essais thérapeutiques de combinaisons de prises simplifiées de

médicaments antirétroviraux, essais thérapeutiques de prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant, suivi de « cohortes » de patients traités, pour évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements dans les contextes des pays pauvres, recherches en économie de la santé sur les déterminants et la dynamique des prix des médicaments et le rapport coût-efficacité des traitements pour les pays en développement. Ces recherches ont apporté les bases scientifiques à l'argumentaire politique en faveur de l'accès au traitement et à l'argumentaire refusant la séparation artificielle, et longtemps prônée par certains, de la prévention et du traitement.

Le financement de la prévention et du traitement du sida a considérablement évolué avec la création, après l'Assemblée générale extraordinaire sur le sida des Nations unies en 2001 et les sommets du G8 d'Okinawa et de Gênes, du Fonds mondial de lutte contre le sida, le paludisme et la tuberculose. En juin 2005, ce Fonds multilatéral aura déjà engagé plus de trois milliards de dollars en financement de programmes dans 130 pays du monde, 60 % des crédits allant au financement de la lutte contre le sida, et 60 % environ allant au financement de programmes en Afrique. En deux ans, le Fonds est également devenu la principale source de financement du traitement de la tuberculose dans le monde. À côté du Fonds mondial, d'autres financements importants sont apparus, en particulier les programmes de la Banque mondiale dédiés au sida, et l'initiative bilatérale américaine appelée « Pepfar ». Ces programmes ont accru de façon très significative l'accès au traitement dans les pays en développement en permettant en moins de deux ans, à près de 700 000 nouveaux malades de recevoir des traitements antirétroviraux. Si la recherche de financements pérennes pour ces programmes demeure une préoccupation importante sur l'agenda international, d'autres difficultés apparaissent qui freinent le « passage à l'échelle » dans le monde en développement, en particulier l'insuffisance des ressources humaines, et les problèmes liés au coût et à l'approvisionnement en médicaments.

Les prix de médicaments antirétroviraux pour les pays en développement ont diminué une première fois de près de 50 % en 2000, avec l'initiative appelée « Access » de l'Onusida et des grandes firmes pharmaceutiques productrices d'antirétroviraux, à la veille de la Conférence internationale sur le sida de Durban. Mais c'est surtout la compétition générique venue en particulier du Brésil et de l'Inde qui a permis l'accès à des prix réduits de 90 % par rapport aux prix des médicaments dans le « Nord », que nous connaissons actuellement. Une trithérapie de première intention est ainsi accessible à environ 150 à 300 dollars/patient/an dans la plupart de pays en développement aujourd'hui, pour un coût de ce traitement d'environ 10 000 à 12 000 dollars dans les pays industrialisés. Il demeure cependant que l'accès aux médicaments génériques à faible prix n'est possible que pour un nombre limité de médicaments et de combinaisons de médicaments (*fixed dose combinations*, particulièrement adaptées

aux traitements de première intention). Par ailleurs se pose de façon aiguë, notamment pour les cohortes de patients traités les plus anciennes (au Brésil), le problème de l'accès aux traitements coûteux de deuxième ou de troisième ligne (de 3 000 à 6 000 dollars/patient/an) qui se heurte aux limites de la production de génériques qu'imposent les règles de l'Organisation mondiale du commerce même revue dans le cadre de la déclaration de Doha, ou la pratique d'accords bilatéraux que certains pays riches signent avec des pays en développement et qui imposent des exclusivités d'achat de médicaments (accords dits « TRIPS + »).

La prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) est l'un des domaines thérapeutiques (et préventifs) qui a vu, dans les cinq dernières années, des progrès importants avec la simplification des protocoles thérapeutiques (par exemple avec la Nevirapine en une prise), ou l'amélioration de leur efficacité en termes de prévention d'infection chez l'enfant ou de survenue de résistance chez la mère brièvement exposée aux antirétroviraux (bithérapies Nevirapine-Zidovudine ou Lamivudine). Il reste que ces interventions pourtant démontrées comme étant coût-efficaces, même dans le contexte des pays économiquement les moins avancés, sont loin d'être réalisées à l'échelle à laquelle elles pourraient l'être. Ainsi, moins de 10 % seulement des femmes enceintes en Afrique subsaharienne ont-elles accès à la PTME à ce jour. Les soins de l'enfant, le traitement antirétroviral chez l'enfant infecté, ne sont réalisés actuellement que dans des sites pilotes.

3.4 Le défi de la recherche

En vingt-cinq ans d'efforts internationaux, la recherche a permis de modifier le visage de la maladie, depuis l'identification du VIH en 1983 à l'Institut Pasteur, jusqu'à l'élaboration des derniers médicaments inhibiteurs de fusion. Elle a apporté l'espoir aux populations. Elle a su être multidisciplinaire et couvrir l'ensemble des champs concernés, des sciences biologiques fondamentales à la recherche « opérationnelle » évaluant l'efficacité des interventions de soins sur le terrain dans les pays en développement. Quatre grands champs prioritaires se dessinent en 2005 :

1. la recherche physiopathologique, essentielle pour décrypter les mécanismes moléculaires encore insuffisamment compris du déficit immunitaire lié à l'infection par le VIH ;

2. la recherche thérapeutique, pour identifier de nouvelles cibles cellulaires et virales pour les médicaments, et mettre au point des médicaments antiviraux plus simples à prendre, mieux tolérés, efficaces sur des virus sauvages et résistants, et de nouvelles stratégies (par exemple l'immunothérapie) visant à l'éradication virale ;

3. la recherche « opérationnelle » multidisciplinaire pour définir les meilleures stratégies de prévention et de soins dans les contextes des pays pauvres ;

4. la recherche sur le vaccin préventif. Celle-ci se heurte à des défis considérables, avant tout d'ordre scientifique, exigeant une mise en commun des efforts dans une véritable « *Global HIV Vaccine Enterprise* » sur le modèle de ce qu'avait été le regroupement des chercheurs autour de la caractérisation du génome humain dans les années 1990. Dans l'état actuel des connaissances, il est possible qu'un vaccin d'efficacité partielle, qui ne protège pas de l'infection mais en atténue le cours évolutif, soit mis au point dans un premier temps. Il s'agirait d'un nouveau concept vaccinal, le vaccin se plaçant dès lors comme l'une des interventions possibles dans l'arsenal des interventions de prévention, plutôt que comme un instrument de prévention radicale et d'éradication à terme de la maladie.

4 Le sida et la place de la santé dans le développement

La santé n'est apparue que tardivement comme un champ nécessaire d'investissement pour le développement. L'épidémie du VIH/sida a joué un rôle considérable dans le changement de concept sur les liens entre santé et développement survenu dans les vingt dernières années. Dans les années 1980-1990, la poussée démographique, l'urbanisation, la crise économique, les maladies infectieuses et, en particulier, l'impact croissant du sida, contribuent à une forte dégradation sanitaire dans les pays du Sud. Trop portée sur la politique hospitalière, l'offre de soins se révèle inadaptée aux besoins des populations. Face aux contraintes liées aux politiques d'ajustement structurel, le secteur de la santé reste le laissé-pour-compte des priorités gouvernementales. Les années 1990 voient progressivement le secteur de la santé sortir de son isolement technique pour être intégré dans une vision systémique du développement fondée sur l'interdépendance des secteurs d'intervention (eau, droit, éducation, gouvernance). À la fin des années 1990, les débats autour de la relation entre pauvreté et inégalité renforcent davantage l'intégration de la santé dans les politiques de développement. Les années 2000, avec la prise de conscience tardive de l'étendue et de l'impact de l'épidémie, constituent un nouveau point de changement avec l'intégration de la lutte contre les trois maladies, dont le sida, pour la première fois, à l'agenda du G8 d'Okinawa, et la tenue d'une Assemblée générale extraordinaire des Nations unies sur le thème du sida (juin 2001). La montée en puissance du thème de la santé sous la pression du sida, aura ainsi replacé la santé au cœur de l'agenda politique de la lutte contre la pauvreté et du développement (Objectifs du Millénaire). Elle aura également suscité une nouvelle gouvernance de la santé, plus ouverte, qui mobilise les Nations unies,

les acteurs bilatéraux, les médecins et les chercheurs, les ONG, les partenariats public-privé et les représentants des malades. Dans le contexte d'un monde globalisé, la question de l'accès aux médicaments est devenue un enjeu politique de premier plan.

Références bibliographiques

Onusida et Organisation mondiale de la santé, décembre 2004. Le point sur l'épidémie des sidas.

Cohen D. (2002). *Human capital and the HIV epidemic in subsaharian Africa*, ilo.

Cohen D. (2002). The impact of HIV/AIDS on human ressources in the Malawi public sector. *Lilongwe UNDP*.

UNAIDS and WHO (2005). Progress on global access to HIV antiretroviral therapy : an update on « 3X5 ».

Delfraissy JF. (2004). *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts*. Ed. Flammarion médecine/sciences.

Bartlett JG., Gallant JE. (2004). *Medical management of HIV infection*. Johns Upkins Medicine and Health Publishing Business Group.

ANRS (2004). *L'initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux*. Collection Sciences sociales et sida.

DFID (2005). Rapport de la commission pour l'Afrique, Grande-Bretagne.

Fauci AS. (1999). The Aids epidemice : considerations for the 21st century. *N Eng J Med*, **341** : 1046 1050.

Nabel GJ. (2001). Challenges and opportunities for development of an aids vaccine. *Nature,* **410** : 1002-1007.

CHAPITRE 8

L'homme en cause

SOUS-CHAPITRE 8.1

Les infections nosocomiales

JÉRÔME ÉTIENNE, LAURENT GUTMANN ET VINCENT JARLIER

Introduction

L'infection nosocomiale se définit comme une infection non communautaire acquise en milieu de soins, qu'elle soit iatrogène, c'est-à-dire directement liée aux soins (exemple : infection du site opératoire) ou non (exemple : infection urinaire non liée au sondage chez le sujet âgé en long séjour). L'infection nosocomiale est devenue aujourd'hui une préoccupation de santé publique dans tous les pays industrialisés. Les progrès de la médecine ont été un facteur d'augmentation du risque d'infections nosocomiales, en raison du recours de plus en plus fréquent aux méthodes invasives, soit pour explorer les patients, soit pour les soigner : dispositifs intravasculaires, assistances ventilatoires, sondes urinaires. Elles avaient été négligées en France jusqu'aux années 1980, alors que des pays comme la Hollande, la Suisse, les pays nordiques et les États-Unis en avaient déjà fait une de leurs priorités. Ce retard pourrait être expliqué en admettant que notre premier objectif a été pendant longtemps de simplement soigner les maladies infectieuses, que ce soit en ville ou à l'hôpital. L'institution ne voyait pas encore l'importance que pouvait représenter un type d'infection qui semblait inéluctable.

L'école d'infectiologie française, en particulier celle qui a été associée à l'Institut Pasteur, a, depuis le XIX^e siècle, été à l'origine de la découverte de nombreuses maladies infectieuses, de leurs agents, de leurs modes de transmission, de la mise au point de nombreux vaccins qui peuvent les prévenir et maintenant de l'étude de la physiopathologie et des aspects moléculaires qui y sont associés. Pourtant dans les faits, ceci ne s'est traduit que par la mise en place récente et institutionnalisée dans notre système de santé, d'instruments de mesure et de contrôle des épidémies. Cette absence de véritable politique de contrôle des épidémies a sans aucun doute été un frein à la mise en place du contrôle des infections nosocomiales. Un des facteurs récents qui a favorisé la mise en place de ce type de mesures de prévention a été la survenue du sida. Cette maladie a amené les pouvoirs publics à prendre des mesures d'informations et de contrôle de sa diffusion qui ont beaucoup servi de modèle par la suite. En un sens, on a rappelé la nécessité, pour tout type d'infection capable de diffuser, de déclarer les cas, de les compter, d'informer et d'éduquer les patients et les soignants, d'édicter des règles de prévention et de traitement et de mettre en place les mesures de contrôle. Finalement, les pouvoirs publics se sont mobilisés en mettant en place des forces vives et d'importants moyens financiers, poussés à la fois par la réalité de la maladie et les associations de malades.

Un rôle décisif en matière d'infections nosocomiales a été joué dans notre pays par les réanimateurs. Premiers pourvoyeurs d'infections nosocomiales iatrogènes du fait même des modalités de soins qu'ils utilisent, ils ont aussi été dès la fin des années 1990 le moteur de la mise en place des bases d'une politique de contrôle de ces infections. Cet élan a favorisé la mise en place des Comités de lutte contre les infections nosocomiales (Clin), suivi de l'introduction d'instances régionales qui coordonnent les Clin (CCLIN) et d'une instance nationale (CTIN). Ces structures ont introduit des méthodologies communes, ont permis la formulation de recommandations et la mise en place de programmes de contrôle et de surveillance. En s'appuyant aussi sur les réseaux de microbiologistes, ce maillage est maintenant capable de donner à tous les niveaux, locaux, régionaux et aussi national et en particulier à nos instances, l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la Direction générale de la santé (DGS), les informations nécessaires aux prises de décisions. En clair, l'instrument est maintenant en place pour générer les informations, les analyser et définir les mesures de prévention des infections nosocomiales.

Tous ces changements se sont accompagnés de nets progrès culturels. À titre d'exemple, il a fallu accepter les faits suivants :

– les patients porteurs de germes pathogènes à risque de diffusion pour les autres patients (exemple : staphylocoques dorés multirésistants ou *Staphylococcus aureus* résistant à l'oxacilline (Sarm) doivent être clairement identifiés) ;

– le personnel médical et soignant joue un rôle essentiel dans la transmission intrahospitalière de bactéries multirésistantes telles que les Sarm ;

– l'hygiène des mains joue un rôle clé dans la prévention de cette transmission. En revanche, la prise en compte de la charge de travail liée à la prévention et à la surveillance des infections nosocomiales, du nombre de personnes requises pour assurer l'application des programmes de prévention, ainsi que la valorisation et la reconnaissance du travail accompli ne sont pas considérés comme des principes indispensables au fonctionnement de nos établissements de soins. À titre d'exemple, la reconnaissance universitaire de la discipline « Hygiène hospitalière » reste encore balbutiante.

Si on attend de la lutte contre les infections nosocomiales une amélioration de la qualité des soins aux patients et le contrôle des chaînes de transmission, il n'en reste pas moins que le risque zéro n'existe pas (nous le savons, mais le public l'admet-il ?). À ce titre, les exigences du public seront fonction de leur information. La transparence est nécessaire et il faut espérer que le recours aux dispositifs judiciaires ne freinera pas les progrès dans ce domaine. En effet, l'infection nosocomiale est souvent présentée dans les médias comme un événement indépendant des maladies traitées et de l'état des patients ou comme une sorte « d'erreur médicale » (ce qui est parfois vrai) venant altérer le processus de soins, et non pas comme un événement lié en grande partie à l'état de déficience des patients et compliquant des gestes en théorie salvateurs.

1 Les infections nosocomiales acquises en milieu hospitalier

Elles peuvent être classées en quatre grandes catégories :

– les infections iatrogènes liées aux actes médicotechniques ; celles-ci font suite à tous les gestes invasifs qui amènent au franchissement des barrières naturelles de protection du corps humain : interventions chirurgicales, dispositifs intravasculaires (cathéters), ventilations assistées, sondes urinaires, explorations invasives. En rompant les barrières naturelles, ces gestes introduisent dans des sites normalement stériles des germes naturellement présents sur la peau, le rhinopharynx, le tube digestif (flores commensales) ;

– les infections contagieuses non iatrogènes. En milieu hospitalier, il peut s'agir par exemple de cas de transmission interhumaine du bacille de la tuberculose, du virus respiratoire syncitial (VRS) responsable d'infections

respiratoires ou de rotavirus responsable d'infections digestives. Il faut mentionner également le virus de la grippe contre lequel l'ensemble du corps hospitalier devrait être vacciné ; cette vaccination lui est proposée, mais est encore insuffisamment acceptée et réalisée.

- les infections non iatrogènes liées à l'environnement hospitalier :
  - les infections transmises par l'air. Par exemple la légionellose (mais seulement 10-20 % de l'ensemble de légionelloses sont acquises à l'hôpital !) et les aspergilloses chez l'immunodéprimé, en particulier en cas de travaux,
  - les infections liées à l'eau, en particulier par des bactéries aquaphiles survivant à des procédures insuffisantes de décontamination des fibroscopes, endoscopes ou de différents dispositifs chirurgicaux,
  - les infections liées aux aliments. Comme toute communauté, le milieu hospitalier n'est pas à l'abri des toxi-infections alimentaires collectives ;
- les infections non iatrogènes, non contagieuses et non liées à l'environnement. Il s'agit d'infections du même type que celles survenant « en ville » et favorisées par l'état général des patients hospitalisés (sujet âgé dans les services de long séjour par exemple). Il peut s'agir d'infections urinaires chez les patients non sondés, d'infections respiratoires chez les patients non ventilés, de candidoses, etc.

Une grande enquête de prévalence des infections nosocomiales (enquête dite « un jour donné ») a été menée en 2001 par le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin) (InVS, 2001). C'est probablement la plus vaste enquête de ce genre jamais réalisée dans le monde. L'enquête a porté sur 380 000 lits d'hospitalisation dans 1 533 établissements représentant 77 % des lits (90 % du secteur public ; 54 % du secteur privé). La prévalence globale des infections nosocomiales était de 6,9 % (21 010 infectés). Si l'on détaille les types d'infections chez ces 21 010 patients infectés, on note 40 % d'infections urinaires, dont environ 50 % étaient associées à la présence d'une sonde urinaire (environ 9 % de l'ensemble des patients de l'enquête étaient sondés), 19 % d'infections respiratoires, 10 % d'infections du site opératoire (environ 25 % des patients de l'ensemble de l'enquête avaient été opérés), 3 % d'infections sur cathéter (environ 27 % des patients de l'enquête étaient porteurs d'un cathéter) et 4 % de bactériémies.

Si les données de cette enquête sont analysées en fonction des quatre catégories suscitées, on peut estimer les points suivants :

- environ 40 % des infections entrent dans la catégorie des infections iatrogènes ;

– moins de 1 % entrent dans la catégorie des infections contagieuses (mais il faut noter que l'enquête a été menée en juin, en dehors des périodes d'épidémies virales (grippe, VRS)) ;

– moins de 1 % entrent dans la catégorie des pathologies directement transmises par l'environnement ;

– les 50 % restant entrent dans la quatrième catégorie « non iatrogène, non environnementale et non contagieuse » concernant les patients surtout âgés hospitalisés dans les établissements de long et de moyen séjours.

À titre d'exemple, parmi les 40 % d'infections urinaires trouvées le jour de l'enquête, la moitié était survenue en l'absence de sonde. Les données de prévalence doivent être complétées par des données d'incidence qui reflètent le risque de développer des infections pour un groupe de patients donné, voire une procédure donnée (exemple : infection du site opératoire). Cette méthode permet d'éviter la surestimation liée au recueil des infections un jour donné (prévalence) : les patients infectés étant hospitalisés plus longtemps que les non infectés ont donc une probabilité plus élevée d'être présents le jour de l'enquête. À titre d'exemple, le taux d'incidence des infections nosocomiales du site opératoire est inférieur à 1 % après pose de prothèse de hanche, de 1,5 % après appendicectomie et de 8,7 % après chirurgie colique.

Par comparaison à l'enquête de prévalence qui avait été menée en 1996, il semble qu'en 2001 il y ait eu une légère baisse du taux d'infection d'environ 10 %, ce qui peut apparaître comme un signe encourageant.

Les principales bactéries responsables des infections nosocomiales méritent d'être citées. Les entérobactéries représentent 40 % de ces bactéries, les staphylocoques dorés 20 % (dont la moitié de Sarm !) et le bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*) 10 %.

Il faut souligner qu'en France et comparativement à d'autres pays comme la Suisse, la Hollande et les pays nordiques, la prévalence des infections nosocomiales n'est pas supérieure. Le fait majeur, associé aux infections nosocomiales et propre à la France et aux pays du Sud, est la résistance aux antibiotiques. Si l'on se réfère au bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) du 12 juillet 2004, la proportion des bactéries multirésistantes, qui ne laissent comme possibilité thérapeutique qu'un nombre limité d'antibiotiques, serait en France de 20 % au cours des infections nosocomiales. Parmi ces bactéries multirésistantes, les staphylocoques dorés (commensaux de la peau et du rhinopharynx) résistants à l'oxacilline (antibiotique habituel pour le traitement de ces infections) ou Sarm représentent trois cinquième des souches multirésistantes. Parmi les autres

bactéries multirésistantes, sont à citer les entérobactéries productrices de nouvelles enzymes inactivant de nombreuses ß-lactamines ou BLSE (un cinquième) et les bacilles pyocyaniques résistants aux ß-lactamines, aux aminosides ou aux fluoroquinolones.

Ces souches multirésistantes retrouvées quasi exclusivement en milieu hospitalier et rarement isolées « en ville », deviennent donc après quelques jours d'hospitalisation, l'hôte des flores commensales d'une partie des patients. La transmission est croisée à partir de patients qui eux-mêmes l'avaient acquise d'autres patients au cours d'une chaîne ininterrompue de transmission. Ces souches multirésistantes isolées des patients hospitalisés le sont plus fréquemment s'ils sont admis dans certains services à risque (réanimation, long séjour). Elles menacent cependant l'ensemble du système hospitalier, car les malades colonisés se déplacent au sein de l'hôpital (examens dans d'autres services, transfert d'un service à l'autre. . .), mais aussi vers d'autres établissements où les patients sont transférés (retour vers l'hôpital d'origine après réanimation par exemple, etc.). Le dernier facteur favorisant la transmission de ces bactéries multirésistantes est le nombre élevé d'acteurs en contact avec ces patients et l'implication de ces acteurs dans plusieurs services du même hôpital ou de plusieurs hôpitaux.

Ce n'est probablement pas un hasard si de telles bactéries multirésistantes sont apparues dans les hôpitaux français. L'utilisation non contrôlée des antibiotiques et l'absence de recommandations claires pendant des années ont permis la sélection de ces bactéries. Il n'est pas question de dire ici que les antibiotiques ne devaient pas être utilisés, mais que leur utilisation aurait dû être mieux encadrée dès le départ. En outre la prise de conscience tardive de la nécessité de maîtriser les infections nosocomiales a permis la diffusion des bactéries ainsi sélectionnées. Les pays qui ont pleinement considéré le problème dès son émergence ont vu apparaître ces mêmes bactéries multirésistantes, car ils devaient eux aussi multitraiter des patients avec des pathologies lourdes. Néanmoins en les détectant, et surtout en prenant les mesures préventives vis-à-vis de leur dissémination (isolement, recherche des cas contacts, etc.), ils en ont évité ou ralenti la diffusion. Pour un pays comme le nôtre où ces bactéries multirésistantes sont maintenant endémiques, l'effort à fournir pour en diminuer l'incidence est considérable. Les premiers programmes établis en ce sens permettent certains espoirs, comme le montrent les premiers résultats obtenus dans les hôpitaux de l'Assistance publique de Paris (BEH, juillet 2004). Ces programmes devraient surtout permettre d'empêcher la diffusion de nouvelles bactéries multirésistantes.

De nombreux rapports ont été écrits sur le sujet, dont deux sont particulièrement importants :

– les « Cent recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales » (ministère de la Santé, 1999) ;

– le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques (ministère de la Santé 2001). On notait dans ce dernier rapport que 40 % des patients hospitalisés recevaient des antibiotiques en traitement curatif ou en antibioprophylaxie (l'antibioprophylaxie chirurgicale représentant environ 30 à 50 % des prescriptions). Cependant 20 à 50 % des prescriptions ne correspondaient pas aux recommandations et pour l'antibioprophylaxie chirurgicale la proportion de prescriptions inappropriées pouvait atteindre jusqu'à 90 %.

2 Forces et faiblesses du système de surveillance et de maîtrise des infections nosocomiales

2.1 Forces

La mise en place progressive depuis 15 ans d'un ensemble de structure et d'acteurs responsabilisés à tous les niveaux a considérablement amélioré la prise en charge des infections nosocomiales, depuis leur détection jusqu'aux recommandations de prévention. On citera les correspondants des Clin dans les services cliniques, le rôle des Clin dans les établissements, le rôle interrégional des CCLIN qui encadrent et conseillent les Clin de leur interrégion, le rôle national de l'Institut de veille sanitaire (InVS), du Programme national et de la cellule DGS/DHOS où est placé le CTIN (Comité technique des infections nosocomiales). Ces différentes structures ont élaboré de nombreuses recommandations nationales (par exemple, les Cent recommandations, *cf. supra*), interrégionales ou locales diffusées à l'ensemble des acteurs et ont mis en place des programmes d'action pour la prévention. Dans ce contexte, on doit citer :

– le réseau Raisin, qui regroupe les structures sus-citées, pour développer un programme de surveillance et d'alerte sur des thèmes prioritaires régulièrement définis (exemple : infections du site opératoire, bactéries multirésistantes, bactériémies, accidents d'expostion au sang, infections en réanimation) ;

– un ensemble très complet de Centres nationaux de référence (CNR) qui ont chacun en charge la surveillance d'un ou plusieurs micro-organismes particuliers ;

– l'Onerba (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques) qui fédère de nombreux réseaux de microbiologistes qui se consacrent à la surveillance de la résistance aux antibiotiques ;

- la formation des personnels de santé a fait des progrès grâce à des enseignements sous forme de diplômes universitaires ou interuniversitaires organisés dans toutes les régions ;
- le ratio d'un médecin hygiéniste pour 800 lits et d'une infirmière hygiéniste pour 400 lits est accepté, mais sa mise en œuvre doit être maintenant accélérée dans les hôpitaux publics et nécessitera la mutualisation des moyens dans les petits établissements privés ;
- le nombre d'équipes hospitalières publiant sur le sujet est important, que ce soit dans le cadre d'épidémies ou de mesures de contrôle.

2.2 Faiblesses

Le retard à la mise en place des mesures de prévention des infections nosocomiales a permis la diffusion de certains organismes multirésistants (exemple : Sarm) qui sera malgré tout difficile à juguler.

Il persiste une insuffisance de développement au sein des personnels de santé d'une forte culture épidémiologique et d'un enseignement de l'épidémiologie pratique, même si des efforts ont été faits dans le domaine. Un enseignement d'épidémiologie appliquée à la vie médicale quotidienne serait utile en fin de cursus pour en montrer l'importance aux jeunes médecins confrontés à la réalité clinique. Un tel enseignement sous forme de DU ou de DIU demande aujourd'hui une démarche volontariste non intégrée dans le cursus médical.

L'application est encore insuffisante pour certaines mesures de base telles que :

- l'hygiène des mains ;
- l'inclusion d'informations spécifiques sur la colonisation ou l'infection par des bactéries multirésistantes dans le dossier médical et le résumé d'hospitalisation : ces procédures permettant d'identifier, à leur réadmission, les patients déjà connus comme porteurs de bactéries multirésistantes ;
- les chambres individuelles en nombre suffisant pour faciliter les mesures d'isolement.

L'obstacle présenté par le principe de précaution est poussé à son extrême. À titre d'exemple, l'énergie et les moyens financiers considérables dépensés pour la prévention d'infections nosocomiales relativement rares (légionelloses) ou exceptionnelles (prions) ne sont bien sûr plus disponibles pour la prévention des

infections les plus fréquentes (infections sur les dispositifs médico-chirurgicaux) et pour la lutte contre les épidémies. Comme dans toute activité humaine, la bonne gestion repose sur la hiérarchisation des objectifs.

La mutualisation des moyens entre petits établissements de proximité pour le personnel infirmier et médical dévolu aux infections nosocomiales est insuffisante.

Recherche

Recherche clinique et opérationnelle

Le problème n'est pas celui du diagnostic, qui est certainement l'aspect le plus étudié et le mieux standardisé. Le nombre d'équipes hospitalières qui publient sur les infections nosocomiales en recherche clinique et diagnostique est relativement important en France. Cependant, les aspects concernant l'évaluation des stratégies de prévention, leur rapport coûts/efficacité et leur rendement sont encore peu développés. Cela s'explique car les études de ce type demandent beaucoup de temps et de moyens (nombreux malades, recueils de données très lourdes, etc.) et le personnel de recherche clinique (assistants de recherche. . .) dévolu à cet effet est encore insuffisant. Des PHRC spécifiques pourraient être utilement consacrés à ces thèmes.

Enfin, certaines disciplines médicales comme les maladies infectieuses, la médecine interne et la chirurgie n'ont pas encore suffisamment investi le champ des infections nosocomiales dans leurs activités de recherche clinique.

Recherche fondamentale

Si la recherche fondamentale sur l'infection nosocomiale se résumait à la compréhension et à l'identification des mécanismes de résistance, la France pourrait être considérée comme très bien placée au plan international. En revanche, les mécanismes physiopathologiques de l'infection, associant microbes, tissus humains et matériaux des dispositifs médico-chirurgicaux font l'objet de peu de recherches fondamentales en France.

Certaines des questions inhérentes aux infections nosocomiales sont cependant abordées indirectement par quelques équipes travaillant sur les défenses immunitaires, les biofilms, l'adhérence aux cellules et aux matériaux. Deux thèmes proches des infections nosocomiales font l'objet de nombreux travaux : d'une part la mucoviscidose et les germes qui lui sont associés, en particulier les

Pseudomonas et, d'autre part, les infections urinaires dues aux *Escherichia coli*. De manière intéressante, il n'existe pas en France, ni dans le monde, d'unités de recherche dont l'intitulé principal comporte les mots « infection nosocomiale » et qui se consacrent exclusivement à ces infections.

On pourrait décliner un ensemble de thèmes de recherche qui mériteraient d'être approfondis sur les bactéries responsables d'infections nosocomiales :

- le potentiel épidémique de certaines espèces bactériennes et des clones prédominants dans ces espèces ;
- les mécanismes impliqués dans leur survie dans l'environnement hospitalier ;
- les facteurs métaboliques associés à leur persistance et l'expression des gènes nécessaires à leur adaptation à différentes conditions de vie. L'effet des antiseptiques sur ces différentes conditions ;
- leur capacité d'adhérer à différents tissus ou à différents matériaux utilisés chez l'homme ;
- leurs capacités d'adaptation et l'impact sur leur capacité de coloniser les différents tissus en fonction de leur évolution vers la résistance aux anti-infectieux ;
- à l'inverse, le rôle de ces différents milieux et matériaux dans l'évolution vers la résistance de ces bactéries aux anti-infectieux ;
- les facteurs microbiens déterminant la réponse de l'hôte contre la colonisation et l'infection (susceptibilité génétique de l'hôte à l'infection).

Recommandations

1. Extension des programmes de prévention des infections nosocomiales aux procédures de soins réalisées « en ville » ou en ambulatoire.
2. Formation de tous les personnels de santé en matière d'infections nosocomiales et de prévention au cours de leur cursus initial. Mise en place de « crédits d'enseignements » obligatoires sur ce sujet dans les formations continues, dès qu'elles seront instituées pour les médecins hospitaliers.
3. Mise en place d'indicateurs de qualité permettant :
   - des comparaisons pertinentes entre hôpitaux et entre services ;
   - la recherche des causes d'éventuelles différences entre les structures (*benchmarking*) ;

   - l'émulation entre ces structures (par exemple en matière de lutte contre les épidémies).

4. Évaluation des stratégies de prévention.
5. Renforcement de la coopération entre épidémiologistes et cliniciens dans le champ des infections nosocomiales.
6. Identification de personnes ressources entraînées aux traitements des infections nosocomiales difficiles à traiter, par exemple post-chirurgicales.
7. Information du public sur :
   - les dispositifs de prévention et de surveillance mis en place ;
   - les résultats obtenus ;
   - les facteurs de risques liés aux procédures (bénéfice/risque attendu), mais aussi sur les facteurs de risque inhérent à l'état des patients (pathologie, âge, évolution spontanée de la maladie. . .).
8. Création d'équipes de recherches spécifiques sur le thème des infections nosocomiales associant cliniciens, biologistes et chercheurs.
9. Appel d'offres sur des grands thèmes rentrant dans ce champ d'application incluant le versant clinique et fondamental.

Références générales

Adapter les structures et faire évoluer le dispositif de lutte contres les infections nosocomiales.
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/infect_nosoco181104/sommaire.htm

Arrêté du 3 août 1992 relatif à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales (décrivant la mise en place du CTIN et des Clin).

Programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005-2008 : http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/infect_nosoco181104/sommaire.htm

Réglementation française. La législation française dans le domaine de l'hygiène hospitalière, les infections nosocomiales, la qualité et la sécurité des soins : http://nosobase.chu-lyon.fr/legislation/legislation.htm

Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques 1999. Recommandations pour les établissements de santé :
http://www.sante.gouv.fr/ htm/pointsur/nosoco/bacteries/
maitbact.html#Sommaire

100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales : http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/guide/txt01.html

Bulletin épidémiologique hebdomadaire : http://www.invs.sante.fr/beh/

Numéro thématique du BEH (juillet 2004) sur la résistance aux antibiotiques : http://www.invs.sante.fr/beh/2004/32_33/index.htm

Liste des Centres nationaux de référence : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/

Réseau Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) : http://www.invs.sante.fr/publications/2002/raisin_oct_2002/

Site de l'Onerba (Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques) : http://www.onerba.org/rubrique.php3?id_rubrique=1

Références bibliographiques

Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., Martin C., Goodman S., Artigas A. *et al.* (2002). Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, **28** : 108-21.

Andremont A., Brun-Buisson C., Struelens M. (2001). Evaluating and predicting the ecologic impact of antibiotics. *Clin Microbiol Infect*, **5** (7) :1-6.

Astagneau P., Fleury L., Leroy S., Lucet JC., Golliot F., Regnier B. *et al.* (1999). Cost of antimicrobial treatment for nosocomial infections based on a French prevalence survey. *J Hosp Infect*, **42** : 303-12.

Blanc DS., Pittet D., Ruef C., Widmer AF., Muhlemann K., Petignat C. *et al.* (2002). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : results of a nation-wide survey in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, **132** : 223-9.

Brun-Buisson C., Legrand P., Rauss A., Richard C., Montravers F., Besbes M. *et al.* (1989). Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med*, **110** : 873-81.

Castro KG., Dooley SW., Curran JW. (1992). Transmission of HIV-associated tuberculosis to health-care workers. *Lancet*, **340** : 1043-4.

Chaix C., Durand-Zaleski I., Alberti C., Brun-Buisson C. (1999). Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *Jama,* **282** : 745-51.

Cooper BS., Stone SP., Kibbler CC., Cookson BD., Roberts JA., Medley GF. *et al.* (2003). Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a review of the literature with epidemiological and economic modelling. *Health Technol Assess*, **7** : 1-194.

Cooper BS., Medley GF., Stone SP., Kibbler CC., Cookson BD., Roberts JA. *et al.* (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals and the community : stealth dynamics and control catastrophes. *Proc Natl Acad Sci USA*, **101** : 10223-8.

Cooper BS., Stone SP., Kibbler CC., Cookson BD., Roberts JA., Medley GF. *et al.* (2004). Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) : systematic review of the literature. *BMJ*, **329** : 533.

Crisostomo MI., Westh H., Tomasz A., Chung M., Oliveira DC., de Lencastre H. (2001). The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* : similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci USA*, **98** : 9865-70.

Cunnion KM., Weber DJ., Broadhead WE., Hanson LC., Pieper CF., Rutala WA. (1996). Risk factors for nosocomial pneumonia : comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med*, **153** : 158-62.

Decre D., Gachot B., Lucet JC., Arlet G., Bergogne-Berezin E., Regnier B. (1998). Clinical and bacteriologic epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis*, **27** : 834-44.

Dooley SW. Jr., Castro KG., Hutton MD., Mullan RJ., Polder JA., Snider DE. Jr. (1990). Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *MMWR Recomm Rep*, **39** : 1-29.

Doucet-Populaire F., Truffot-Pernot C., Grosset J., Jarlier V. (1995). Acquired resistance in *Mycobacterium avium* complex strains isolated from AIDS patients and beige mice during treatment with clarithromycin. *J Antimicrob Chemother*, **36** : 129-36.

Gagneur A., Sizun J., Vallet S., Legr MC., Picard B., Talbot PJ. (2002). Coronavirus-related nosocomial viral respiratory infections in a neonatal and paediatric intensive care unit : a prospective study. *J Hosp Infect*, **51** : 59-64.

Kool JL., Fiore AE., Kioski CM., Brown EW., Benson RF., Pruckler JM. *et al.* (1998). More than 10 years of unrecognized nosocomial transmission of

legionnaires' disease among transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **19** : 898-904.

Kool JL., Bergmire-Sweat D., Butler JC., Brown EW., Peabody DJ., Massi DS. *et al.* (1999). Hospital characteristics associated with colonization of water systems by Legionella and risk of nosocomial legionnaires' disease : a cohort study of 15 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **20** : 798-805.

Lucet JC., Chevret S., Decre D., Vanjak D., Macrez A., Bedos JP. *et al.* (1996). Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit : epidemiology and risk factors for acquisition. *Clin Infect Dis*, **22** : 430-6.

Lucet JC., Decre D., Fichelle A., Joly-Guillou ML., Pernet M., Deblangy C. *et al.* (1999). Control of a prolonged outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in a university hospital. *Clin Infect Dis*, **29** : 1411-8.

Lucet JC., Rigaud MP., Mentre F., Kassis N., Deblangy C., Andremont A. *et al.* (2002). Hand contamination before and after different hand hygiene techniques : a randomized clinical trial. *J Hosp Infect*, **50** : 276-80.

Oliveira DC., Tomasz A., de Lencastre H. (2001). The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. *Microb Drug Resist*, **7** : 349-61.

Oliveira DC., Tomasz A., de Lencastre H. (2002). Secrets of success of a human pathogen : molecular evolution of pandemic clones of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis*, **2** : 180-9.

Paramythiotou E., Lucet JC., Timsit JF., Vanjak D., Paugam-Burtz C., Trouillet JL. *et al.* (2004). Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units : role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis*, **38** : 670-7.

Paterson DL., Yu VL. (1999). Extended-spectrum beta-lactamases : a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis*, **29** : 1419-22.

Pittet D., Harbarth S., Ruef C., Francioli P., Sudre P., Petignat C. *et al.* (1999). Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **20** : 37-42.

Rutala WA. (1996). Disinfection and sterilization of patient-care items. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **17** : 377-84.

Salgado CD., Farr BM., Hall KK., Hayden FG. (2002). Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis*, **2** : 145-55.

Salgado CD., Giannetta ET., Hayden FG., Farr BM. (2004). Preventing nosocomial influenza by improving the vaccine acceptance rate of clinicians. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **25** : 923-8.

Scanvic A., Denic L., Gaillon S., Giry P., Andremont A., Lucet JC. (2001). Duration of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. *Clin Infect Dis*, **32** : 1393-8.

Severijnen AJ., Verbrugh HA., Mintjes-de Groot AJ., Vandenbroucke-Grauls CM., van Pelt W. (1997). Sentinel system for nosocomial infections in The Netherlands : a pilot study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **18** : 818-24.

Stefani S., Varaldo PE. (2003). Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe. *Clin Microbiol Infect*, **9** : 1179-86.

Weber DJ., Rutala WA., Hamilton H. (1996). Prevention and control of varicella-zoster infections in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **17** : 694-705.

Wolfs TF., Kimpen JL. (2001). Prevention in respiratory syncytial virus infections. *Pediatr Pulmonol*, Suppl **23** : 86-7.

SOUS-CHAPITRE 8.2

Les maladies infectieuses d'origine alimentaire en France et dans les pays industrialisés

OLIVIER CERF, MURIEL ELIASZEWICZ ET CÉCILE LAHELLEC

Introduction

Les aliments destinés à la consommation humaine peuvent être de simples vecteurs de micro-organismes, mais ils peuvent aussi servir de milieu de développement à beaucoup de ces derniers, en particulier aux bactéries. Ce développement peut avoir des conséquences redoutables, tant par les pertes alimentaires occasionnées que par leur incidence pour la santé des consommateurs (Bourgeois *et al.,* 1996).

Des techniques ancestrales, toujours utilisées, dont le principe repose soit sur la destruction des micro-organismes (par exemple par la chaleur) soit sur l'inhibition de leur croissance (par l'acidification, la réduction de la teneur en eau disponible par séchage ou augmentation de la concentration en sel ou en sucre, le fumage, l'addition de conservateurs comme le nitrite de sodium, etc.) permettent

de limiter à la fois l'altération des aliments et la croissance des micro-organismes pathogènes. Les techniques en question sont généralement combinées entre elles pour en améliorer l'efficacité (« technologie des barrières »).

Depuis quelques décennies, le changement des pratiques d'élevage et l'utilisation d'antibiotiques (désormais interdite) comme compléments ajoutés aux aliments des animaux, l'industrialisation, la conservation au froid, l'allongement des circuits de distribution et de commercialisation, l'évolution des produits fournis sur le marché (produits prêts à consommer, etc.) ont modifié les conditions de survie ou de croissance des bactéries dans les aliments et aussi leurs spectres de résistance aux agents antimicrobiens (antibiotiques et certains désinfectants). En outre, des gènes qui circulent au sein des populations microbiennes participent à l'évolution de la pathogénicité des espèces et à l'émergence et la diffusion de nouveaux dangers pour l'homme. Parallèlement, les connaissances scientifiques et technologiques sont en constant progrès, ainsi que les modalités de prévention des risques pour les consommateurs. Enfin les seuils de détection des micro-organismes ne cessent de s'abaisser.

Les consommateurs eux aussi changent, dans les pays comme la France : les populations vieillissent, la proportion d'individus immunodéprimés augmente, et les modes de consommation changent : par exemple augmentation de la restauration hors foyer (environ 15 % des repas), emploi d'aliments industriels très élaborés, engouement pour les produit crus ou peu cuits et les produits exotiques.

Enfin, il convient d'indiquer que la qualité microbiologique de l'eau polluée par les déjections humaines et animales, qui a de tout temps constitué un problème majeur, est toujours préoccupante, non seulement dans les pays en voie de développement souvent situés en zone chaude mais également pour l'ensemble du globe étant donné l'augmentation des échanges internationaux (par exemple, fruits et légumes irrigués avec des eaux polluées).

1 | État des lieux

1.1 Les maladies infectieuses d'origine alimentaire

Selon le rapport de l'Institut national de veille sanitaire publié en 2004 sur la morbidité et la mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France[1] : « plus de 200 maladies infectieuses, bactériennes, virales et parasitaires ou toxiques sont transmises par l'alimentation (Vaillant *et al.*, 2004).

[1] http://www.invs.sante.fr/publications/2004/inf_origine_alimentaire/index.html

Les maladies infectieuses d'origine alimentaire se manifestent le plus souvent par une symptomatologie digestive mais également par des symptômes sévères et parfois mortels tels que la méningo-encéphalite à *Listeria monocytogenes* ou le syndrome hémolytique et urémique (SHU) consécutif à une infection à *Escherichia coli* producteur de shigatoxine (STEC) » (Vernozy-Rozand et Montel, 2005).

Plusieurs raisons rendent difficile une classification rationnelle des maladies infectieuses transmises par les aliments : par exemple, la diversité des agents responsables et des symptomatologies qui en découlent, ou les écarts dans le type et la gravité des symptômes observés en fonction des catégories de populations (les conséquences de l'ingestion d'un aliment contaminé pourront en effet être extrêmement différentes suivant que le consommateur est une personne adulte en bonne santé, un jeune enfant, une personne âgée, une femme enceinte, un malade immunodéprimé). Cependant, si l'on considère l'origine des agents incriminés, on peut adopter la classification suivante :

- maladies infectieuses des animaux transmissibles à l'homme (zoonoses) telles la tuberculose bovine et la brucellose (fièvre de Malte) transmissibles par le lait et les produits laitiers. La tuberculose et la brucellose sont combattues dans nos pays par la prophylaxie sanitaire (par exemple, détection et abattage des animaux infectés) et la vaccination humaine (par exemple, BCG) ;
- maladies dues à des agents dont les hommes, les animaux ou les plantes peuvent être les vecteurs actifs ou passifs, telles la campylobactériose, la shigellose, les maladies provoquées par des vibrionacées, celles provoquées par la flore intestinale « normale » véhiculée par les fèces (« péril fécal »), les viroses, certaines toxicoses notamment celles dues aux phycotoxines. La plupart de ces maladies se manifestent par des diarrhées, des vomissements, parfois de la fièvre et se résolvent la plupart du temps d'elles-mêmes, sans antibiothérapie (par exemple la plupart des salmonelloses, la campylobactériose) (Sutra *et al.*, 1998). Les rares cas entraînant la mort concernent les personnes fragilisées. Des séquelles, nerveuses par exemple, dont la fréquence est heureusement faible, peuvent leur être attribuées : par exemple le syndrome de Guillain-Barré après une campylobactériose. Il existe aussi des maladies qui provoquent une létalité élevée : c'est le cas de la listériose dont l'issue est fatale dans 20 à 30 % des cas. Ces observations incitent à poursuivre la vigilance ;
- maladies pouvant appartenir aux deux catégories ci-dessus à la fois : listériose, salmonellose, etc.

Tout le monde a vu des aliments moisis : on ne les mange pas. Mais il existe des moisissures microscopiques (l'aliment est donc consommé) dont certaines

produisent des toxines. Leur nombre et leur variété sont élevés, mais on ne dispose de méthodes de détection que pour quelques-unes. On se limitera à citer l'aflatoxine et la fumonisine produites sur des graines (blé, mais, riz), l'ochratoxine sur des fruits.

Les virus transmis par les aliments présentent une diversité plus limitée, mais sont néanmoins la cause d'un grand nombre de gastro-entérites, généralement bénignes (par exemple, norovirus) ou d'hépatites (par exemple, VHA). Les produits de la mer sont la source la plus fréquente de ces virus, qui ont aussi des végétaux comme vecteurs.

Enfin, il convient de ne pas oublier les parasites, notamment des genres tels *Cryptosporidium*, Anisakis, *Diphyllobothrium*, *Echinococcus*, *Fasciola*, *Taenia*, *Toxoplasma*, *Trichinella*.

Le tableau 8.2-1 présente une brève description des maladies infectieuses d'origine alimentaire qui sont les plus fréquentes en France.

1.2 Les chaînes de causalité et leurs évolutions

1.2.1 L'agriculture, l'artisanat, l'industrie, le commerce

Les animaux d'élevage et les humains constituent d'immenses réservoirs de micro-organismes pathogènes et non pathogènes (flore sentinelle), qu'ils excrètent et qui, lorsque les systèmes de collecte et d'assainissement des déchets sont inexistants ou imparfaits, contaminent la chaîne alimentaire et peuvent diffuser des gènes de résistance aux antibiotiques. L'excrétion se produit après un simple transit par le tube digestif, ou après multiplication dans l'organisme animal ou humain avec symptômes (maladie apparente) ou sans symptômes (portage sain ou asymptomatique). Puis les fumiers et lisiers concentrent les micro-organismes et peuvent pour certains favoriser leur croissance, et enfin, une fois épandus, peuvent enrichir les sols en micro-organismes indésirables, et ceux-ci, lessivés par la pluie, contaminent les cours d'eau. Ou bien, percolant dans les sols, ils peuvent contaminer les nappes phréatiques. Enfin, les eaux utilisées pour l'irrigation ou l'arrosage peuvent servir de vecteur à des micro-organismes indésirables, transmissibles à l'homme par des légumes ou des fruits. ***On comprend donc l'importance de disposer de systèmes efficaces pour l'épuration des eaux usées.***

L'alimentation animale, et en particulier les matières premières alimentaires, constituent un facteur de risque important. Ainsi la conservation des fourrages

Nom	Symptômes	Morbidité annuelle d'origine alimentaire	Mortalité annuelle d'origine alimentaire
Bactéries			
Salmonella non typhique	Gastro-entérite aiguë avec céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, fièvre	30 598-41 139	92-536
Listeria monocytogenes	Méningite et septicémie chez l'adulte, les enfants et les nouveau-nés, et avortements chez la femme enceinte	304	78
Campylobacter spp.	Diarrhée, douleurs abdominales, vomissements et fièvre ; complications rares : adénites mésentériques, arthrites réactionnelles, séquelles (syndrome de Guillain-Barré, etc.)	12 796-13 322	13-16
Yersinia spp.	Diarrhée fébrile, pseudo-appendicite	655-1 909	4-10
Clostridium perfringens	Diarrhée, avec douleurs abdominales et nausées, sans vomissements ni fièvre	2 790-8 928	2-8
Staphylococcus aureus	Toxine, vomissements importants et douleurs abdominales, souvent accompagnés de diarrhées, habituellement sans fièvre	3 257-10 422	0
Escherichia coli STEC	Diarrhée, colite hémorragique, parfois syndrome hémolytique urémique	373-747	0-1
Clostridium botulinum	Toxine, atteinte bilatérale des nerfs crâniens, paralysie flasque	22	0-1
Toutes bactéries		**51 269-81 927**	**191-652**

Tableau 8.2-1
Principaux dangers microbiens transmissibles par les aliments et risques associés (estimations, d'après InVS, 2004[1]).

Nom	Symptômes	Morbidité annuelle d'origine alimentaire	Mortalité annuelle d'origine alimentaire
Virus			
Hépatite A	Fièvre accompagnée de vomissements, d'un ictère et d'une asthénie	406	2
Norovirus	Vomissements, une diarrhée, des nausées et des crampes abdominales	70 194	n.d.
Tous virus		**70 600**	**2**
Parasites			
Toxoplasma gondii	Asymptomatique, ou fièvre, polyadénopathie, parfois énanthème buccal et éruption maculo-papuleuse et syndrome mononucléosique ; malformations congénitales	51 655	35
Taenia saginata	Troubles digestifs bénins, anorexie, perte de poids, nervosité	64 494	0
Tous parasites		**116 517-116 558**	**36-37**

Tableau 8.2-1
Suite.

par ensilage peut constituer un facteur d'accroissement du risque lorsque l'acidification du fourrage est insuffisante.

L'élevage implique l'utilisation d'antibiotiques pour prévenir ou soigner les pathologies. En outre, des antibiotiques sont utilisés à faible concentration comme additifs aux aliments des animaux afin d'améliorer la croissance de ces derniers (leur usage est déjà limité en Europe et sera interdit dès 2006, mais ils restent autorisés dans d'autres pays). Ces trois catégories d'antibiotiques contribuent à une évolution des résistances bactériennes qui peut avoir des conséquences redoutables pour la santé publique, au même titre que l'utilisation non maîtrisée des antibiotiques par certains médecins. L'exemple des *Salmonella enterica* multirésistantes est l'un des plus connus.

Les matières premières sont transformées ensuite par un nombre variable d'acteurs qui jouent tous un rôle dans la chaîne de causalité. Ainsi les animaux passent par des abattoirs, puis les carcasses sont découpées, et elles peuvent être débitées directement par des bouchers, ou bien la viande peut servir de matière première à la fabrication de multiples produits carnés, de charcuteries ou de salaisons, par des procédés comportant des étapes sensibles où des apports de micro-organismes et/ou leur multiplication sont possibles.

De même que les pratiques d'élevage ou des évolutions technologiques ont des conséquences sur la santé publique, elles peuvent en avoir sur la santé animale. L'exemple qui vient en premier à l'esprit est celui de l'encéphalopathie spongiforme bovine, qui fait l'objet d'un chapitre de cet ouvrage.

Ce qui caractérise actuellement les filières de transformation est la persistance de petites structures (artisans, très petites entreprises et PME) et l'augmentation de la taille des grands groupes dont les marchés ne sont plus seulement nationaux, mais européens ou mondiaux. Moins il y a d'usines, plus les circuits de distribution s'allongent, plus la durée de vie des produits doit aussi être longue. Il est évident que les conséquences sanitaires résultant d'un produit défectueux commercialisé dans toute l'Europe sont visibles : or, la perte d'image de marque pour les grandes entreprises est une réelle préoccupation, aussi mettent-elles en œuvre des politiques d'hygiène efficaces, plus sévères que celles de la plupart des entreprises de plus petite taille.

Dans la distribution aussi cœxistent petites et grandes structures. Ces dernières ont davantage de possibilités d'agir pour combattre les dangers microbiens.

1.2.2 La restauration collective

Dans ce secteur également se côtoient des acteurs de tailles diverses : des cuisines traditionnelles ou des ateliers de réchauffage de plats livrés réfrigérés (liaison froide) ou chauds (liaison chaude) depuis des cuisines centrales où l'on accommode des produits semi-préparés provenant de l'industrie. La surveillance sanitaire de chaque atelier est faite par les services départementaux de santé publique vétérinaire.

1.2.3 Le consommateur

La restauration hors foyer augmente, le consommateur consacre globalement moins de temps à la préparation culinaire et fait davantage appel à des aliments semi-préparés ou prêts à consommer. Bien utilisés, ces produits ont la sécurité que leur assure leur fabricant. Mais tous les consommateurs ne sont pas encore instruits des règles élémentaires d'hygiène relatives à la conservation des aliments, à l'utilisation des réfrigérateurs ménagers, à la lecture des étiquettes, etc.

D'autre part, les institutions qui émettent des messages dans leur direction pour améliorer leur information hésitent entre la simplicité et l'exhaustivité, sans parvenir toujours à trouver le juste milieu. L'exemple suivant illustre cette problématique : il est recommandé aux femmes enceintes de ne pas consommer de fromages au lait cru. Or, si des risques sont liés à certains fromages à pâte molle au lait cru, ils ne le sont pas aux fromages de type gruyère fabriqués avec du lait cru, et ces produits sont injustement stigmatisés. **L'information du consommateur est une discipline à part entière et présente pour notre société un véritable défi.**

1.3 La maîtrise des dangers microbiens

Les acteurs essentiels de la maîtrise des dangers sont les partenaires des filières alimentaires : producteurs, transformateurs, transporteurs, commerçants et consommateurs. Une surveillance étroite est exercée par les autorités compétentes. Leur rôle est exposé ci-dessous.

1.3.1 Les services d'inspection

Les services de répression des fraudes (ministère chargé des Finances) veillent à la loyauté des transactions commerciales, notamment en luttant contre les

tromperies en matière de sécurité, pour tous les services et marchandises. Les services de santé publique vétérinaire (ministère chargé de l'Agriculture) veillent spécifiquement sur les aliments animaux et d'origine animale. Les services des affaires sanitaires et sociales (ministère chargé de la Santé) sont chargés de la surveillance des eaux de boisson.

Les modes d'actions de ces services en matière d'hygiène des aliments évoluent actuellement (voir 1.3.3). Tout en conservant bien évidemment leur pouvoir de sanction, les inspecteurs deviennent moins des prescripteurs que des partenaires de progrès. Pour les viandes, qui impliquaient une présence permanentes des inspecteurs à l'abattoir, il est envisagé d'élargir la mission de ces derniers en y intégrant l'amont, c'est-à-dire en utilisant les informations sur l'état sanitaire des troupeaux, mémorisées dans les registres d'élevage, mis progressivement en place depuis 2000. La transmission par l'éleveur de la fiche sanitaire d'élevage aux services d'inspection est déjà effective dans la filière volaille.

Si l'existence des corps d'inspection fait planer en permanence la menace des sanctions, elle ne suffit pas à garantir l'innocuité des aliments en toute circonstance. En effet les inspecteurs interviennent souvent lorsque les incidents se sont déjà produits. La tendance moderne consiste à mettre en place des systèmes de prévention des dangers et des risques.

1.3.2 La réglementation, avant et après 1979

Avant 1979, la réglementation était encore jeune, et les pouvoirs publics agissaient surtout en réaction à des accidents sanitaires. Une réglementation prescriptive décrivant les bonnes pratiques était publiée progressivement. En 1979, la France a été le premier pays à instaurer des critères microbiologiques « définissant l'acceptabilité d'un produit, d'un lot d'aliments ou d'un procédé, basé sur l'absence, la présence ou le nombre de micro-organismes, et/ou basé sur la quantité de leurs toxines ou métabolites, par unité de masse, de volume, de surface ou par lot ». Bien qu'elle soit appuyée sur des plans d'échantillonnage peu sévères, l'application de ces critères a fait progresser de façon considérable la qualité sanitaire des denrées alimentaires mises sur le marché (par exemple, l'incidence de la listériose en France a été divisée par 4,5 de 1987 à 2001).

La réglementation européenne aussi était prescriptive, et des directives dites « verticales » fixaient les règles d'hygiène filière par filière.

1.3.3 La nouvelle approche de la Commission des Communautés européennes, 1985

Pour assurer la libre circulation des produits industriels au sein du marché intérieur et garantir la sécurité des consommateurs et utilisateurs européens de ces produits, la Commission a décidé de « limiter l'intervention du législateur européen aux règles essentielles de sécurité et d'autre part de laisser aux entreprises le choix des moyens techniques pour les mettre en œuvre dans la fabrication de leurs produits ». Un instrument de cette nouvelle approche est le remplacement progressif des directives verticales par des directives horizontales (comme celle de 1993 relative à l'hygiène des denrées alimentaires) qui à leur tour sont remplacées par des règlements. Ainsi, les règlements (178/2002, 852/2004, 853/2004, 854/2004) qui ont été publiés en 2002 et 2004 se substitueront aux directives verticales et horizontales, et, comme tous les règlements, sont applicables tels quels, sans transcription, dans les 25 pays de l'Union (le 1er janvier 2005 pour le premier d'entre eux, le 1er janvier 2006 pour les autres).

Insistons sur les deux évolutions entraînées par la nouvelle approche :

1. de préférence à l'ancienne approche, qui constate les dégâts et les corrige, **les autorités sanitaires préconisent une démarche préventive**, par exemple, en rendant obligatoire l'application des principes du système HACCP, transposé des États-Unis, c'est-à-dire du système dénommé « Analyse des dangers — points critiques pour leur maîtrise » ;
2. les entreprises ont toujours une obligation de résultats, mais le choix et la responsabilité des moyens leur incombe désormais, le rôle des autorités sanitaires étant seulement de veiller à ce que les résultats soient conformes à la réglementation.

Lors de la préparation d'un texte réglementaire européen, une proposition de commentaires au projet de règlement est préparée par l'administration chef de file (en règle générale la Direction générale de l'alimentation (DGAL, ministère chargé de l'Agriculture) en concertation avec les deux autres administrations concernées, la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF, ministère chargé des Finances) et la Direction générale de la santé (DGS, ministère chargé de la Santé), après avoir éventuellement consulté *intuitu personae* les scientifiques des laboratoires de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), des écoles vétérinaires, de l'Institut national de la recherche agronomique, etc. Le cas échéant, des avis sont demandés à l'Afssa. Les organisations professionnelles concernées par les mesures envisagées, de même que les consommateurs dans certains cas, sont également consultées et informées à toutes les étapes de la procédure.

La proposition de position française est envoyée au Secrétariat général du comité interministériel (SGCI) qui se charge de la validation interministérielle formelle avant transmission à la Commission. De son côté, la Commission (Direction générale Santé et protection des consommateurs, DG Sanco, Bruxelles) procède également à toutes les consultations nécessaires : Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA, Parme), conformément au règlement 178/2002, et les fédérations européennes (agriculteurs, industrie, consommateurs). Deux procédures d'adoption doivent être clairement distinguées. Les textes généraux, de portée stratégique ou politique, sont adoptés selon la procédure dite « de codécision » par le Conseil des ministres (en général ceux chargés de l'Agriculture) qui statue à la majorité qualifiée, et par le Parlement européen. Les textes techniques (modalités de mise en œuvre des précédents) sont adoptés par la Commission, après vote des experts des 25 États membres réunis au sein du comité de réglementation, qui en l'occurrence est le Comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale (CPCASA). C'est le cas du projet de règlement sur les critères microbiologiques.

1.3.4 La mondialisation

La nouvelle réglementation européenne s'inspire fortement des normes publiées par le Comité du *Codex alimentarius* pour l'hygiène des aliments (CCFH)[2]. En effet, depuis la signature de l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (Accord SPS, 1994)[3] de l'Organisation mondiale du commerce, ces normes sont devenues les références internationales sur lesquelles peuvent s'appuyer les arbitres de Genève en cas de conflit. La France participe activement à leur élaboration. La délégation française est composée de la DGAL (sous-direction de la sécurité sanitaire des aliments) et de la DGCCRF. Des observateurs (organismes professionnels) sont également présents. Comme précédemment, des avis peuvent être demandés à l'Afssa. Le SGCI coordonne ce travail avec celui des correspondants aux autres comités du *Codex alimentarius*, et informe officiellement le Conseil des ministres européens. En France, pour des dossiers horizontaux intéressant plusieurs comités du Codex, c'est le SGCI qui assure directement leur suivi. L'Union européenne veille à harmoniser ses positions sur chacun des points de l'ordre du jour du CCFH (il en va de même pour toutes les instances du *Codex alimentarius*), en se fondant sur sa propre réglementation. Sur les sujets de compétence communautaire exclusive, c'est le représentant de la Commission qui s'exprime et vote au nom des États membres de l'Union présents en séance.

[2] http://www.codexalimentarius.net/web/index_en.jsp. *Codex alimentarius*, programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires.

[3] http://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/15-sps.pdf. L'Accord SPS est partie intégrante de l'Accord général sur les tarifs douaniers et le commerce (GATT, 1994).

1.4 Les risques sanitaires

1.4.1 Cas sporadiques et épidémies

Des cas surviennent isolément sans qu'il y ait ou que l'on puisse établir un lien de causalité entre eux (les cas sporadiques) tandis que d'autres peuvent être attribués à une même cause, comme un plat consommé lors d'un banquet, ou la consommation d'aliments provenant d'un même artisan ou d'un même lot industriel. Ils constituent un foyer (sous-entendu épidémique), qu'on dénomme en France toxi-infection alimentaire collective (TIAC). Les informations sont plus facilement obtenues sur les foyers que sur les cas isolés, et il arrive qu'on oublie de parler de ces derniers, moins spectaculaires mais considérablement plus nombreux.

1.4.2 Morbidité et mortalité

En France les toxi-infections alimentaires collectives connues des autorités affectent chaque année de l'ordre de 7 000 personnes et provoquent la mort d'une demi-douzaine d'entre elles[4]. De 1990 à 2000, le nombre annuel de maladies infectieuses d'origine alimentaire, estimé par l'Institut de veille sanitaire, figure dans le tableau 8.2-1 présenté plus haut. La mortalité annuelle des maladies infectieuses d'origine alimentaire en France serait donc de 0,38 à 1,17 par 100 000 habitants ou encore 0,4 à 1,3 décès sur mille, toutes causes confondues.

En Europe, en 1998, l'incidence des maladies infectieuses d'origine alimentaire notifiée par les pays européens était comprise entre 3 et 219 pour 100 000 habitants[5]. Aux États-Unis les estimations de la morbidité publiées en 1999 indiquaient que 28 % de la population était affectée chaque année par une infection d'origine alimentaire, et que la mortalité était 1,8 par 100 000 habitants[6] (Mead *et al.*, 1999).

L'Organisation mondiale de la santé estime à 1,8 millions le nombre de morts provoquées chaque année dans le monde par des diarrhées (28,5 par 100 000 habitants), mais ne peut estimer la proportion de celles qui sont dues à la nourriture ou à l'eau[7].

Au vu des données collectées, la France paraît être l'un des pays où les niveaux de morbidité et surtout de mortalité dues aux maladies infectieuses

[4]http://www.invs.sante.fr/publications/2004/rapport_annuel_2003/index.html.

[5]http://www.bgvv.de/internet.7threport/7threp_fr.htm. WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe. 7th Report 1993-1998.

[6]http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no5/mead.htm.

[7]http://www.who.int/foodsafety/en. Food Safety, World Health Organization.

d'origine alimentaire sont les moins élevés. Toutefois le dispositif de surveillance comporte des lacunes (voir 2.1.4).

1.4.3 La perception, l'opinion face aux faits

Lorsque les maladies infectieuses d'origine alimentaire sont causées par des produits non conformes au moment où ils sont mis sur le marché, le coupable est vite désigné : le fabricant (parfois le distributeur). Lorsqu'elles sont dues à des manipulations fautives lors de leur transport, de leur commercialisation ou de leur préparation par des cuisiniers, en restauration hors foyers comme à la maison, le coupable désigné est souvent le même : le fabricant. Or, en 1998 par exemple, « le non-respect des chaînes du chaud ou du froid, les erreurs dans le processus de préparation, l'existence de facteurs environnementaux de contamination des denrées et la contamination des matières premières constituaient les principaux facteurs favorisants identifiés (des toxi-infections alimentaires collectives) »[8] (Haeghebaert *et al.*, 2001). Ceci montre que l'apprentissage des règles d'hygiène que chacun doit connaître et respecter est insuffisant. **L'Éducation nationale a un rôle à jouer, dans les écoles professionnelles évidemment, mais plus généralement à l'école élémentaire pour l'ensemble de la population.**

Des sociologues ont bien montré que l'homme, du fait de l'obligation de se nourrir, attache un caractère symbolique particulier à ce qu'il ingère et qui devient partie intégrante de lui-même, que le sentiment d'être démuni devant la puissance du fabricant est frustrant, etc. Aussi le citoyen estime inadmissible que des accidents de santé puissent être provoqués par des aliments. Toute tentative de relativisation (« les aliments font moins de morts que la cigarette, la circulation automobile, l'aspirine, etc. ») ou de comparaison avec d'autres pays est vouée à l'échec. **Que le fait de s'alimenter comporte un risque, comme toute activité humaine, est une notion qui ne fait pas encore complètement partie de la culture du citoyen.**

2 Les défis

2.1 L'appréciation (ou évaluation scientifique) des risques microbiologiques

Sous cette dénomination se cache une discipline scientifique en développement rapide qui se donne comme but d'estimer de façon quantitative le risque

[8] http://www.invs.sante.fr/beh/2001/15/index.htm.

défini comme la combinaison de la probabilité de survenance d'une maladie infectieuse d'origine alimentaire et de la gravité des troubles de santé qui en résultent. La connaissance des risques, ou au moins leur estimation devrait être la base sur laquelle les décisions de gestion des risques sont prises par les autorités sanitaires (voir 2.2). De surcroît, l'appréciation des risques est une activité scientifique au service de l'expertise en matière de sécurité sanitaire des aliments, expertise qui en France est confiée à l'Afssa.

Au cours de la dernière décennie, la création des agences nationales de sécurité sanitaire des aliments suivie de celle de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA) a eu pour conséquence de rationaliser quelque peu l'expertise scientifique. Par des avis et une veille scientifique, les agences et l'AESA aideront à répondre aux défis qui se posent aujourd'hui.

Au niveau communautaire européen, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) est en relation avec l'AESA ; cette collaboration se met progressivement en place. L'Afssa participe au forum consultatif, instance de l'AESA qui regroupe les responsables d'organismes travaillant dans ses domaines de compétence. Certains experts de l'Afssa sont membres des groupes scientifiques (panels) de l'AESA.

Par ailleurs l'Afssa a engagé une collaboration avec les agences des autres États membres chargées de l'évaluation scientifique du risque. Une coopération étroite, avec échanges d'agents, est en train de s'opérer avec l'Agence des normes alimentaires (FSA) au Royaume-Uni et est en cours de réflexion avec l'Institut fédéral d'évaluation du risque en Allemagne (BfR).

Les relations de l'Afssa au niveau international relèvent soit de l'expertise « directe », soit de l'appui scientifique et technique aux autorités françaises gestionnaires de risque. Concernant l'expertise « directe », l'Agence dispose de plusieurs laboratoires de référence de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) (par exemple sur la rage), ou de centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (par exemple, laboratoire de Nancy sur la rage). En outre, certains laboratoires de l'Agence ont des mandats de laboratoires communautaires de référence (par exemple, Maisons-Alfort pour le lait). Par ailleurs, les scientifiques de l'Afssa peuvent intervenir en tant qu'experts dans des groupes de travail ou comités de l'Union européenne, de l'OIE, de la FAO ou dans les consultations mixtes FAO/OMS d'experts de l'évaluation des risques microbiologiques (Jemra) sur lesquelles se basent les décisions du *Codex alimentarius*.

Pour sa mission d'appui scientifique et technique auprès des ministères chargés de la sécurité sanitaire des aliments, l'Agence peut apporter son expertise

scientifique qui permettra aux autorités françaises d'adopter leurs positions tant au niveau des instances communautaires que dans les différentes organisations internationales FAO, OMS, OIE, ainsi qu'au *Codex alimentarius*.

2.2 La gestion des risques

Les entrepreneurs du secteur alimentaire ont à réduire la prévalence et la concentration des dangers biologiques (par exemple, bactéries pathogènes), chimiques (substances toxiques) et physiques (corps étrangers) dans les aliments : c'est la « **gestion des dangers** » au moyen de « mesures de maîtrise » (voir 1.3.3).

De par la signature de l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (voir 1.3.4), les autorités sanitaires, dans leur mission de protection de la santé publique, veillent à ce que le « niveau approprié de protection sanitaire »[9] (Alop) de leur pays ne soit pas dépassé du fait de l'importation d'aliments, d'animaux ou de végétaux. Ce niveau doit donc être établi préalablement par chaque pays, de façon à caractériser sa situation sanitaire. L'action des autorités pour maintenir ou améliorer ce niveau s'appelle la « **gestion des risques** ». Les gestionnaires du risque appuient leurs décisions sur les évaluations scientifiques du risque faites par des experts indépendants (voir 2.1).

Connaître l'Alop rend possible de déterminer des « objectifs de sécurité des aliments » (FSO), définis ainsi : « la fréquence et/ou la concentration maximale d'un danger dans un aliment au moment de la consommation qui procure le niveau approprié de protection sanitaire ou y contribue ». Pour passer de l'Alop au FSO, il faut connaître la probabilité de maladie en fonction de la quantité de danger ingérée, c'est-à-dire la relation dose-réponse. À ce jour, peu de relations dose-réponse sont connues, et elles ne le sont qu'avec une forte incertitude (*L. monocytogenes, Salmonella, Escherichia coli* O157:H7). À partir du FSO, les entreprises devraient pouvoir cibler avec précision leurs mesures de maîtrise des dangers.

Le niveau approprié de protection sanitaire est la base de la politique future de sécurité des aliments. Les autorités sanitaires françaises ne l'ont pas encore défini de façon explicite. En outre, les relations dose-réponse, instruments qui permettent de transcrire le niveau de protection sanitaire de la population en objectif de sécurité des aliments, sont insuffisamment connues et demandent un effort de recherche important. En particulier il faudrait clarifier la notion de dose minimale infectieuse et ceci selon quel type de populations (immunocompétentes, immunodéprimées, âges extrêmes, etc.) : existe-t-il un seuil

[9] Les termes suivants sont souvent préférés à approprié : acceptable, admissible, tolérable.

en dessous duquel aucune maladie ne peut apparaître, où bien est-ce une dose en dessous de laquelle l'autorité compétente considère qu'il n'y a pas de problème pour la santé publique ?

2.3 La diversité et l'évolution du monde microbien

Il est de tradition de nommer les micro-organismes par leurs noms de genre et d'espèce. Cette manière de faire peut masquer l'infinie variabilité des génotypes et des phénotypes : ainsi, au sein de l'espèce *Escherichia coli* cœxistent des bactéries dont la virulence peut être inexistante comme d'autres qui provoquent des troubles gravissimes. C'est par exemple le cas des souches productrices de shigatoxines dont certaines ont une létalité de 5 % chez les enfants de moins de 4 ans, et peuvent laisser de graves séquelles rénales et nerveuses.

L'expression « micro-organisme pathogène émergent » désigne plusieurs réalités :

- un transfert de gènes rend un micro-organisme pathogène (par exemple, gènes des shigatoxines transférés à *Escherichia coli*) ;
- une modification technologique entraîne une modification de composition, de température ou de durée de conservation de denrées alimentaires, et le développement d'un micro-organisme pathogène devient possible (par exemple, *Listeria monocytogenes* peut se développer dans des aliments conservés plus longtemps au froid) ;
- une importation de produits alimentaires étrangers s'accompagne de l'introduction de micro-organismes pathogènes (par exemple, importation de fruits tropicaux contaminés par le virus de l'hépatite A) ;
- une évolution des techniques d'analyses rend détectable un micro-organisme jusque-là non identifié ;
- une modification de l'état de santé des populations offre un terrain favorable à un micro-organisme (pathogène opportuniste, par exemple, *Mycobacterium* atypiques chez les populations immunodéprimées).

Si la surveillance des transferts de gène est hors de portée aujourd'hui, celle des technologies des industries alimentaires, des techniques d'analyse et de la santé des populations est possible. **Le rapprochement, par un observatoire, des informations** recueillies d'une part sur ces trois aspects et d'autre part sur la physiologie des micro-organismes pathogènes (par exemple, en utilisant l'intelligence artificielle) **devrait permettre d'anticiper des émergences.**

2.4 La variabilité d'un point à un autre de l'environnement des micro-organismes

Elle est évidente si l'on songe à la diversité des aliments, due tant à celle de leurs matières premières qu'à celle des modes de préparation et de consommation. Il faut penser aussi à la diversité des conditions climatiques, de la composition des sols, etc. C'est là l'explication de différences observées dans l'incidence des maladies infectieuses d'origine alimentaire. Voici deux exemples : les syndromes hémolytiques et urémiques dus à *E. coli* O157:H7, attribuables aux aliments, sont fréquents en Amérique du Nord et le semblent moins en Europe continentale ; le botulisme A est prédominant en Amérique du Nord, tandis que le botulisme B l'est en Europe. **Il est important de reconnaître cette variabilité lors des négociations internationales.**

2.5 La non-équivalence des systèmes d'épidémiosurveillance

Celle-ci est évidente si l'on compare des pays. Il faut penser aussi aux disparités internes aux pays. Ainsi la France dispose d'une des meilleures surveillances des listérioses. En revanche pour les campylobactérioses, les parasitoses ou les viroses transmises par les aliments, la surveillance est loin d'être au même niveau. **Le système français d'épidémiosurveillance n'a donc pas une cohérence satisfaisante et les informations sont incomplètes.**

Recommandations

Éducation et information

Enseigner aux enfants et aux professionnels (sans négliger les immigrés) les règles de base de l'hygiène des aliments est la condition nécessaire pour que les pratiques d'hygiène deviennent automatiques (ou instinctives) et que les consignes et messages transmis par l'administration et les médias soient compris et suivis d'effet.

Cela est difficile parce qu'il faut enseigner simultanément qu'il n'existe pas d'activité sans risque pour la santé publique. Une pédagogie spécifique devrait être mise au point.

Les partenaires de la chaîne alimentaire

Chaque maillon de la chaîne, consommateur inclus, doit jouer son rôle, et, aujourd'hui, chacun fait pour le mieux dans sa sphère. Mais il faut viser une autre approche, la gestion intégrée de la sécurité des aliments (concept incluant la traçabilité), qui devrait combiner deux impératifs :

- chaque acteur devrait fonctionner en connexion avec ses fournisseurs et ses acheteurs ;
- les actions de maîtrise des dangers devraient être décidées en fonction du risque accepté pour le produit fini. Le paradigme « de l'étable à la table » devrait donc être systématiquement inversé.

Les autorités sanitaires

À moins qu'elles ne considèrent la situation actuelle comme satisfaisante, les autorités devraient se prononcer sur le niveau approprié de protection sanitaire sans trop tarder (voir 2.2). Il est important de renforcer la veille sanitaire là où elle est insatisfaisante, ou même absente (par exemple, virus, mycotoxines, parasites). La création d'observatoires des évolutions des conditions conduisant à l'émergence de dangers microbiologiques permettrait d'anticiper certaines crises (voir section 2.3).

La recherche scientifique

Du fait de la manière moderne d'aborder la gestion des risques, la recherche scientifique doit mettre de plus en plus l'accent sur les approches quantitatives. La recherche devrait donc porter particulièrement sur :

- les techniques rapides de dénombrement (et pas seulement de détection), ciblées spécifiquement sur les souches virulentes au sein de populations microbiennes complexes. Les efforts pourraient se concentrer sur les applications des puces à acides nucléiques. Les progrès de l'hygiène, en diminuant la concentration des bactéries dans les aliments, rendront nécessaire le développement des techniques basées sur l'estimation statistique du nombre le plus probable ;
- la détermination des relations dose-réponse établissant la probabilité de maladie en fonction de la quantité de micro-organismes ingérés. La concertation entre médecins, épidémiologistes et microbiologistes des aliments est indispensable ;

– les méthodologies de définition des groupes à risque. En effet, les méthodes actuelles prennent en compte les notions d'âge et de sexe mais pas l'importance et la diversité des situations pathologiques ou des sensibilités physiologiques au sein des populations.

La mycologie (à cause des effets à long terme des mycotoxines), la virologie (on estime que les virus provoquent au moins autant de maladies que les bactéries) et les parasites (les estimations leur imputent plus de morbidité qu'aux bactéries et aux virus réunis) ne devraient plus être des parents pauvres de la microbiologie des aliments.

Références bibliographiques

Bourgeois C., Mescle JF., Zucca J. (1996). *Microbiologie alimentaire. Tome I. Aspect microbiologique de la sécurité et de la qualité des aliments*. Lavoisier Tec&Doc, Paris (France).

Haeghebaert S., Le Querrec F., Vaillant V., Delarocque Astagneau E., Bouvet P. (2001). Les toxi-infections alimentaires collectives en france en 1998. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n°15/2001, 249-253.

Institut de veille sanitaire (2003). Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives depuis 1987 : impact des mesures de contrôle et de prévention. Rapport annuel, Saint-Maurice.

Mead PS., Slutsker L., Dietz V., McCraig LF., Bresee JS., Shapiro C., Griffin PM., Tauxe RV. (1999). Food-Related Illness and Death in the United States. *Emerging Infectious Diseases* **5** (5).

Sutra L., Federighi M., Jouve JL. (1998). *Manuel de bactériologie alimentaire*. Polytechnica, Paris (France).

Vaillant V., de Valk H., Baron E. (2004). *Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France*, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.

Vernozy-Rozand C., Montel MP. (2005). *Escherichia coli 0157 :H7*. Lavoisier Tec & Doc, Paris (France).

Règlements 178/2002, 852/2004, 853/2004, 854/2004.

France	Agence française de sécurité sanitaire des aliments	http://www.afssa.fr
	Institut de veille sanitaire	http://www.invs.sante.fr http://www.invs.sante.fr/publications/2004/inf_origine_alimentaire/
	Service d'information sur les causes de décès	http://sc8.vesinet.inserm.fr :1080/
	Vie publique française	http://www.vie-publique.fr/dossier_polpublic/securite_alimentaire/index.shtml
Europe	Autorité européenne de sécurité des aliments	http://www.efsa.eu.int/index_fr.html
	Eurosurveillance	http://www.eurosurveillance.org
Organisations internationales	*Codex alimentarius*	http://www.codexalimentarius.net/
	Joint FAO/WHO expert meetings on microbiological risk assessment	http://www.fao.org/es/ESN/food/risk_mra_en.stm http://www.who.int/foodsafety/micro/jemra/en/

Tableau 8.2-2
Sites Internet utiles.

SOUS-CHAPITRE 8.3

Maladies infectieuses et bioterrorisme

PATRICE BINDER, ÉRIC HERNANDEZ, HENRI KORN ET JEAN-BAPTISTE MEYNARD

La possibilité d'utilisation à des fins terroristes des agents infectieux ou des toxines pour détruire ou rendre malades des hommes, des animaux ou des plantes, est aujourd'hui une menace qui ne peut être ignorée. Le bioterrorisme cherche à altérer la santé des populations, et l'économie des sociétés qui sont les cibles. Cette menace entretient un climat d'insécurité qui peut dégénérer rapidement en panique : le bioterrorisme est d'abord une « arme de désorganisation massive » avant d'être une « arme de destruction massive ». Au cours de ces dernières années, l'Académie des sciences a consacré plusieurs rapports à cette question : rapport du Comité Science et Défense et conférence organisée en décembre 2001 pour faire le point sur les risques biologiques et les capacité françaises à y faire face (Binder, 2002). Plusieurs études étrangères importantes ont également été effectuées sur ce thème, en Grande-Bretagne par la Royal Society, et surtout aux États-Unis par des institutions académiques et privées. Plus récemment le ministre chargé de la Santé et celui chargé de la Recherche ont commandé une étude sur l'organisation de la lutte contre le bioterrorisme en France au professeur D. Raoult (2003), M. Pierre Lang (2003) a présenté un rapport d'information au Parlement sur le sujet, et, aux États-Unis, M.R. Danzig (2003) a rédigé un mémoire sur cette question. Tous ces travaux sont destinés à alerter l'opinion et les pouvoirs publics, non seulement sur les risques et menaces

actuelles, mais également sur les risques à venir, conséquences négatives de progrès, par ailleurs bénéfiques, en biotechnologie et dans les sciences du vivant. Ces progrès sont aujourd'hui accessibles à tous, grâce notamment, aux vecteurs modernes de l'information. D'où au moins deux risques. Le premier est celui d'une désinformation, le second est de permettre une prolifération non maîtrisée de « recettes » destinées à servir des projets illégitimes et des luttes de pouvoir. Toutes les études précitées insistent sur l'importance de la surveillance des maladies infectieuses, de l'organisation de l'alerte, de la prise en charge de la prévention et des soins, de la formation et de l'information dans la préparation des contre-mesures et des capacités à détenir pour lutter contre le bioterrorisme. Ces préoccupations sont également celles des services et des autorités de tous les États concernés.

Deux aspects du dispositif à mettre en place apparaissent particulièrement critiques ; ce sont : la surveillance épidémiologique, qualifiée de « clé de voûte du dispositif » et les moyens de détection (et de diagnostic) précoces. Ne doivent pas être pour autant oubliées les capacités de prévention-prétraitement et de traitement. À cet égard, des antibiotiques sont aisément disponibles, mais les antiviraux efficaces sont rares et coûteux, les antidotes antitoxines (anticorps et inhibiteurs d'activité) peu efficaces et les vaccins, quand ils existent, sont difficiles à utiliser, d'une part en l'absence de menace caractérisée et, d'autre part, en raison de leurs effets secondaires (variole). Face au bioterrorisme, les vaccins sont donc davantage des auxiliaires de traitement en cas de crise que des moyens de prévention à grande échelle.

Ce chapitre sera volontairement limité au bioterrorisme dont la cible est l'homme. Traiter du bioterrorisme économique visant essentiellement les ressources agroalimentaires nécessiterait des développements dépassant largement le cadre imparti (voir l'article de Thill et Ricci, 2004, consacré au rôle des vétérinaires en biodéfense). Toutefois une étude sur le bioterrorisme impose d'envisager les dispositifs réglementaires et législatifs concernant d'une part la limitation ou la dissuasion des risques et de la prolifération des armes, et, d'autre part, le développement et l'acquisition de capacité pour la conduite des plans d'urgence (tel que le Plan Biotox). Cet aspect sera brièvement évoqué en conclusion.

1 | Perception du bioterrorisme

En 1984, il a fallu plus d'un an pour découvrir l'origine provoquée de l'intoxication alimentaire de 750 habitants de la petite ville de Dalles dans l'Oregon. Des adeptes de la secte Rajneesh avaient contaminé avec des salmonelles les *salad-bars* de la ville, afin de créer un climat d'insécurité propre à peser sur les

résultats des élections locales. Cet épisode, qui entraîna l'hospitalisation d'une quarantaine de personnes, provoqua localement un climat de peur confinant à la panique qui aboutit à des comportements irraisonnés dans la population. Il fallu plus de deux ans pour confirmer l'origine de la contamination.

L'attentat meurtrier perpétré à Tokyo, en 1995, à l'aide du gaz sarin[1] par la secte Aum Shinri Kyo fit 12 morts et 5 500 blessés, dont un grand nombre conserveront des séquelles graves. Au cours des mois qui précédèrent, cette secte avait tenté, à deux reprises d'utiliser des agents biologiques pathogènes. La première fois, en 1990, elle avait disséminé de la toxine botulinique A à proximité du Parlement japonais, puis quelques mois plus tard, du *Bacillus anthracis* (Takahashi, 2004). En 1992, des membres de la secte avaient même tenté de se procurer, lors d'une mission au Zaïre, des souches de virus Ebola (Christopher, 1997).

En 1998, dans une conférence prononcée au Sénat américain, David Franz[2] constatait que le spectre des agents pouvant être utilisés par des terroristes est très étendu. Par exemple, sur les 395 toxines les plus connues, et sur la base de leur toxicité, 17 auraient un intérêt militaire potentiel, 73 pourraient servir à des actes de sabotage en ambiance confinée, et 305 seraient utilisables par des terroristes.

Au début de 2001, des scientifiques australiens décrivaient les conséquences létales inattendues de l'insertion du gène de l'interleukine 4 (IL-4) dans le virus *mousepox* (qui provoque chez les rongeurs une pathologie non mortelle ressemblant à la variole). Selon les auteurs de cette construction, le but poursuivi était de rendre stériles les souris infectées et non de les tuer. Par ailleurs, en juillet 2002, un microbiologiste de l'université de New York décrivait la synthèse *in vitro* de l'ADN d'un poliovirus. Enfin, on sait aujourd'hui que le virus *camelpox*, non pathogène pour l'homme, ne diffère de celui de la variole que par trois gènes. Ces trois exemples soulignent le caractère inquiétant de certaines dérives potentielles qui pourraient résulter de l'usage non contrôlé du génie génétique et biomoléculaire.

Toutefois, si isoler une bactérie du charbon par pression de sélection ou lui introduire un gène de résistance à un antibiotique est aujourd'hui accessible à un stade « artisanal », faire, en revanche, de la biologie moléculaire sur un virus tel que le virus de la variole nécessite des connaissances plus élaborées et une infrastructure plus coûteuse. On entre ici dans la logique du crime organisé.

[1] Gaz sarin : neurotoxique de guerre de la famille des organophosphorés.

[2] *Statement for the Joint Committee on Judiciary and Intelligence.* US Senate, 2nd Session 105th Congress, mars 1998.

En conséquence, aujourd'hui, les risques majeurs restent associées aux agents naturels classiquement décrits, mais la vigilance s'impose face à la généralisation de technologies biologiques pour des applications légitimes. Sont particulièrement concernées les applications médicales (usage thérapeutique de toxines, vecteurs de thérapie génique, nanotechnologies et nouveaux concepts galéniques pour améliorer la pharmacocinétique et la biodisponibilité des médicaments) et agroalimentaires (sélection et amélioration des variétés animales et végétales pour alimentation de masse). Il s'agit en effet, à l'évidence, de technologies duales dont la légitimité ne peut être contestée mais dont on perçoit bien la manière dont elles pourraient contourner toutes les règles du droit international.

Le bioterrorisme fait donc aujourd'hui partie des scénarios possibles d'une nouvelle forme de guerre destinée principalement à déstabiliser les démocraties par la création d'un climat permanent d'insécurité. Il faut avoir bien conscience que ce climat est entretenu par le grand nombre des allégations dont il est parfois difficile d'évaluer le caractère fantaisiste ou non. Dans un article consacré aux risques bioterroristes, J. Tucker (1999) écrit : « les enregistrements historiques (d'actes bioterroristes) comportent en réalité un petit nombre de cas où le but recherché par les criminels était d'infliger des « pertes massives ». Il s'agit le plus souvent « d'actes isolés de portée limitée ou d'allégations non fondées (chantage) ». Toutefois, au nom du principe de précaution, les pays les plus concernés ne peuvent pas se désintéresser de « la diffusion des technologies duales et de l'existence de spécialistes en provenance de l'ex-Union soviétique ou l'Afrique du Sud. . . ». Ce sont là des facteurs de prolifération à ne pas négliger.

Recommandations

Il existe actuellement des instances en charge de l'évaluation des risques et des menaces, et de leur prévention. D'autres sont en charge de l'organisation des secours. Ces instances manquent toutefois de visibilité, car les outils pertinents d'analyse et d'aide à la décision, les outils de préparation à la gestion de crise manquent le plus souvent.

Pour répondre à ces besoins, il faudrait :

- disposer d'une institution dédiée aux études sur le terrorisme NRBC, disposant de bases de données scientifiques sans cesse réactualisées en charge d'effectuer régulièrement des synthèses sur le sujet ;
- encourager les recherches en sciences sociale et en gestion sur les processus décisionnels et de conduite nécessaires face à des crises majeures ;

– développer des méthodes de traçabilité des biens à double usage, des matériels biologiques, ainsi que celles permettant de contrôler les transferts de connaissance et de savoir-faire.

2 Les agents de la menace terroriste

Le Center for Disease Control (CDC) du département de la Santé américain a classifié les agents biologiques potentiellement utilisables pour perpétrer une action terroriste en trois catégories (tableau 8.3-1). La catégorie A comprend les micro-organismes les plus dangereux, car ils peuvent être disséminés facilement ou transmis entre patients par contagion ; ils sont associés à un taux de mortalité élevée et sont susceptibles de provoquer les réactions de panique les plus graves. La catégorie B inclut des micro-organismes et des toxines qui sont, soit à l'origine de maladies de gravité moindre ou moins médiatisées, soit plus complexes à produire ou à disséminer. Enfin, la catégorie C concerne essentiellement les maladies émergentes. Les micro-organismes génétiquement modifiés qui pourraient devenir une menace doivent être considérés comme appartenant à cette dernière catégorie.

L'impact d'une agression terroriste est difficile à évaluer. Selon certaines études, la dissémination d'agents biologiques pourrait entraîner des pertes massives en vies humaines et un nombre de victimes tel que les moyens de secours seraient vite dépassés. Comme le souligne R. Danzig « Le gramme de charbon adressé au sénateur Patrick Leahy contenait 1 milliard de spores de Bacille du charbon (*Bacillus anthracis*). L'inhalation de 8 000 à 10 000 spores est supposée entraîner une issue fatale. Un gramme parfaitement dispersé, avec une efficacité totale est donc censé pouvoir causer le décès de plus de 100 000 personnes. En réalité, tout calcul de cette nature est incertain[3]. Toutefois les approximations suivantes sont vraisemblables : 1 kilogramme de poudre contenant 1 000 millions de spores pourraient infecter 10 000 personnes en tablant sur un rendement de dispersion de 0,1 % ». Le nombre de victimes connues et l'estimation des quantités de spores dispersées sur la ville lors de l'accident de Sverdlovsk en 1979 rendent plausible cette estimation. Des études plus récente sur la dissémination de la variole donnent également des chiffres alarmistes (Meltzer, 2001) mais impossibles à vérifier en pratique.

À coté de ces agents infectieux classiques, il faut accorder une attention particulière aux toxines d'origine microbienne animale ou végétale : ce sont souvent

[3]L'épisode des enveloppes aux États-Unis d'octobre 2001 ne fit « que » 22 victimes (11 cas de charbon cutané et 11 cas de charbon pulmonaire dont 5 décédèrent). En revanche c'est plus de 4 500 fausses alertes qui ont été déclenchées en France.

Classe A
Variola major (variole)
Bacillus anthracis (charbon)
Yersinia pestis (peste)
Virus des fièvres hémorragiques Marburg-Lassa-Ebola
Francisella tularensis (tularémie)
Classe B
Brucella species (brucellose)
Burkholderia mallei et *B. pseudomallei* (morve)
Chlamydia psittacii
Clostridium perfringens toxin
Salmonella, shigella, Escherichia coli
Coxiella burnetii (fièvre Q)
Ricine
Rickettsia prowazekii (typhus) et *R. rickettsii*
Encéphalites virales
Menaces pour la sécurité de l'eau (par exemple l'agent du choléra)
Classe C
Maladies infectieuses émergentes (par exemple, Hantavirus)

Tableau 8.3-1
Liste du Center for Disease Control (CDC) des principaux agents du bioterrorisme.

de remarquables outils de recherche en biologie et certaines ont des applications en thérapeutique dont les indications ne cessent de s'élargir. La toxine botulinique A (Botox), initialement prescrite pour traiter des blépharospasmes et des cas de torticolis récidivant, a aujourd'hui des indications qui sont moins médicales qu'« esthétiques » : l'élimination des rides. La ricine a été expérimentée depuis de nombreuses années dans des systèmes « immunotoxines » pour détruire des cellules cancéreuses. Il n'est pas utopique d'envisager que certaines neurotoxines, par exemple des agonistes ou des antagonistes de récepteurs associés à des canaux ioniques, des phospholipases A2, des inhibiteurs de cholinestérases, mais également des toxines actives sur les facteurs de la coagulation, aient un jour des applications pharmacologiques. Les possibilités de détournement des toxines protéiques, liées à la facilité de leur production après clonage dans des vecteurs appropriés (levure ou baculovirus par exemple) et à la puissance de

leurs effets, ne doivent pas être méconnues et négligées. Un constat équivalent peut être fait vis-à-vis des vecteurs de thérapie génique. C'est pourquoi, il serait important de promouvoir la mise au point, simultanément avec ces applications légitimes, d'inhibiteurs génériques ou spécifiques de ces vecteurs, par exemple des moyens d'inactiver les virus utilisés en thérapie génique, indépendamment des gènes qu'ils sont amenés à transférer.

Recommandations

Les agents d'une éventuelle menace « bioterroriste » appartiennent à des listes bien connues. Il est légitime que les efforts portent d'abord sur les moyens de prévenir et de traiter les maladies dues aux agents jugés les plus « crédibles ». Ne doivent pas être négligés pour autant, les recherches visant à mieux connaître ces agents et le potentiel d'agents nouveaux, issus d'un détournement toujours possible de techniques mises au point à des fins légitimes, en particulier des toxines.

Il convient donc de poursuivre des études en priorité sur :

- les indicateurs prédictifs liés aux agents et à leurs cibles telle la physiopathologie des maladies infectieuses, en particulier celle de la catégorie A du CDC ;
- la génomique comparative, la protéomique et les transcriptomes de ces agents, notamment pour mieux adapter les démarches thérapeutiques et établir des filiations en cas de nécessité ;
- les facteurs environnementaux favorisant l'émergence des maladies infectieuses.

3 La surveillance épidémiologique globale, une approche adaptée à la prévention du bioterrorisme

La précocité de la détermination de l'origine d'une action de dissémination d'un agent biologique est un des facteurs clés de réussite d'un plan d'urgence et de maîtrise des risques. L'efficacité du dispositif d'alerte mis en place repose donc sur des réseaux organisés et fonctionnels tels les réseaux d'« alerte épidémiologique » régulièrement activés au niveau international dès qu'il y a suspicion d'émergence d'une maladie infectieuse.

Seuls des indicateurs non spécifiques, mais pertinents, permettent de répondre au besoin de surveillance efficace et rapide pour faire face à un acte bioterroriste. De tels indicateurs de santé ont été appliqués à la reconnaissance précoce d'épidémies ou pour maîtriser les coûts de la santé. Leur exploitation est facilitée par l'introduction de nouvelles technologies pour améliorer l'extraction des données, leur transmission et leur analyse. Le concept de surveillance syndromique est directement issu de cette approche : elle consiste à recueillir et exploiter en temps réel des données sanitaires individuelles et collectives avant que des diagnostics confirmés ne soient disponibles (Mandl, 2004).

Systèmes de surveillance « syndromique »

Des grands rassemblements internationaux, Coupe du monde de football en France en 1998 et Sommet du G8 au Japon en 2000, ont permis de tester ce concept. Toutefois, c'est après le 11 septembre 2001 que la méthode a connu un essor important.

Ainsi, le CDC d'Atlanta a développé des procédures de surveillance épidémiologique destinées à détecter précocement une épidémie (Buehler, 2004). Elles consistent à recueillir quotidiennement en population des informations sur la présence ou de l'absence de descripteurs reliés à des syndromes prédéfinis. La localisation géographique de ces populations doit être connue avec précision. Après traitement, des indicateurs pertinents d'alerte permettent de déclencher la recherche d'informations complémentaires. Il va de soi que la préservation du caractère confidentiel des enquêtes nécessaires est un facteur essentiel pour obtenir l'adhésion du public à ce dispositif. Le Syndrome Reporting Information System™ (SYRIS) est une approche développée aux États-Unis qui répond à ce besoin[4].

Une des limites actuelles de la méthode vient des applications statistiques destinées à l'analyse des données recueillies en temps réel, par exemple les modèles linéaires généralisés mixtes, utilisés pour la surveillance de la maladie du charbon dans le Massachusetts. Ces applications doivent encore être améliorées.

Toutefois la surveillance syndromique n'est pas exempte de critiques. D'abord, les délais d'investigations complémentaires peuvent contrecarrer la précocité décisionnelle recherchée, avantage principal de l'approche. Par ailleurs, le manque de spécificité et de sensibilité de la méthode reste un facteur limitant : le travail sur les systèmes de surveillance des maladies et symptômes potentiellement liés au bioterrorisme, effectué par une équipe de l'université de

[4] Al Zellicoff, Syndrome Reporting Information System™ (SYRIS), http://syris.arescorporation.com/alpha/

San Francisco, est assez critique à cet égard. Il est donc encore prématuré de proposer ces systèmes comme outils d'aide à la décision en santé publique, y compris dans un cadre dual. Ils complètent les systèmes de surveillance traditionnels, mais ne doivent en aucun cas les remplacer totalement (Bravata, 2004).

Recommandations

La surveillance des maladies liées au bioterrorisme sera d'autant plus efficace et donc crédible, que les méthodes de recueil et d'analyse seront fiables et discriminantes. Cela nécessite :

- d'améliorer les algorithmes décisionnels, intégrant des informations d'ordre épidémiologique, géographique, sociologique. . . Divers scénarios à définir doivent servir à valider ces programmes ;
- de poursuivre les études de modélisation en épidémiologie des maladies infectieuses, en particulier pour les maladies contagieuses ;
- de faire appel aux outils de l'intelligence artificielle dans une perspective de surveillance en temps réel.

4 Les outils de la détection et du diagnostic précoce

La « détection » est destinée à donner l'« alerte » et à contrôler le bien-fondé de celle-ci. Il s'agit donc de surveiller l'environnement et de disposer d'outils et d'architectures pour procéder à des recherches à cet effet. Une étude publiée aux États-Unis en février 2003 par G. Joyce pour la société MITRE (Programme Jason) considère que les technologies et les composants pour une architecture de biodétection seront accessibles dans les cinq prochaines années.

Le diagnostic biologique précoce complète et prolonge le dispositif de détection en s'adressant plus particulièrement à des victimes réelles ou potentielles : il permet le dépistage des premiers cas. Certains laboratoires de biologie contribuent également à l'expertise pour l'identification et la caractérisation des agents. Ce sont des laboratoires référents. Au centre du dispositif d'alerte, le laboratoire référent doit donc disposer de techniques validées pour l'identification des agents « à risque ». Il doit également être en mesure d'adapter les méthodes dont il dispose à la recherche d'agents atypiques ou « exotiques ». Il ne peut assurer ce rôle que dans le cadre de réseaux nationaux, européens et internationaux, seuls capables de couvrir l'étendue du spectre des possibles et d'assurer la fiabilité des processus mis en œuvre.

La démarche analytique aboutissant à la caractérisation taxinomique et phylogénique de l'agent présomptif est rigoureuse et obéit à des règles de bonne pratique allant du prélèvement à la communication et l'archivage des résultats.

Les prélèvements, qui doivent être conditionnés et identifiés de manière à assurer leur traçabilité, sont orientés soit par le renseignement, soit par les signes cliniques observés. Chez l'homme, après exposition ou allégation d'exposition, ils sont bien codifiés. Des échantillons en provenance de l'environnent, y compris de la faune sont indispensables en cas d'allégation d'acte terroriste. Ils servent à la fois à la surveillance des « zones à risque » et au balisage des « zones de danger ».

Les protocoles analytiques réalisés avec ces prélèvements suivent un schéma classique de bonnes pratique allant de l'examen direct à l'état frais et après coloration (des bacilles à Gram positif et à bout carré évoqueront le *B. anthracis*) à des techniques de recherche d'antigènes et de caractérisation de séquences nucléotidiques beaucoup plus spécifiques.

La recherche d'antigènes viraux, bactériens ou de toxines est possible à l'aide de nombreux tests (immunofluorescence, cytométrie de flux, immunotransfusion, Elisa, Elifa. Une nouvelle génération de tests immunochromatographiques sur bandelettes, simples et pratiques, a été développée pour le diagnostic de certains agents bactériens comme la peste ou le charbon et de toxines comme celle du botulisme et la ricine. Ces tests, peu encombrants et de faible coût, n'ont de valeur que s'ils sont positifs.

L'identification de séquences nucléotidiques est à la fois plus sensible et plus spécifique. C'est grâce à l'identification statique et dynamique de ces marqueurs bactériens ou viraux, et également en provenance des cellules de l'hôte infecté, que les innovations les plus spectaculaires sont à prévoir. La réaction de polymérisation en chaîne qualitative (PCR) permet actuellement le diagnostic en 24 heures. Des techniques PCR multiplexes ont été expérimentées sur le terrain. Des protocoles de PCR existent pour les principaux agents du bioterrorisme tels que *B. anthracis* (mise en évidence des plasmides pXO1, pXO2) (Ramisse, 1996), *Y. pestis*, les *Brucella*, *F. tularensis*, les *Burkholderia,* les poxvirus y compris la variole, et les virus de certaines fièvres hémorragiques ou de certaines encéphalites. La recherche d'ARN exige une étape de transcription inverse (RT-PCR). Indispensable pour certains virus, elle s'applique également à la recherche des ARN messagers qui permet de suivre l'expression très précoce des gènes du cycle de réplication. La capture d'hybrides qui consiste à rechercher par immunochimioluminescence des hybrides ADN/ARN est une autre façon d'exploiter la spécificité de reconnaissance de séquences nucléotidiques complémentaires.

Dans un proche avenir, seront disponibles des techniques miniaturisées automatisables et rapides telles que les microsenseurs optiques ou piézo-électriques, les « puces à ADN ». La technologie des « puces à ADN » (ou *microchips*) permet de miniaturiser et d'étendre l'exploitation des techniques d'identification de séquences d'acides nucléiques. Il est en effet possible d'envisager la caractérisation précoce de la réponse cellulaire à une infection. Le temps de réponse de ces puces est bref, quelques dizaines de minutes, au détriment de leur sensibilité qui est pour le moment limitée (par exemple, environ 10^5-10^7 organismes/L pour *Y. pestis* ou *B. anthracis*). Les *cDNA microrrays* devraient conduire à des résultats intéressants comme signatures d'états précliniques. Ainsi des résultats ont été obtenus chez l'animal en réponse à différents agents, dont l'entérotoxine staphylococcique B. Dans le cas d'actes bioterroristes, cette approche pourrait s'avérer utile afin de suivre des sujets « impliqués » et de gérer de manière adaptée les traitements avant l'apparition des premiers symptômes (Stenger, 2002).

Le génotypage est indispensable afin de déterminer l'appartenance clonale et l'origine géographique des souches de micro-organismes suspectes. Cette caractérisation peut donc avoir un intérêt stratégique et juridique. Les méthodes disponibles sont nombreuses (Ribotypie, RFLP, séquençage) mais la détermination de séquences « minisatellites » (variables *tandems repeats* ou VNTR) est actuellement la plus précise. Cette technique est opérationnelle pour le bacille du charbon, la peste et la tularémie (Le Fleche, 2001).

Enfin, les laboratoires référents doivent pouvoir accéder à un souchier sécurisé évolutif afin d'être en mesure de procéder à des comparaisons et mettre au point ou évaluer de nouvelles techniques correspondant à la fois à l'état de l'art et à celui de la menace. Cela exige des structures et des procédures conformément à l'arrêté ministériel du 15 janvier 2004[5].

Recommandations

La détection, le diagnostic précoce, la caractérisation génotypique des micro-organismes sont des champs scientifiques d'investigation prioritaires pour la prise en compte des risques bioterroristes. Il convient donc de développer des plates-formes technologiques pouvant offrir toute la gamme des outils disponibles à cet effet et d'améliorer ces techniques en faisant appel à des filières pluridisciplinaires innovantes.

[5] Arrêté relatif à la mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines.

Il faut donc :

- entretenir des pôles de compétences capable de préparer et de développer des outils susceptibles de détecter et d'identifier les agents majeurs (liste A) à l'aide de méthodes fiables, accessibles et adaptées aux contraintes d'emploi sur le terrain et au diagnostic rapide des pathologies qu'ils entraînent ;
- disposer de laboratoires ayant la maîtrise des techniques de recherche et d'identification d'agents microbiologiques émergents ; ces structures doivent disposer de souchiers accessibles aux laboratoires référents concernés ;
- favoriser les approches multidisciplinaires portant à la fois sur les caractéristiques des agents à identifier, mais également sur les méthodes d'ingénierie et d'analyse du signal ;
- promouvoir les études conduisant au diagnostic des affections en cause, dès les premières réactions de l'organisme à l'agression.

5 | Les approches prophylactiques et thérapeutiques

La prévention et le traitement des maladies déclenchées par les agents de risques biologiques « intentionnels » nécessitent des réserves de produits anti-infectieux et d'antidotes dont les caractéristiques soient compatibles avec la situation de crise : spectre d'activité le plus large possible, conditions de conservation peu exigeantes, longue durée de vie, mode d'administration simple, contre-indications réduites et faible coût. La création de stocks nationaux, voire mutualisés au niveau international a été proposée à plusieurs reprises. Toutefois, cette option économiquement et politiquement séduisante, comporte des contraintes, entre autres de règles de partages des coûts, des savoir-faire et de priorité d'accès, difficiles à négocier. Pour leur part, les États-Unis ont planifiés la création d'un « National Pharmaceutical Stockpile » sous l'égide des CDC (Havlak, 2002). Les besoins prioritaires portent sur les sérums et vaccins, les antibiotiques et les antiviraux. Des antidotes spécifiques permettant de traiter les intoxinations sont souhaitables. Mais les solutions restent encore largement du domaine de la recherche amont.

Les antibiotiques sont actifs contre les infections bactériennes. Certains ont été recommandés par les autorités de santé publique (Afssaps) pour constituer des stocks de précaution en vue de faire face à un acte bioterroriste. Il s'agit de la doxycycline, de fluoroquinolones (Ciprofloxacine®, Ofloxacine®,

Levofloxacine®) et de la rifampicine. Toutefois, la possibilité de l'existence ou de l'émergence de bactéries résistantes ne doit pas être méconnue. *Burkholderia mallei* et surtout *B. pseudomallei* restent les bactéries les plus difficiles à traiter en raison d'une résistance constante, notamment aux aminopénicillines, à la céphalothine, et aux nitrofuranes. Par ailleurs ils répondent mal au traitement par les fluoroquinolones. À part une résistance naturelle à l'association triméthoprime sulfamétoxazole, *B. anthracis* est sensible à de nombreux antibiotiques. Il existe une résistance à la pénicilline G et à l'amoxicilline dans environ 8-10 % des cas. Les céphalosporines de troisième génération ont une mauvaise activité et ne doivent pas être utilisées en thérapeutique (Cavallo, 2002). Des résistances de *Y. pestis* à l'imipénem, à la rifampicine et à la streptomycine ont été décrites. Enfin, *F. tularensis* est naturellement résistante à la rifampicine, et la spectinomycine.

La résistance peut être acquise par mutation ou transfert de gènes, elle peut donc être le fait de manipulations volontaires : « pressions de sélection » ou protocoles plus sophistiqués de génie génétique. Les altérations les mieux connues concernent *B. anthracis,* pour lequel ont été décrites des résistances expérimentalement induites à la doxycycline et aux fluoroquinolones (Brook, 2001) ainsi qu'à la à la rifampicine (Pomerantsev, 1993). L'utilisation des antibiotiques comme parade à une agression bioterroriste impose donc des antibiogrammes de contrôle permettant de vérifier l'absence de résistance naturelle ou induite.

L'éventail des antiviraux disponibles et efficaces est assez réduit. En pratique, si la Ribavirine® est le traitement de choix de certaines fièvres hémorragiques (fièvre de Lassa, Crimée-Congo), elle n'a aucune action sur les infections à Marburg et Ebola. Le Cidofovir® été recommandé pour le traitement de la variole, mais son efficacité n'est pas complètement établie (Bronze 2003).

La connaissance de la pathogénie des maladies virales permet d'identifier les sites moléculaires critiques à cibler par un médicament en prenant principalement en considération ce qui détermine les processus clés de l'infection. L'exemple le plus représentatif est celui de la grippe. La neuraminidase est un enzyme clé des premières étapes de l'infection. Elle est bloquée par des anticorps après vaccination. Toutefois, la variabilité épitopique de l'enzyme rend cette approche aléatoire. La connaissance des mécanismes de liaison de la neuraminidase à sa cible, l'acide sialique, a permis de concevoir des familles de molécules mimant cet acide (le Zanamivir® par exemple). D'autres approches sont en cours d'investigation. Ainsi, l'interférence par RNA est un mécanisme antiviral naturel qui commence à être exploité pour inhiber de manière ciblée l'expression de gènes viraux « *in vivo* » (Downward, 2004).

L'immunoprotection active vis-à-vis des agents du bioterrorisme est une option qui n'est envisageable que pour renforcer une approche thérapeutique ou pour

faire face à un risque d'extension épidémique après un acte délibéré dont l'origine a été identifiée et si le vaccin existe (variole par exemple) (Binder, 2003, Hilleman, 2002). L'association aux vaccins de molécules spécifiques, telles que cytokines ou adjuvants de nouvelle génération, dans le but d'accroître l'immunité locale (Yuki, 2003) et de réduire les délais de réponse, permettra de renforcer et d'orienter la réponse du système immunitaire. Mais les conséquences indirectes de ces pratiques (neuro-endoriniennes par exemple) ne sont pas à négliger.

La prophylaxie passive et la thérapeutique à l'aide d'anticorps humains ou « humanisés » sont des voies prometteuses (Casadeval, 2002). Conceptuellement, cette approche est intéressante du fait de son action immédiate, même si elle est limitée dans le temps. Les anticorps restent ici l'option thérapeutique la plus raisonnable face aux toxines car il n'existe pas d'antidotes spécifiques (que ce soit celles du botulisme, du charbon ou la ricine). La conception d'antidotes des interactions molécules-cibles en utilisant des techniques de chimie combinatoire et de simulation informatique est un domaine qui reste encore très largement au stade de la recherche.

La recherche de principes actifs n'est qu'une des facettes de la satisfaction des besoins en moyens de prévention et de traitement. Pour de raisons de coût et d'innocuité, il est nécessaire de réduire les quantités d'anti-infectieux ou d'antidotes administrés. Par ailleurs, la voie d'administration est un des facteurs clés du succès d'un traitement « de masse ». Aussi, la prise unique de médicament par voie transdermique, aérosol ou orale est à privilégier ; la mise en œuvre de nanoparticules chargées en antibiotiques a démontré son efficacité, par voie orale, dans des cas de salmonellose expérimentale murine.

Recommandations

La mise à disposition de moyens de prévention et de traitement pour faire face aux conséquences d'actes bioterroristes doit être une priorité. La rédaction par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de fiches thérapeutiques ne résout pas toutes les difficultés. La mise au point de nouveaux médicaments (vaccins antivarioliques de seconde et troisième génération, sérums antitoxines botuliniques ou contre la ricine, vaccins à usage thérapeutique contre la maladie du charbon, antiviraux) est également un défi à relever. Elle dépend d'une part de contraintes scientifiques et techniques et, d'autre part, de dispositions réglementaires et éthiques qui imposent, de manière tout à fait compréhensible, des étapes et des contrôles rigoureux engendrant des délais de plusieurs années avant la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Il est donc important :

- de promouvoir sans tarder au niveau national, et si possible européen, des programmes scientifiques de recherche pluriannuels destinés à améliorer les capacités de prévention et de traitement d'affections dues aux agents du bioterrorisme, en particulier ceux de la liste A (priorité 1) ;
- d'améliorer nos capacité de gestion logistique d'une crise, ce qui suppose que soient planifiées et résolues les difficultés de production, de stockage, et de distribution des thérapeutiques nouvelles. En regard des bénéfices attendus à court terme, l'industrie privée est encore hésitante à investir. Des incitations destinées à promouvoir des développements et des investissements ciblés pour permettre d'acquérir les capacités nécessaires soit au niveau national, soit par mutualisation au niveau européen, doivent être sérieusement envisagées (Sundelius, 2004) ;
- de prévoir un dispositif réglementaire adapté, souple et réactif, permettant de lancer et de financer des programmes de développement et d'acquisition de médicaments destinés à être prescrits uniquement en cas d'action terroriste.

Conclusion

La plupart des grands pays industrialisés s'accordent sur la nécessité de disposer de moyens, d'outils et de procédures destinés à réduire leur vulnérabilité face à la menace bioterroriste et à anticiper les risques. Ils s'interrogent sur la meilleure stratégie à adopter afin d'éviter des écueils tels que le caractère réduit des fonds publics disponibles et la difficulté d'intégrer, dans l'ordre des priorités nationales, une menace classée à un niveau très bas dans l'échelle des probabilités.

Les États-Unis ont choisi de consacrer depuis plusieurs années des sommes considérables à leur politique de lutte contre le bioterrorisme à travers notamment l'initiative « Bioshield » (6 milliards de dollars) (Fox, 2003), et ce malgré la dégradation de leur système de santé publique. Des centres de recherche universitaires pour la biodéfense ont été créés (Le Center for Civilian Biodefense Strategies de l'université de Pittsburgh, par exemple[6]) ainsi qu'un « bureau fédéral de supervision » (National Science Advisory Board for Biosecurity) afin de coordonner les recherches et celles des CDC. Enfin, une agence d'État chargée d'harmoniser les actions a été mise en place, le Homeland Security Department.

En Europe, après le 11 septembre, la Commission européenne a pris des initiatives destinées, entre autres, à améliorer les procédures d'alerte et à établir des méthodes de détections standardisées. Le Health Security Commitee (HSC) a

[6] http://www.upmc-biosecurity.org/

agréé, dès décembre 2001, un programme de coopération contre une attaque chimique ou biologique. Malgré les balbutiements de la politique européenne de santé publique, des actions concrètes ont été menées. Ainsi une enquête, en 2001, a montré qu'il existait au moins 18 instituts de santé publique appartenant à 16 pays prêts à se coordonner pour la surveillance épidémiologique. Le projet de Constitution européenne a introduit dans son article 42 une véritable clause de solidarité entre les États membres « pour les victimes d'attaques terroristes ou les désastres déclenchés par l'homme… », une « *Task force on bioterrorism* » a été chargée d'élaborer une politique européenne à cet effet et, en décembre 2003, le Conseil de l'Europe a établi un « European Center for Diseases Prevention and Control » (ECDC) installé en Suède en 2005. Ce centre sera chargé de coordonner les relations avec les États-Unis relatives à son domaine de compétence. Par ailleurs, le « European Agency for the Evaluation of Medicinal Products » (EMEA) a édité un guide d'utilisation, régulièrement mis à jour, des produits médicaux destinés au traitement et à la prévention d'affections pouvant être déclenchées par un acte bioterroriste. Si beaucoup reste à faire en termes de recherche et développement, un appel à proposition préparatoire pour le « renforcement du potentiel de l'industrie européenne en matière de recherche sur la sécurité » a été publié en février 2004. Il comporte une rubrique « protection contre le terrorisme ».

Enfin, en France, les pouvoirs publics, sous l'égide du Secrétariat général à la Défense nationale (SGDN) ont depuis de nombreuses années intégré la menace terroriste dans des plans d'urgence gouvernementaux tel le plan Biotox qui prévoit des dispositions pour la prise en charge et la prévention des risques bioterroristes. De son côté, le ministère de la Défense conduit depuis de nombreuses années des programmes de recherche et de développement destinés à faire face à des agressions chimiques et biologiques. Son rôle de soutien des ministères de l'Intérieur et de la Santé dans la mise en œuvre des plans ci-dessus est précisé dans ce qu'il est convenu d'appeler la « projection intérieure des forces ». La loi sur la sécurité intérieure du 18 mars 2003 et la loi Perben II du 9 mars 2004 renforcent le dispositif législatif de la loi 72-467 du 9 juin 1972 concernant l'interdiction de fabrication et de détention d'armes biologiques. Cette loi avait été prise après l'adoption de la Convention d'interdiction des armes biologiques (CIAB) que la France n'a signé et ratifiée qu'en 1984 en raison de l'absence de mesures de vérification de ce traité.

Sur le plan technique, différentes dispositions législatives visent à contrôler, dans la mesure du possible, d'une part la circulation de souches de microorganismes pathogènes, et, d'autre part, leur utilisation dans des recherches impliquant des organismes génétiquement modifiés[7]. Enfin, le titre premier,

[7] Directive européenne 2001/18 modifiant la directive 90/220 sur laquelle s'appuie la loi 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés (OGM) …

chapitre III du Code de la santé publique est consacré à la gestion des menaces sanitaires graves. Pour améliorer la veille sanitaire, il confie un rôle déterminant à l'Institut de veille sanitaire et aux centres nationaux de référence (CNR). L'encadrement de la manipulation et de la circulation des micro-organismes et des toxines figurera au titre III de ce code. En somme, la France dispose d'un arsenal juridique non négligeable et elle met sur pied un programme de recherche et développement interministériel qui comporte un plan d'action dédié aux recherches consacrées aux principales maladies infectieuses et toxines concernées par le bioterrorisme. Ce programme, encore insuffisant, doit maintenant être financé et coordonné par un comité interministériel ayant pour mission de veiller à la cohérence des actions entreprises par rapport à l'objectif capacitaire clairement affiché. Ces recherches sont par essences duales et ne peuvent donc se concevoir en dehors d'une forte implication civilo-militaire à travers un réseau d'équipes associées.

Références bibliographiques

Binder P., Delolme H. (2002). Dangers, menaces et risques : des leçons du passé vers une posture de défense pour l'avenir. *C R Biol*, **325** : 887-96.

Binder P. *et al.* (2003). Medical management of biological warfare and bioterrorism : place of the immunoprevention and the immunotherapy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, **26** (5-6) : 401-21.

Bravata DM. *et al.* (2004). Systematic review : surveillance systems for early detection of bioterrorism-related diseases. *Ann Intern Med*, **140** : 910-22.

Bronze MS., Greenfield RA. (2003). Therapeutic for diseases due to potential viral agents of bioterrorism. *Curr Opin Invest Drugs*, **4** : 172-8.

Brook I. *et al.* (2001). In vitro resistance of Bacillus anthracis Sterne to doxycycline, macrolides and quinolones. *Int J Antimicrob Agents*, **18** : 559-62.

Buehler JW. *et al.* (2004). Framework for evaluating public health surveillance systems for early detection of outbreaks : recommendations from the CDC Working Group. *MMWR Recomm Rep*, **53** : 1-11.

Casadeval A. (2002). Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defense against biological weapons. *Emerg Infec Dis,* **8** : 833-41.

Cavallo JD. *et al.* (2002). Antibiotic susceptibilities of 96 isolates of Bacillus anthracis isolated in France between 1994 and 2000. *Antimicrob Agents Chemother*, **46** : 2307-9.

Christopher WG. *et al.* (1997). Biological warfare. A historical perspective. *JAMA*, **278** : 412-417.

Danzig R. (2003). *Catastrophic bioterrorism – What is to be done ?* Center for Technology and National Security Policy, 31 pp., Washington DC., 33 pp.

Downward J. (2004). RNA interference. *BM*, **328** : 1245-4.

Fox JL. (2003). US budget/Bioshield initiative emphasizes bioterrorisme countermeasures. *Nature Biotech*, **21** : 216.

Hammamieh R. *et al.* (2003). Genetic variations in peripheral blood mononuclear cells in piglets used as an animal model for staphylococcal enterotoxin exposures. *OMICS. Winter*, **7** : 401-9.

Havlak R. *et al.* (2002). Challenges associated with creating a pharmaceutical stock to respond to a terrorist event. *Clin Microbiol Infect*, **8** : 529-33.

Hilleman MR. (2002). Overview : cause and prevention in biowarfare and bioterrorisme. *Vaccine*, **20** : 3055-67.

Lang P. (2003). *Rapport d'information 1097 sur le bioterrorisme.* Commission de la Défense nationale.

Le Fleche P. *et al.* (2001). A tandem repeats database for bacterial genomes : application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis. BMC Microbiol*, **1** : 2.

Mandl KD. *et al.* (2004). Implementing syndromic surveillance : a practical guide informed by the early experience. *J Am Med Inform Assoc,* **11** : 141-50.

Meltzer MI. *et al.* (2001). Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorism weapon. *Emerg Infect Dis*, **7** : 959-69.

Pomerantsev AP. *et al.* (1993). Characterization of a Rif-R population of *Bacillus anthracis. Antibiot Khimioter.* **38** : 34-8.

Raoult D. (2003). Rapport de mission sur le bioterrorisme, 17 juin 2003 : 374 pp.

Ramisse V. *et al.* (1996). Identification and characterization of *Bacillus anthracis* by multiplex PCR analysis of sequences on plasmids pXO1 and pXO2 and chromosomal DNA. *FEMS Microbiol Lett,* **145** : 9-16.

Stenger DA. *et al.* (2002). Potential applications of DNA microarrays in biodefense-related diagnostics. *Curr Opin Biotechnol,* **13** : 208-12.

Sundelius B., Grönvall J. (2004). Strategic dilemmas of biosecurity in the European Union. *Biosec Bioter : Biodef Strat, Pract, and Sci*, **2** : 17-23.

Takahashi H. *et al.* (2004). Bacillus anthracis incident, Kameido, Tokyo, 1993. *Emerg Infect Dis*, **10** : 117-120.

Thill M., Ricci F. (2004). Bioterrorisme. Justification de l'implication des vétérinaires dans les plans de prévention et de gestion de crise. *Med Arm*, **32** (1) : 57-66.

Tucker JB. (1999). Historical trends related to bioterrorism : an empirical analysis. *Emerg Infect Dis*, **5** : 498-504.

Yuki Y., Kiyono H. (2003). New generation of mucosal adjuvants for the induction of protective immunity. *Rev Med Virol*, **13** : 293-310.

SOUS-CHAPITRE 8.4

Les maladies à prions

SYLVAIN LEHMANN

1 | Généralités sur les prions

1.1 La découverte des prions

Le terme « prion », pour « *proteinaceous infectious particles* », est un néologisme proposé en 1982 par S. Prusiner (Prusiner, 1982) pour désigner l'agent infectieux de nature protéique à l'origine des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST). Ces affections, communément appelées « maladies à prions », sont par de nombreux aspects, uniques et encore énigmatiques, même après avoir consacré trois prix Nobel.

C'est l'étude biochimique d'extraits de cerveau de moutons atteints de tremblante (*scrapie*) pouvant transmettre ces affections qui a conduit S. Prusiner à proposer son hypothèse dite des « prions ». Ces fractions infectieuses semblaient en effet dénuées d'acide nucléique spécifique et comprenaient une protéine majoritaire alors dénommée la protéine du prion (PrP). La PrP peut exister sous deux formes, l'une physiologique, la PrP^{C} (forme cellulaire de la PrP), l'autre pathologique, la PrP^{Sc} (forme *scrapie* de la PrP) présente dans les prions. Sur le plan

biochimique, ces deux formes ont une séquence en acides aminés identique mais diffèrent par leur conformation qui leur confère des propriétés biochimiques différentes. La PrP^{Sc} produite dans les ESST s'accumule principalement dans le système nerveux central (SNC) sous une forme agrégée et résistante aux protéases, une propriété d'ailleurs utilisée pour sa détection à des fins de diagnostic.

L'hypothèse des prions, qui formalise l'existence d'un agent infectieux protéique, a été très controversée initialement car elle allait à l'encontre de l'idée prévalente du rôle d'une particule virale encore inconnue dans l'origine de ces affections. Aux cours des vingt dernières années, de nombreuses découvertes sont venues étayer cette hypothèse qui est maintenant généralement admise par la communauté scientifique. Les ESST restent cependant des maladies dont les mécanismes moléculaires sont encore peu compris et qui, constamment fatales, ne bénéficient pas actuellement de moyens diagnostiques précoces ou de traitements efficaces.

1.2 La situation des maladies à prions chez l'homme

Chez l'homme, les ESST forment un groupe rare d'affections neurodégénératives (prévalence globale 1,5/million habitant/an) qui comprend : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le Kuru, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker et l'insomnie familiale fatale (Collinge, 2001). Ces maladies se caractérisent, sur le plan clinique, par une démence et divers troubles moteurs, et, sur le plan neuropathologique, par une dégénérescence spongiforme du cerveau, associée à une gliose réactionnelle. Ces affections sont le plus souvent de nature sporadique (80-90 % des cas), mais elles peuvent avoir une étiologie infectieuse ou génétique, ce qui les rend uniques dans la nosologie médicale. Les formes génétiques sont héritées de façon autosomique dominante et elles sont toutes liées à des mutations du gène de la PrP. Le cerveau de patients atteints de formes génétiques ou sporadiques s'est lui-même révélé infectieux, faisant ainsi le lien entre PrP mutée et prions. Les formes infectieuses font suite à des contaminations centrales (greffe de dure-mère.) ou plus souvent périphériques, telles que l'historique Kuru lié à un cannibalisme rituel ou la douloureuse contamination d'enfants associée à l'utilisation d'hormones de croissance purifiées à partir de cerveaux de personnes atteintes de MCJ.

Enfin, la dernière forme infectieuse en date est représentée par le variant de la MCJ (vMCJ) qui touche des patients jeunes, contrairement aux formes classiques de MCJ sporadiques, et qui a une répartition géographique se calquant sur celle de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Le vMCJ, identifié en 1996 en Angleterre, est en effet lié, sur les plans épidémiologique et biologique, à l'agent infectieux de l'ESB (Will, 1996). Sa découverte a confirmé le passage possible

de l'ESB à l'homme, ce qui a déclenché une crise majeure avec une défiance du consommateur et un embargo européen sur les produits bovins d'origine britannique, ce fut la première crise de la vache folle. Cette préoccupation pour la santé publique était légitime au vu des millions de personnes ayant été exposées par voie alimentaire à l'agent infectieux. Compte tenu des incertitudes en termes de sensibilité de la population, de dose infectante ou de durée d'incubation, les fourchettes d'estimation du nombre de personnes atteintes, très larges initialement, n'ont pu être précisées qu'avec un suivi épidémiologique associé à des modélisations mathématiques plus affinées. Au 1er août 2005, on comptait un total de 157 cas de vMCJ en Angleterre et 14 cas en France (figure 8.4-1). Tous les patients atteints sont homozygotes pour un polymorphisme de la PrP au codon 129 (M129), tout comme 40 % de la population sans que l'on sache avec certitude si les autres génotypes développeront également la maladie. Les études les plus récentes prédisent qu'il y aura au total de l'ordre de quelques centaines de patients atteints de vMCJ en Grande-Bretagne. L'interprétation de ces données rassurantes doit cependant être nuancée. En effet, d'autres données sont plus inquiétantes. Il s'agit d'abord d'études rétrospectives, réalisées en Grande-Bretagne, qui ont porté sur la détection de la PrP^{sc} sur un échantillon important de biopsies d'amygdales ou d'appendices et qui indiquent que plusieurs milliers de personnes pourraient être en phase d'incubation du vMCJ (Hilton, 2004). Par ailleurs, deux cas de transmission du vMCJ suite à une transfusion sanguine (Llewelyn, 2004, Peden, 2004) ont été observé en Angleterre (dans un cas le receveur était hétérozygote M/V). Ces observations confirment les craintes qui avaient été précédemment exprimées concernant le tropisme lymphoïde du vMCJ. En effet, après 1996, il est apparu rapidement que chez les patients atteints du vMCJ, à la différence de ce qui est observé classiquement avec les formes sporadiques ou génétiques, les organes lymphoïdes périphériques contenaient des taux importants de PrP^{Sc} et d'agent infectieux. Cette caractéristique physiopathologique suggère fortement la présence de prions dans la circulation sanguine et donc un risque transfusionnel.

Par ailleurs, la possibilité que des personnes porteuses d'autres génotypes au codon 129 de la PrP que les homozygotes M/M développent un vMCJ doit être prises en considération. En effet, il n'y a pas d'exemple, dans l'histoire des ESST humaines, pour lequel seuls les sujets M/M aient été infectés et cliniquement malades. Il est donc très possible que les cas homozygote M/M observés jusqu'à présent soient suivis d'autres cas comprenant les sujets hétérozygotes M/V et des homozygotes V/V sans qu'il soit possible, à l'heure actuelle, de prédire le nombre de ces cas supplémentaires. Ainsi, il persiste de grandes incertitudes quant au nombre réel de personnes infectées par des tissus bovins qui sont actuellement dans une phase d'incubation de la maladie ainsi que sur le nombre de personnes qui pourraient avoir été (ou qui seront) contaminées secondairement par le biais de la transfusion sanguine ou de greffe d'organe.

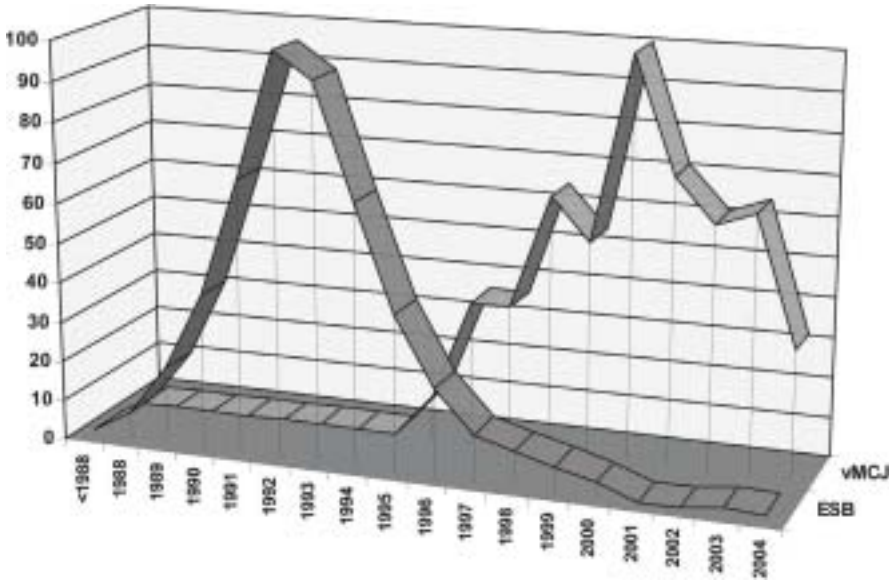

Figure 8.4-1
Le nombre de cas annuels d'ESB en Angleterre (courbe au premier plan) montre un pic en 1992 avec une valeur de 36 682 (correspondant à la valeur d'ordonnée 100). La diminution du nombre de cas d'ESB après 1992 est la conséquence du retrait des farines de l'alimentation des bovins effectué cinq ans auparavant (ce qui correspond environ à la période d'incubation de la maladie chez les bovins). La courbe au second plan représente le nombre de cas de MCJ au niveau mondial. Cette courbe atteint un maximum en 2000 avec 28 cas (correspondant à la valeur d'ordonné 100. Tous les cas de MCJ sont d'un génotype particulier (Met129 homozygote) qui est présent chez 40 % de la population caucasienne. Il est possible que les autres génotypes développent la maladie avec une incubation plus longue et/ou des signes cliniques différents.

1.3 La situation des maladies à prions chez les animaux

Chez les animaux, la principale ESST décrite avant 1986 était la tremblante du mouton et de la chèvre (*scrapie*). Depuis 1986, l'espèce bovine est également touchée, après l'apparition de l'ESB, communément appelée maladie de la « vache folle » (Collinge, 2001). D'abord décrite au Royaume-Uni (figure 8.4-1), elle a été détectée en France dès mars 1991 et dans de nombreux pays (Irlande, Suisse, Portugal, Allemagne, Espagne, Italie, Japon, Canada, États-Unis), suivant en cela les exportations anglaises d'animaux et de farines de viande préparées à partir de tissus, d'organes et d'os de ruminants. Ces farines ont en effet été le vecteur initial de dissémination de l'ESB, et cette souche particulière de prions a également atteint l'homme (vMCJ), les félins et, plus récemment, la chèvre (Eloit, 2005).

L'interdiction des farines animales dans l'alimentation des ruminants (en 1988 en Angleterre et en 1990 en France, avec un renforcement en 1996) a conduit à un déclin très significatif de l'épizootie d'ESB dans ces deux pays (voir figure 8.4-1 pour la Grande-Bretagne). Cependant, un petit nombre de cas a été enregistré après ces interdictions (cas NAIF, pour nés après l'interdiction des farines), très probablement en raison de la contamination de la nourriture des bovins par des farines destinées à d'autres animaux de rente. Pour prévenir le passage dans la chaîne alimentaire humaine de tissus infectés par l'agent de l'ESB, les principaux organes susceptibles de contenir des prions ont été retirés de la consommation (matériaux à risques spécifiés, mesure prise en 1989 en Grande-Bretagne et en 1996 en France). En 1996, cette mesure a été renforcée en Grande-Bretagne par le retrait de la consommation de tous les animaux âgés de plus de 30 mois.

À la fin de l'année 2000, a éclaté la deuxième crise de la vache folle quand il est apparu évident que l'épizootie s'était étendue à l'ensemble de l'Europe. Ce deuxième épisode, fortement médiatisé en France, a provoqué une nouvelle baisse de la consommation de viande bovine. Elle a conduit la Commission européenne à mettre en place un programme de dépistage systématique des bovins âgés de plus de 24 mois (âge porté ultérieurement à 30 mois) à l'abattoir. L'apparition de cas d'ESB hors de l'Europe (Japon 2001, Canada 2003) a jeté ces pays dans des crises comparables à celles survenues en Europe entre 1996 et 2000 et a conduit de nombreux autres pays à adopter des politiques de prévention et de détection de l'ESB.

Par ailleurs, la souche ESB vient d'être identifiée chez la chèvre (Eloit, 2005), montrant que les petits ruminants pourraient représenter un nouveau réservoir pour cet agent. Si les souches classiques de tremblante « non ESB » ne semblent pas dangereuses pour l'homme (pas d'association évidente entre tremblante clinique et MCJ), on ne peut en dire autant de cette nouvelle souche. Ceci est d'autant plus inquiétant que, chez ces animaux, les ESST peuvent se transmettre de façon horizontale et endémique, ce qui a conduit à débuter des programmes de dépistage des ESST chez les petits ruminants (à partir de 2002) afin d'en estimer sa prévalence dans les cheptels. La mise en place de ces tests rapides a permis de mettre en évidence de très nombreux cas de tremblantes « atypiques » (Buschmann, 2004). Ces dernières touchent même des moutons résistants génétiquement aux formes classiques de tremblante (moutons dont la sélection est en cours dans le cheptel) et il est encore trop tôt pour évaluer le risque que représentent ces formes pour la santé animale ou humaine.

Enfin, les programmes de dépistage de l'ESB ont identifié de très rares cas d'ESST bovine qui sont différents de l'ESB (autre souche, cas sporadique ?).

1.4 Conséquences sur la santé publique des maladies à prions et aspect économique

Malgré quelques incertitudes, la perspective d'avoir un très grand nombre de patients atteints par le vMCJ s'éloigne fort heureusement (voir figure 8.4-1). Les préoccupations en termes de santé publique se portent maintenant principalement sur les risques de transmission secondaire des prions, notamment de transmission iatrogène ou sanguine, et sur les risques liés à la persistance de la maladie dans des niches tels que les petits ruminants ou dans des pays n'ayant pas de système de prévention et de dépistage de l'ESB.

Parallèlement, on constate que les risques liés aux prions ont eu un impact très important au niveau des pratiques et de la législation. Ainsi, les crises de l'ESB ont été des éléments majeurs d'évolution de la traçabilité des viandes bovines et, de façon plus générale, ont engendré un intérêt accru pour les risques alimentaires et pour l'application du « principe de précaution ». Ceci est illustré par la mise en place de différentes agences indépendantes telle que l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) en application de la loi du 1er juillet 1998 relative à la veille sanitaire et la surveillance des produits destinés à l'homme. Les avis de cette agence ont grandement influencé la gestion de la crise en France. Ainsi, lorsque la Commission européenne lève le 1er août 1999 l'embargo sur le bœuf britannique, estimant qu'il ne présente plus de danger pour la santé publique, le gouvernement français refuse de faire de même, suivant ainsi un avis de l'Afssa (il faudra attendre le 20 septembre 2002 pour que l'Afssa donne cette fois un avis favorable à la reprise des importations). En dehors de l'alimentation, l'ESB et le vMCJ ont conduit par exemple à modifier différentes recommandations pour la décontamination hospitalière (modification des conditions d'autoclavages), le don du sang (mise à l'écart de personnes ayant séjourné en Angleterre) ou encore les pratiques médicales invasives chez les patients à risque (endoscopie, chirurgie).

Du point de vue économique, le coût initial de l'embargo pour le Royaume-Uni a été estimé à 610 millions d'euros. En fait, toute l'Union européenne a contribué au coût de la crise, la Commission finançant par exemple 70 % du coût de l'abattage des animaux britanniques et inscrivant à son budget de l'année 1997, 873 millions d'écus pour financer les actions d'éradication de la maladie. L'ESB a également provoqué une crise sans précédent dans la filière bovine et dans l'élevage, qui a dû s'adapter à des baisses de la consommation en viande allant transitoirement jusqu'à 20 % à 30 % après les crises de 1996 et de 2000. En France, la filière a été soutenue financièrement, en particulier en 1996, dans le cadre d'un plan gouvernemental d'un montant global de 3 milliards de francs (dont la moitié d'aides européennes). La décision, en France, dès 1996, de stopper l'utilisation des produits d'équarrissage et les saisies

d'abattoirs pour fabriquer les farines animales, puis en 2000, l'interdiction totale des farines dans l'alimentation animale, font partie des mesures ayant des conséquences économiques majeures. Les mesures de prévention de l'ESB dont elles font partie représentent en fait deux tiers du coût global de la lutte contre la maladie (estimé en France à 835 millions d'euros en 2001). Elles comprennent : le retrait des matériels à risque spécifiés (MRS), la transformation de ces MRS et des cadavres et des saisies d'abattoirs en farines qui seront incinérées ou stockées. Il existe également des coûts indirects liés aux conséquences de l'interdiction de l'utilisation des farines (non-valorisation de ces produits) et leur remplacement par des produits d'origine végétale. L'autre partie importante du coût économique de ESB est liée aux mesures de surveillance et d'éradication. Celle-ci comprend principalement les réseaux d'épidémiosurveillances, la traçabilité et le dépistage systématique à l'abattoir, dont le coût s'élevait à 140 millions d'euros en 2001.

Compte tenu de ces éléments qui révèlent en particulier que les farines animales représentent un problème économique et environnemental majeur dans la prise en charge de l'ESB, un rapport commun de l'Académie de médecine et de l'Académie des sciences vise à encourager une réflexion allant dans le sens d'une levée, sous certaines conditions, de la suspension d'utilisation de ces farines pour l'alimentation des animaux non ruminants (Parodi, 2004).

2 État de l'art en recherche

2.1 Caractérisation de l'agent infectieux et de sa transmission

La caractérisation de l'agent infectieux des ESST est, depuis la démonstration de la transmissibilité intra- et inter-espèce de ces maladies, un sujet particulièrement important. En France, l'appellation ATNC (agent transmissible non conventionnel), encore utilisée épisodiquement, illustre bien les incertitudes initiales liées à des propriétés uniques de résistance de l'agent aux radiations ionisantes ou aux méthodes de décontamination plus classiques (chaleur, détergents, solvants organiques.). La théorie du prion, un agent infectieux de nature protéique, est maintenant communément acceptée et est soutenue par la description, chez les levures, de protéines ayant des comportements de type prion (changement transmissible de conformation). Par ailleurs, des fibres amyloïdes infectieuses ont pu être générées à partir de protéines PrP recombinantes (Legname, 2004) ce qui apporterait un argument quasi définitif en faveur de cette théorie si ces résultats venaient à être confirmés par d'autres équipes. Il reste cependant de nombreuses interrogations par exemple concernant la fonction de la PrP^C : quel est son rôle dans la défense contre le stress oxydant et dans la survie neuronale ? Quelle est

la relation exacte entre la PrP et les acides nucléiques ? Quelles molécules interagissent physiologiquement avec la PrP ? De même, des questions persistent à propos des mécanismes moléculaires des prions : quelle est la conformation de la PrP^{Sc} ? Est-elle bien le support moléculaire des souches de prions ? Comment le changement conformationel de la PrP^{C} vers la PrP^{Sc} se déroule-t-il et avec quels cofacteurs ?

La transmissibilité (orale ou par inoculation périphérique ou centrale) qui différencie les ESST des autres amyloïdoses reste également un sujet de questionnement. Comment les prions initient-ils l'infection d'un organisme et se propagent-ils jusqu'au système nerveux central (SNC) pour s'y accumuler ? Les modèles d'études animaux disponibles (souris, hamsters, primates. . .) nous permettent d'avoir une idée très précise quant au déroulement de l'infection. En périphérie, les prions se multiplient au niveau des organes lymphoïdes secondaires, en particulier dans les cellules dendritiques folliculaires (Collinge, 2001). La transmission vers le SNC se fait généralement par des fibres nerveuses sympathiques jusqu'à la moelle épinière puis le cerveau. Une transmission par voie sanguine est également possible par l'intermédiaire de cellules circulantes sans que l'on ait de certitude sur leur identité (cellules dendritiques circulantes ?). Ces études sont essentiellement descriptives et les mécanismes cellulaires de la propagation (de cellules à cellules ?..) restent encore incomplètement identifiés. De même les paramètres qui dictent la sensibilité cellulaire individuelle à la propagation et à la toxicité des prions sont inconnus.

2.2 Diagnostic et thérapeutique des maladies à prions

Le diagnostic de certitude des maladies à prions repose sur l'analyse histopathologique du cerveau mais les tests rapides utilisés en routine sont fondés sur la mise en évidence de la PrP^{Sc} par des techniques immunologiques (immunoréplique, Elisa) en tirant partie de sa résistance à la digestion par des protéases par rapport à la PrPc. La sensibilité de cette détection s'est grandement améliorée suite à la mise en place des programmes de dépistage de l'ESB. Malgré cela, les tentatives de diagnostic basées sur des liquides physiologiques facilement accessibles (urine, sang) restent peu convaincantes. Par ailleurs, le seul marqueur indirect de la maladie d'intérêt disponible à ce jour est la présence de la protéine 14-3-3 dans le liquide céphalo-rachidien (Zerr, 1997), une conséquence de la mort neuronale rapide associée à la MCJ. Un effort de recherche important est en cours pour améliorer la détection préclinique des maladies à prions permettant une thérapie précoce et la prévention d'une transmission secondaire.

Les maladies à prions sont des affections neurodégénératives pour lesquelles il existe des modèles animaux qui reproduisent complètement la physiopathologie des formes humaines (ce qui n'est pas le cas d'autres affections comme les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson). Cependant, malgré de nombreux travaux,

aucune thérapeutique n'est à ce jour validée pour guérir ou ralentir la maladie, une fois les symptômes apparus. Les évaluations récentes de molécules utilisables directement chez l'homme (quinacrine, flupirtine. . .) ont été décevantes. Des essais plus prometteurs d'administration intracérébrale de polysulfate de pentosan sont en cours (Todd, 2005). Mais le plus grand espoir réside dans le développement d'approches immunologiques, pharmacologiques visant à bloquer ou à diminuer la disponibilité de la PrP^{C} qui sert de substrat pour la formation de la PrP^{Sc} (Mallucci, 2003).

En conclusion, malgré les efforts importants déployés, nous ne possédons actuellement ni moyen diagnostique *ante mortem*, ni traitement des maladies à prions, qui sont d'évolution constamment fatale, avec chez l'homme des durées d'évolution de quelques mois à quelques années selon les formes.

2.3 Prions et protéinopathies

Les maladies à prions font partie d'un groupe d'affections associées à l'agrégation de protéines et à la formation d'amyloïdes. Au niveau du SNC, on retrouve également dans ce groupe la maladie d'Alzheimer, liée à l'agrégation du peptide Aβs ou encore la maladie de Parkinson, liée à l'agrégation de l'α-synucléine. Au niveau systémique, on peut citer l'amylose ou le diabète de type II. Toutes ces affections conduisent le plus souvent à la formation d'amyloïdes par oligomérisation et agrégation de fragments protéiques ayant une structure β plissée. Celles qui touchent le SNC (Alzheimer, Parkinson, Huntington, prions. . .) possèdent en particulier des paramètres biophysiques (structures β, oligomères) et physiopathologiques (stress oxydant, atteinte synaptique) assez proches. Ainsi les avancées sur les maladies à prions contribuent, tant sur un plan fondamental qu'appliqué, aux recherches sur les autres maladies neurodégénératives et les amyloïdoses (Aguzzi, 2003).

2.4 Les phénomènes prions comme un nouveau type de contrôle épigénétique

La mise en évidence de protéines ayant un comportement de type « prion » chez la levure a donné une dimension nouvelle et physiologique au concept de transmission d'une information basée sur la conformation des protéines (Tuite, 2003). En effet, plusieurs protéines de levures et de champignons peuvent exister sous deux conformations différentes, l'une étant capable de transmettre sa configuration à l'autre, tout comme la PrP^{Sc} semble le faire pour la PrP^{C}. Des informations de plus en plus pertinentes sur les mécanismes moléculaires de cette conversion entre deux conformations protéiques découlent de ces modèles

dits « analogues » (Tuite, 2003). Il apparaît ainsi que les phénomènes prions font clairement partie des mécanismes épigénétiques de transmission héréditaire d'une information indépendamment du matériel génétique. Dans le cas des levures, ces « prions » ne sont pas associés à une pathologie, ce qui laisse envisager chez les organismes eucaryotes l'existence de protéines autres que la PrP ayant un comportement prion dans le cadre de leur fonction physiologique. D'ores et déjà, le modèle prion a été proposé comme support de la mémoire à long terme (Shorter, 2005) et l'avenir validera peut-être le mécanisme prion comme un élément majeur du contrôle épigénétique.

3 | Situation de la recherche sur les prions en France

3.1 Historique succinct de la recherche sur les prions en France

Avant que les prions ne deviennent un sujet médiatique à impact économique et sociétal majeur, seul un petit nombre de groupes français travaillaient sur la biologie de ces agents. En 1986, l'ESB était décrite et seul un petit nombre de scientifiques s'inquiétait du risque de passage à l'homme de cette affection. Dix ans plus tard, le 20 mars 1996, le gouvernement britannique révélait l'existence d'une nouvelle forme de la MCJ, justement liée à l'ESB, déclenchant ainsi la « première crise de l'ESB ». S'en suivit la même année en France, la création du Comité interministériel d'experts (Comité Dormont) et du Comité de coordination interministériel (CCI) sur les prions, visant à organiser et à financer les recherches dans ce domaine. Ces deux structures sont maintenant dissoutes et il revient au comité d'experts spécialisés ESST de l'Afssa de donner des avis concernant l'ESB, et au GIS « Infections à prions », créé en 2001, de s'occuper du financement des programmes de recherche (http://infodoc.inserm.fr/serveur/Prions.nsf).

De 1996 à 2004, des fonds importants destinés à financer les recherches sur les prions ont été alloués dans le cadre d'appels d'offres lancés par le CCI puis par le GIS prion. De nombreux laboratoires français ont initié des recherches grâce à ces programmes incitatifs. C'est le cas du laboratoire SPI du CEA Saclay, dans son domaine de compétence de production d'anticorps monoclonaux. Ce laboratoire est à l'origine du test de dépistage de l'ESB le plus performant et le plus utilisé à ce jour et il fournit aux laboratoires de recherche français des réactifs essentiels pour la poursuite de leurs travaux. Notons également qu'en 2000, à la suite de la seconde crise de l'ESB, des crédits importants supplémentaires ont été débloqués par le gouvernement français qui ont permis le financement de nouvelles infrastructures (laboratoires protégés et animaleries prions).

En suivant les publications scientifiques dans le domaine des prions, on constate globalement une forte augmentation de leur nombre entre 1989 et

Pays / Période	1995-1996	1997-1998	1999-2000	2001-2002	2003-2004
Allemagne	4,6 %	5,5 %	5,5 %	4,3 %	7,2 %
Espagne	0,4 %	0,8 %	0,7 %	0,9 %	1,8 %
France	4,2 %	5,2 %	7,8 %	7,4 %	7,3 %
Italie	2,0 %	2,3 %	3,0 %	3,4 %	4,3 %
Royaume-Uni	7,0 %	9,4 %	11,9 %	14,0 %	13,8 %
États-Unis	21,6 %	21,1 %	20,3 %	20,1 %	20,5 %
Autres pays ou articles sans indication sur le pays d'origine	60.3 %	55.7 %	50.8 %	49.9 %	45.0 %
Nombre de publications comptabilisées	812	1 049	1 298	1 687	1 821

Note : Le critère utilisé pour la recherche des publications dans la base de données bibliographique « PubMed » est : (prion OR scrapie OR creutzfeldt) NOT creutzfeldt [AU]. Avant 1995, les données de PubMed n'ont pas été utilisées car le champ « Adresse » n'inclut que rarement le pays d'origine du laboratoire.

Tableau 8.4-1
Répartition entre différents pays des publications scientifiques sur les prions.

2004 (357 dans la période 1989-1990 ; 1 821 en 2003-2004). La répartition des publications entre plusieurs pays européens et les États-Unis (tableau 8.4-1) montre une nette augmentation de la contribution des pays européens et en particulier du Royaume-Uni. Ce résultat est logique, compte tenu de la localisation européenne de l'ESB et de la mise en place par les différents gouvernements européens et par la Commission européenne de programmes de financement spécifique. Il faudrait cependant une analyse qui dépasse largement le cadre de ce chapitre pour évaluer la portée exacte de ces programmes incitatifs et en particulier ceux mis en place en France.

3.2 Les politiques de recherche des différentes institutions face aux prions

En marge de la mise en place des structures interministérielles et interorganismes décrite ci-dessus, les institutions de recherche françaises ont réagit face aux prions de façons très différentes.

Notons en premier lieu que les maladies à prions humaines sont, depuis le 19 septembre 1996, des maladies à déclaration obligatoire et sont suivies depuis 1992 par un réseau d'épidémiosurveillance coordonné par l'unité 360 de l'Inserm. Cet institut, intéressé au premier plan par ces affections, a mis en place en 2001 une Action thématique concertée prions avec un budget conséquent, afin de coordonner ses recherches et de compléter pour ses équipes les financements interministériels. Une telle approche n'a néanmoins pas été suivie par le CNRS qui pourtant possède des équipes s'intéressant aux prions dans tous ses domaines de compétence (biophysique, chimie de protéines, modèles analogues, biologie fondamentale, ingénierie. . .). Le CEA de son côté, fort de l'acquis du laboratoire de Dominique Dormont, a fait un effort important, tourné en particulier vers des études sur la transmission des ESST et sur le développement de méthodes diagnostiques et de décontamination.

En ce qui concerne la santé animale, les laboratoires du Cneva, intégrés à l'Afssa lors de sa création, ont dû répondre à des missions capitales comme laboratoires de référence pour le dépistage de l'ESB et pour son suivi épidémiologique. Il est notable que des travaux de recherche de premier ordre sont issus de ces laboratoires. L'Inra, quant à lui, a fourni logiquement un effort important pour les recherches sur les prions par l'intermédiaire de crédits et de postes fléchés vers cette thématique et par le financement d'animaleries ou encore l'organisation de conférences. On remarquera que de nombreux laboratoires de l'Inra dans des domaines divers de recherche sur les prions (biophysique, modèles cellulaires et animaux) ont acquis ces dernières années une renommée internationale.

Sans qu'il n'y ait de programmes clairement affichés sur les prions, des recherches dans le domaine sont également présentes dans beaucoup d'autres structures (Écoles vétérinaires, Institut Pasteur, universités, CHU), parfois en collaboration avec les EPST (UMR, EA). Enfin, les financements mis en place par des laboratoires privés concernent surtout les domaines du diagnostic et de la décontamination qui présentent un intérêt économique important.

3.3 Programmes européens et recherche sur les prions en France

La recherche française, en particulier aux niveaux des EPST, a trouvé dans les programmes cadres européens FP4, FP5 et FP6 une source importante de financement. Différentes équipes de recherches de l'Inserm du CNRS, de l'Inra ou encore du CEA ont été impliquées comme coordinateurs ou partenaires de nombreux programmes permettant le financement de personnels et de

projets de recherche (voir notamment l'inventaire fait par la commission européenne en 2001 http://europa.eu.int/comm/research/quality-of-life/pdf/tse-finalreport.pdf).

Dans le FP6, un réseau d'excellence nommé « Neuroprion », coordonné par le CEA et comprenant 52 partenaires, a été mis en place pour une période de cinq ans à partir de septembre 2003. Ce réseau vise à intégrer la recherche sur les prions au niveau européen en menant des actions concertées dans le domaine de la formation, du partage des connaissances, de la recherche et du développement industriel.

4 Analyse critique et considérations stratégiques

Ce point présente une analyse basée notamment sur les données exposées dans les parties précédentes. Il est notable que les recherches sur les ESST ont été conditionnées et stimulées ces vingt dernières années par deux éléments :

- les interrogations sur la nature et les propriétés uniques de leur agent infectieux ;
- l'apparition de l'ESB avec les risques qui y étaient associés.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ces deux éléments sont toujours d'actualité car il persiste de nombreuses questions sur les risques futurs liés à la transmission des ESST, sur la nature exacte des prions et sur les mécanismes moléculaires de leur propagation. Par ailleurs, les recherches sur les prions ont eu ces dernières années deux champs majeurs d'extension. D'une part, les affections liées au changement de conformation et à l'agrégation des protéines (Alzheimer, Parkinson, amyloses...) dont les ESST sont un exemple particulièrement démonstratif. D'autre part, l'étude des mécanismes de transmission épigénétique basés sur le mécanisme prion qui représente un bouleversement dans la compréhension des phénomènes particuliers de régulation physiologique.

Les programmes incitatifs français (CCI, GIS, ATC...) ont permis le développement de la thématique prion dans de nombreuses équipes qui ne travaillaient pas sur ce sujet auparavant, parfois au détriment d'autres thématiques. La France a ainsi favorisé la diversité plutôt que la concentration des financements sur un petit nombre d'équipes, comme cela semble avoir été plutôt le cas en Angleterre ou en Allemagne. Cette politique peut être payante si les nouveaux groupes s'investissent pleinement et à long terme dans une thématique nouvelle pour eux. En effet, il faut quelques années pour acquérir le savoir et les

outils nouveaux et établir des collaborations fructueuses avec d'autres équipes. Hélas, le tarissement des financements que l'on constate actuellement, et qui va de pair avec la baisse d'intérêt médiatique pour les prions, risque fort de rendre l'investissement français initial peu productif. D'une façon générale, force est de constater justement que les travaux de pointe dans le domaine des prions nécessitent des moyens très importants car les résultats sont souvent validés en biochimie, en biophysique, en biologie cellulaire et sur des modèles cellulaires et/ou animaux. Seuls des grands centres, ou bien d'étroites collaborations entre plusieurs équipes, permettent de réunir toutes ces approches qui nécessitent souvent des laboratoires et animaleries protégés. Compte tenu de ces paramètres, il faut favoriser, aussi bien au niveau français qu'européen, les collaborations entre groupes établis, l'échange d'extraits infectieux issus d'ESST naturelles ou expérimentales et le partage de modèles animaux, notamment de souris transgéniques.

Dans le cadre plus général de la santé publique, les recherches se focalisent sur les risques de contamination sanguine et l'évaluation du risque lié à la présence de l'ESB chez les petits ruminants. Par ailleurs, les études sur les méthodes diagnostiques et de décontamination sont déjà le sujet de recherches importantes, notamment privées. En revanche, dans le domaine thérapeutique, la MCJ n'est pas mieux lotie que les autres maladies rares et orphelines.

En conclusion, et compte tenu de l'analyse globale de la situation présentée dans ce sous-chapitre, il est clair que seule la poursuite des efforts et des financements dans le domaine de la recherche fondamentale permettra de progresser de façon satisfaisante vers la compréhension et le contrôle des prions.

Références bibliographiques

Aguzzi A., Haass C. (2003). Games played by rogue proteins in prion disorders and Alzheimer's disease. *Science*, **302** : 814-8.

Buschmann A. *et al.* (2004). Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J Virol Methods*, **117** : 27-36.

Collinge J. (2001). Prion diseases of humans and animals : their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*, **24** : 519-50.

Eloit M. *et al.* (2005). BSE agent signatures in a goat. *Vet Rec,* **156** : 523-4.

Hilton DA. *et al.* (2004). Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol,* **203** : 733-9.

Legname G. *et al.* (2004). Synthetic mammalian prions. *Science*, **305** : 673-6.

Llewelyn CA. *et al.* (2004). Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*, **363** : 417-21.

Mallucci G. *et al.* (2003). Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science*, **302** : 871-4.

Parodi AL., au nom d'un groupe commun Académie nationale de médecine-Académie des sciences (2004), Sur l'utilisation dans l'alimentation animale de sous-produits provenant d'animaux reconnus propres à la consommation humaine. Would animal by-products obtained from securised animal meat for human consumption be allowed in farmed animal feedings ? Rapport adopté le 16 mars 2004.

Peden AH. *et al.* (2004). Precilinical vCJD after blood transfusion in a PNRP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*, **364** : 527-528.

Prusiner SB. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, **216** : 136-144.

Shorter J., Lindquist S. (2005). Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nat Rev Genet*, **6** : 435-50.

Todd NV. *et al.* (2005). Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect*, **50** : 394-6.

Tuite MF., Cox BS. (2003). Propagation of yeast prions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **4** : 878-90.

Will RG. *et al.* (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, **347** : 921-5.

Zerr I. *et al.* (1997). The 14-3-3 brain protein and transmissible spongiform encephalopathy. *N Engl J Med*, **336** : 874 ; author reply 874-5.

DEUXIÈME PARTIE

La réponse au défi : un effort sans précédent et coordonné de recherche, d'enseignement et d'actions en santé publique

CHAPITRE 9

La recherche fondamentale

SOUS-CHAPITRE **9.1**

Les défis de la microbiologie fondamentale : connaissance du monde microbien, génomique, physiologie-métabolisme, parois

BERNARD DUJON ET SIMON WAIN-HOBSON

Considérations générales

La diversité microbienne est sans aucun doute très supérieure à ce que l'on en connaît. Les séquences de l'ADN nous suggèrent que le nombre d'espèces de micro-organismes serait au moins 100 à 1 000 fois plus grand que celui des espèces actuellement décrites. À titre d'exemple, plus de 200 nouvelles espèces de levures ont été identifiées en 2005 à partir du tube digestif d'une seule espèce d'insectes (Boekhout, 2005), chiffre à comparer aux quelque 700 espèces officiellement répertoriées après plus d'un siècle de recherches traditionnelles.

De très nombreux nouveaux gènes venant de virus, de bactéries ou de parasites n'ont aucun homologue dans les bases de données (Haring *et al.*, 2005). Pour peu que l'on prenne la peine d'analyser l'ADN, un nombre considérable de nouveaux microbes sont trouvés dans des environnements aussi différents que la mer des Sargasses, les sols cultivés ou forestiers, les tunnels miniers ou encore les tours de refroidissement du nord de l'Angleterre (Venter *et al.*, 2004 ; Raoult *et al.*, 2004). Cette explosion de connaissances a été possible grâce aux progrès techniques considérables des deux dernières décades : PCR, automatisation, robotisation, analyse informatique des données. Actuellement, les limites ne sont plus d'ordre technique.

Il est essentiel de pouvoir suivre l'explosion de l'accroissement des connaissances et des ressources génétiques que nous vivons actuellement. Certains diront que la plupart de ces progrès n'étant ni utiles ni dangereux pour l'homme, il y a urgence à s'occuper d'autre chose. Cet argument est fallacieux, tellement le nombre est grand de découvertes essentielles qui ont émergé de recherches obscures. L'exemple de la PCR est illustratif. Pourquoi travailler sur l'ADN polymérase d'un organisme à peu près inconnu et vivant sur les fumeurs des fonds océaniques profonds à des températures de 80 à 90 °C sauf pour le simple fait qu'il existe ? Pourtant, c'est l'utilisation de cette enzyme qui a transformé la PCR en un produit se chiffrant en milliards de dollars (Rabinow, 1996). L'exemple de l'interférence ARN est de même nature. Quelle agence de financement de la recherche subventionnerait aujourd'hui des travaux menant à des résultats incompréhensibles sur la couleur des fleurs du pétunia ou celle des spores de champignons filamenteux ? Et le pauvre public qui, tellement mal informé mais toujours généreux, veut soutenir la recherche biomédicale uniquement. À l'époque, des industries investissaient des efforts considérables sur les ARN antisens, dans leur urgence à vouloir appliquer immédiatement ce que nous croyions comprendre. Pourtant, les découvertes incroyables sur les mécanismes de l'ARN interférence, qui ont impliqué un nématode, des insectes, des plantes sans intérêt agronomique, ouvrent des voies autrement plus prometteuses en médecine ou en agronomie. La découverte de la catalyse par les ARN est encore de même nature ; pourquoi s'intéresser à un inutile protozoaire d'eau douce ou encore la protéine fluorescente des méduses (Prendergast *et al.*, 1978) ?

Beaucoup de nouveaux microbes isolés (ou même seulement identifiés par leur séquence d'ADN) à partir de milieux exotiques, hostiles ou dans des conditions extrêmes, ont évidemment les gènes qui assurent leur survie. Par leur domination du domaine vivant, l'exubérance des habitats occupés, les bactéries et archaebactéries constituent la plus grande source de gènes sur la planète. De tels gènes sont d'un énorme intérêt potentiel pour les processus industriels, ou les processus de détoxification ou de maintien d'environnements propres. Cette profusion de gènes nouveaux doit être comprise comme une ressource de grande valeur, pas comme une complication inutile. Avec peu d'efforts, on a

pu sélectionner des bactéries capables de métaboliser le nylon, pur produit de l'invention humaine (Okada *et al.*, 1983).

Beaucoup de micro-organismes sont capables de récupérer des morceaux d'ADN étranger, donnant ainsi naissance à de nouvelles lignées avec des phénotypes différents. Ce transfert horizontal de gènes est un processus intrinsèque de l'évolution biologique, seule son importance quantitative varie selon les organismes. Chez les bactéries, c'est lui qui, avec l'aide de plasmides et d'éléments génétiques mobiles, est à l'origine de la mobilité des gènes de résistance aux antibiotiques. Aujourd'hui, on sait suivre le mouvement des fragments d'ADN qui transforment une souche d'*Escherichia coli* banale en une véritable menace pour l'homme (souche O157:H7). Il en est de même pour de nombreuses bactéries. Ceci est tellement fréquent que la taille des génomes d'une espèce de bactérie donnée peut varier jusqu'à 20 % ! Parfois cette acquisition d'ADN peut changer la paroi de la bactérie et ainsi altérer son profil immunologique. À l'inverse, un microbe peut perdre de l'ADN et évoluer vers une pathogénicité radicalement différente, le cas de *Mycobacterium leprae* par rapport à *M. tuberculosis* en est un exemple parmi beaucoup d'autres (Cole *et al.*, 2001).

Le séquençage des génomes ouvre ainsi la porte à la découverte d'un nombre énorme de gènes dont les produits sont autant de cibles possibles pour le « *drug-design* ». La même chose est vraie des parasites et des virus. Plus grand est le nombre de cibles, plus les chances de succès sont sérieuses. Avant la génomique, et même très largement jusqu'à maintenant, le choix des cibles était davantage basé sur l'histoire des découvertes que sur un véritable choix raisonné parmi les possibles.

Bien que notre monde soit dominé par les bactéries, les eucaryotes unicellulaires nous ont déjà livré une riche moisson de découvertes ainsi que des pathogènes redoutables. La levure est devenue l'un des outils de base dans la recherche contemporaine. En étudiant les extrémités des chromosomes d'un protozoaire, *Tetrahymena thermophila*, on a décrit pour la première fois les télomères et la télomerase (Blackburn *et al.*, 1978), découverte de toute première importance dans le vieillissement des cellules et le cancer. Certainement on aurait pu la réaliser chez l'homme. Pourtant elle venait d'ailleurs et la recherche a avancé plus vite. Le parasite *Trypanosoma brucei* nous a livré le phénomène de la modification massive d'ARN. Avec sa capacité de changer sa structure antigénique — brillamment organisée et bien plus rapide que le VIH — le *Plasmodium falciparum* continue de nous défier.

La génomique est aussi essentielle pour le suivi en temps réel de l'émergence des nouveaux microbes. La majorité des nouvelles sources d'infection humaine aux cours des vingt-cinq dernières années sont des virus, le VIH étant le plus notoire. De plus en plus de virus sont maintenant identifiés en premier lieu par des

méthodes génétiques. C'était le cas du VHC par exemple (Choo *et al.*, 1989). Le virus du Sras a été complètement séquencé avant même la fin de la courte épidémie ! Au cours des trois dernières années, trois nouveaux virus respiratoires de l'homme ont été identifiés sur la base de nos connaissances de génomique. C'est un progrès considérable étant donné l'urbanisation accélérée qui augmente les chances de transmission des virus respiratoires.

À l'heure actuelle, on s'inquiète beaucoup, à juste titre, de la grippe aviaire. C'est grâce à l'étude des génomes viraux que les réservoirs animaux et les routes de transmission des virus ont été identifiés et suivis. C'est aussi l'étude des génomes qui montre l'incroyable capacité de ces virus à muter ou à échanger des segments d'ARN. À l'opposé, le virus de Chikungunya semble, au moins pour le moment, être une vieille connaissance. Il est possible que l'épidémie, qui sévit en ce moment à la Réunion, reflète davantage une dynamique saisonnière inhabituelle du moustique qu'un nouveau variant du virus.

Le cas du VIH est exemplaire. En dépit d'efforts considérables, il n'y a toujours pas de vaccin. D'une façon générale d'ailleurs, les vaccins « faciles » ont évidemment déjà été produits il y a longtemps. Ceux qui nous restent à découvrir sont les cas « difficiles », comme le sida ou le paludisme. Le consensus, dans la communauté des spécialistes, est que seule la recherche fondamentale permettra de progresser. Ce besoin de recherche fondamentale ne sera jamais suffisamment répété. De nouvelles relations imprévues apparaissent quand les données augmentent. Par exemple, c'est un partenariat inattendu, entre des chimistes organiques travaillant sur des analogues synthétiques de purines et de pyrimidines et des biochimistes, qui a abouti à une méthode ultrasensible de détection du VIH et du VHC.

Avec les technologies génomiques actuelles, la possibilité d'identifier des facteurs génétiques, qui confèrent résistance et sensibilité à divers composés, devient systématique. Le lien entre la drépanocytose et la résistance au paludisme en est le modèle classique. Au cours de la dernière décennie, toute une panoplie de gènes humains qui interfèrent avec les infections par les papillomavirus, le VIH ou le bacille de Koch a été identifiée (Altare *et al.*, 1998 ; Ramoz *et al.*, 2002 ; Samson *et al.*, 1996). Un tel résultat était inaccessible avant la révolution génomique. Il est maintenant incontournable pour tout scientifique ou médecin qui s'occupe de pathogenèse.

Recommandations

1. Actuellement, beaucoup de limitations anciennes ont été levées et des technologies très performantes existent. En revanche, il est impératif que les chercheurs français aient accès, en temps voulu et à l'échelle nécessaire,

aux technologies souvent très sophistiquées qui sont souvent développées ailleurs. Les limitations actuelles sont trop souvent d'ordre financier (technologies coûteuses sans rapport avec les budgets des laboratoires, voire des instituts), mais également de savoir-faire (technologies sophistiquées nécessitant des compétences diverses et inaccessibles à une seule personne pour être utilisées). Les exemples les plus frappants sont le séquençage de l'ADN, les « *microarrays* » d'ADN ou de protéines. Dans le futur proche, on s'oriente vers des séquençages multiparallèles pour la génomique populationnelle, vers des synthèses de génome entiers, etc. Dans le premier cas, la France est présente, mais à une échelle très insuffisante pour pouvoir espérer rester au premier plan des recherches qui se développent dans le monde. Dans le second cas, plus qu'un problème d'échelle, c'est un problème de combinaison des savoir-faire (technique, informatique, statistique et évidemment biologique). **Le soutien et l'accroissement des plates-formes technologiques parfaitement intégrées dans le tissu scientifique et dirigées par des scientifiques extrêmement compétents sont essentiels. Le Génopôle d'Évry est un excellent exemple à développer.**

2. Être capable de faire des synthèses intellectuelles de données par nature essentiellement dispersées : ceci, vu l'histoire, devrait être le point fort de la France. Avec les données génomiques, l'accent se porte très vite sur les réseaux régulationnels et d'interactions, leur robustesse, l'évolution des composants et des structures. Il faut intégrer l'*in silico* avec l'expérimental de façon étroite et quotidienne. Il faut encourager la pensée critique. La faiblesse des universités dans la recherche est ici le véritable problème car ce sont les endroits privilégiés pour cette recherche très fondamentale. **Il faut accroître considérablement les relations entre les organismes et instituts (qui disposent des moyens et des chercheurs) et les universités qui forment la jeunesse. Au lieu de les critiquer, il faut utiliser les spécificités intéressantes du système français pour favoriser la prise de risque intellectuelle qu'il permet.**

3. La synthèse est bien, mais attention : pour les données imprimées « *not made in France* » leurs auteurs auront non seulement la propriété intellectuelle mais aussi la primeur d'analyse. Dans une course mondiale à l'excellence, il serait immodeste de croire que nous avons une vision particulièrement lucide. **L'acquisition des données est capitale.**

4. Veille microbiologique. C'est une nécessité qui doit être soutenue dans la durée. Mais elle doit utiliser toute la panoplie des technologies modernes, tant au niveau expérimental qu'au niveau des données. **Il faut accroître l'intégration de cette activité avec les aspects les plus avancés de la recherche fondamentale. Il faut aussi se donner les moyens de mieux combiner les expertises différentes.**

5. Un ouvrage ancien de microbiologie (Davis *et al.*, 1980) intégrait aussi l'immunologie au même titre que la bactériologie, la virologie et la parasitologie. C'est n'est plus le cas, sans doute à cause du volume des données contemporaines. Bien que ces quelques pages se soient consacrées aux seuls microbes, **il faut œuvrer pour que l'immunologie et la recherche sur les pathogènes se développent ensemble. Elles sont inséparables.**

6. Laisser l'esprit libre, car la microbiologie est tellement variée qu'elle dépasse notre imagination. Sa diversité inouïe est sans égal dans le monde du vivant et promet de belles découvertes. Elles sont à saisir.

Références bibliographiques

Altare F., Durandy A., Lammas D., Emile JF., Lamhamedi S., Le Deist F., Drysdale P., Jouanguy E., Doffinger R., Bernaudin F., Jeppsson O., Gollob JA., Meinl E., Segal AW., Fischer A., Kumararatne D., Casanova JL. (1998). Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science*, **280** : 1432-1435.

Blackburn EH., Gall JG. (1978). A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena. Journal of Molecular Biology,* **120** : 33-35.

Cole ST., Eiglmeier K., Parkhill J., James KD., Thomson NR., Wheeler PR., Honore N., Garnier T., Churcher C., Harris D., Mungall K., Basham D., Brown D., Chillingworth T., Connor R., Davies RM., Devlin K., Duthoy S., Feltwell T., Fraser A., Hamlin N., Holroyd S., Hornsby T., Jagels K., Lacroix C., Maclean J., Moule S., Murphy L., Oliver K., Quail MA., Rajandream MA., Rutherford KM., Rutter S., Seeger K., Simon S., Simmonds M., Skelton J., Squares R., Squares S., Stevens K., Taylor K., Whitehead S., Woodward JR., Barrell BG. (2001). Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, **409** : 1007-1011.

Boekhout T. (2005). Biodiversity : gut feeling for yeasts. *Nature*, **434** : 449-451.

Choo QL., Kuo G., Weiner AJ., Overby LR., Bradley DW., Houghton M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science,* **244** : 359-362.

Davis BD., Dulbecco R., Eisen HN., Ginsberg HS. (1980). *Microbiology.* Harper.

Haring M., Vestergaard G., Rachel R., Chen L., Garrett RA., Prangishvili D. (2005). Virology : independent virus development outside a host. *Nature*, **436** : 1101-1102.

Okada H., Negoro S., Kimura H., Nakamura S. (1983). Evolutionary adaptation of plasmid-encoded enzymes for degrading nylon oligomers. *Nature,* **306** : 203-206.

Prendergast FG., Mann KG. (1978). Chemical and physical properties of aequorin and the green fluorescent protein isolated from *Aequorea forskalea. Biochemistry*, **17** : 3448-3453.

Rabinow P. (1996). *Making PCR : a story of biotechnology.* The University of Chicago Press, Chicago.

Ramoz N., Rueda LA., Bouadjar B., Montoya LS., Orth G., Favre M. (2002). Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nature Genetics,* **32** : 579-581.

Raoult D., Audic S., Robert C., Abergel C., Renesto P., Ogata H., La Scola B., Suzan M., Claverie JM. (2004). The 1.2-megabase genome sequence of Mimivirus. *Science*, **306** : 1344-1350.

Samson M., Libert F., Doranz BJ., Rucker J., Liesnard C., Farber CM., Saragosti S., Lapoumeroulie C., Cognaux J., Forceille C., Muyldermans G., Verhofstede C., Burtonboy G., Georges M., Imai T., Rana S., Yi Y., Smyth RJ., Collman RG., Doms RW., Vassart G., Parmentier M. (1996). Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*, **382** : 722-725.

Venter JC., Remington K., Heidelberg JF., Halpern AL., Rusch D., Eisen JA., Wu D., Paulsen I., Nelson KE., Nelson W., Fouts DE., Levy S., Knap AH., Lomas MW., Nealson K., White O., Peterson J., Hoffman J., Parsons R., Baden-Tillson H., Pfannkoch C., Rogers YH., Smith HO. (2004). Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. *Science*, **304** : 66-74.

SOUS-CHAPITRE 9.2

Les mécanismes moléculaires et cellulaires des infections

MICHEL BRAHIC, PASCALE COSSART ET ROBERT MÉNARD

L'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires des infections est un domaine de la microbiologie et de la parasitologie qui s'est spectaculairement développé ces vingt-cinq dernières années. D'abord descriptive et reposant fortement sur l'observation attentive de processus infectieux dans des modèles animaux reproduisant tant bien que mal l'infection humaine, l'étude des mécanismes des maladies infectieuses a trouvé son second souffle grâce à l'introduction successive de la génétique et de la biologie moléculaire, puis de la biologie cellulaire et de l'immunologie. En est née une science multidisciplinaire souvent maintenant reconnue sous le terme générique de « microbiologie cellulaire ». La dynamique en est cependant telle que ce terme montre d'ores et déjà ses limites ; non tant pour ce qui concerne les progrès d'une analyse subcellulaire dont le degré de résolution s'accroît, en particulier grâce aux progrès spectaculaires des technologies d'imagerie photonique et électronique et des approches biochimiques et structurales permettant une analyse de plus en plus précise des mécanismes d'interaction entre les effecteurs microbiens et leurs cibles cellulaires ; mais plutôt du fait de la tendance naturelle à l'intégration des données d'interaction microbe-cellule dans le schéma plus global de la dynamique de progression des pathogènes bactériens, fongiques, viraux et parasitaires lors du passage des barrières de l'organisme, de l'infection d'organes clés, voire du

corps entier. Cette « microbiologie tissulaire » est, au même titre que la plongée subcellulaire déjà mentionnée, le grand challenge à saisir. Au-delà de l'intérêt purement cognitif de mieux comprendre les mécanismes extraordinairement complexe du dialogue moléculaire établi entre les pathogènes et leur hôte et de l'étonnement procuré par l'observation de la sophistication des mécanismes élaborés sous pression sélective mutuelle par des dizaines de milliers d'années de co-évolution, il est un enjeu de taille, celui de la maîtrise des maladies infectieuses. On attend en effet de ces approches les outils innovants de cette maîtrise, tant en matière de diagnostic que de traitement, de vaccination et d'immunothérapie. Par ailleurs, dans le cadre d'une médecine qui deviendra de plus en plus moléculaire, génétique et prédictive, l'analyse des mécanismes des maladies infectieuses procure une grille de lecture pour la connaissance des bases génétiques de la sensibilité à ces infections.

Il est apparu que les grandes disciplines composant ce que recouvre le terme général de microbiologie ne partageaient pas nécessairement des niveaux et des logiques de développement similaires, leurs points forts et leurs points faibles ne sont pas nécessairement homologues. Pour cette raison, nous avons demandé à trois experts de traiter indépendamment, sous forme de trois sous-chapitres, bactériologie, virologie et parasitologie.

1 | Mécanismes moléculaires des infections bactériennes — *Pascale Cossart*

1.1 État de l'art

L'étude des maladies infectieuses dues aux bactéries pathogènes a plus qu'aucune autre thématique rapidement bénéficié des outils nés de la « biologie moléculaire ». Dès la fin des années 1970, les gènes codant des facteurs de virulence ont commencé à être clonés et analysés en détail. Les mutants correspondants étaient analysés dans des modèles animaux reproduisant plus ou moins fidèlement les maladies humaines. Les bactéries à gram négatif, en particulier les bactéries les plus proches de l'outil des biologistes moléculaires *Escherichia coli* — *Salmonella, Yersinia, Shigella*, ainsi que les *Escherichia coli* pathogènes — ont été disséquées les premières. Puis ce fut le tour de beaucoup d'autres bactéries moins faciles à analyser, des bactéries à gram positif comme *Listeria* et aussi des bactéries à croissance très lente et fastidieuses, comme les mycobactéries, en particulier *Mycobacterium tuberculosis* dont l'intérêt pour un temps en baisse, sans doute à cause des succès de l'antibiothérapie, bien évidemment reprit avec l'arrivée de l'épidémie de sida. Pour ces bactéries, la mise en place d'outils génétiques a parfois pris du temps. De nouvelles bactéries, causes de

maladies infectieuses, ont aussi été découvertes (*Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*) qui, très rapidement après leur découverte, ont aussi fait l'objet d'études moléculaires.

Dès la fin des années 1980, et sans doute grâce à l'aide et l'expérience des spécialistes des toxines bactériennes, les microbiologistes ont commencé à utiliser aussi des cultures cellulaires pour analyser leurs différents mutants et la complémentarité entre la microbiologie et la biologie cellulaire est alors apparue incontournable dans l'étude des bactéries pathogènes. La « microbiologie cellulaire » était née et des développements sans précédents ont abouti à une explosion des connaissances moléculaires et cellulaires des infections bactériennes. Les phénomènes d'adhérence bactérienne, d'invasion cellulaire, la manipulation du cytosquelette par les bactéries, les événements de signalisation intracellulaire au cours de l'infection ont alors fait et font encore l'objet de recherches intenses. Dans tous les modèles analysés, les approches génétiques globales ou ciblées se sont révélées d'une puissance indiscutable. Des concepts généraux sont apparus tels que l'existence d'îlots de gènes de pathogénicité ou l'utilisation de machines moléculaires particulièrement bien adaptées pour une infection efficace, tels que les systèmes de sécrétion/translocation de facteurs de virulence appelés de type III ou de type IV.

Une nouvelle ère commença avec le séquençage complet des génomes bactériens à la fin des années 1990. Ceux-ci apportaient un « arrêt sur image » dans notre appréhension du patrimoine génétique des bactéries pathogènes sans pour autant apporter des réponses directes dans l'élucidation des mécanismes permettant l'établissement et le maintien d'une infection. La génétique réverse a alors démarré dans la plupart des cas de façon désordonnée, et peu systématique, en même temps qu'il apparaissait évident que la connaissance d'un génome bactérien était un point de départ plutôt qu'une arrivée. En effet, les données actuelles montrent que la variabilité génétique au sein d'espèces que l'on croyait homogènes est assez grande, éclairant d'un jour nouveau notre vision de la complexité des nombreux facteurs pouvant contribuer à une infection. La connaissance des génomes a permis aussi de démarrer des études globales d'expression de gènes, donnant accès à des réseaux de régulation difficilement atteignables par les approches classiques utilisées jusqu'alors, basées sur l'utilisation de fusion de gènes par exemple.

L'autre révolution « post-génomique » récente est l'accès à des puces haute densité contenant des milliers de gènes humains ou murins et permettant des analyses d'un type tout à fait nouveau. En effet, la façon dont les cellules sentent et réagissent à l'infection en ajustant leurs programmes de transcription et de traduction est une composante majeure dans notre compréhension des infections. Les voies conduisant par exemple à l'apoptose ou à l'anti-apoptose peuvent être reprogrammées, de même que celles régulant le cycle cellulaire ou les réponses

inflammatoires. Un vaste champ d'investigation s'est ouvert en même temps que naissait un investissement important des microbiologistes dans l'analyse de la réponse immunitaire innée à l'infection. L'identification de composés bactériens clés dans la réponse innée tels que le peptidoglycane est une des avancées majeures de la dernière décennie.

Enfin, les techniques d'imagerie, et en particulier les techniques d'imagerie *in vivo,* ont elles aussi récemment envahi le domaine de l'analyse des infections. Grâce à des sondes flurorescentes que l'on peut coupler à différentes protéines ou autres composés cellulaires et bactériens, les infections peuvent être suivies en temps réel dans les cellules ou *in vivo* chez le petit animal, permettant de comprendre l'effet de certaines mutations des bactéries, de mutations de l'hôte ou l'effet de traitements sur le cours des infections.

1.2 Situation en France : forces et faiblesses

La France est très bien placée, dans le domaine des infections bactériennes, et de grandes avancées sont dues à des groupes français qui ont marqué de leur sceau la microbiologie cellulaire ainsi que la génomique bactérienne et la réponse innée aux infections. Ce « leadership » porte sur des bactéries responsables de maladies variées, qu'elles soient responsables de fléaux pandémiques comme la tuberculose ou responsables de diarrhées en pays tropicaux (*Shigella*), soit qu'il s'agisse des bactéries opportunistes et constituant des modèles d'étude incomparables comme *Listeria monocytogenes*. Les groupes de l'Institut Pasteur ont joué et jouent des rôles de leaders dans ces domaines. D'autres groupes à l'hôpital Necker, à l'institut Pasteur de Lille, et à Marseille sont aussi très productifs.

Le programme de microbiologie lancé par le ministère de la Recherche, il y a quelques années a joué un rôle fédérateur incontestable. Il a permis à la communauté scientifique française intéressée aux maladies infectieuses de se connaître. Ce programme a commencé à fédérer certaines thématiques. Il s'est malheureusement arrêté au moment où une dynamique sans précédent s'était créée dans le domaine de la microbiologie et des maladies infectieuses, un nouveau programme venant récemment de reprendre dans le cadre de la nouvelle Agence nationale pour la recherche (ANR) en microbiologie et immunologie. Il semble néanmoins que les pouvoirs publics ne soient pas suffisamment conscients des efforts immenses à fournir, sur le long terme, pour encourager une recherche de pointe dans ce domaine. Ceci inclut des équipements lourds (pour la microscopie électronique, la cryomicroscopie électronique, éventuellement tomographique, l'imagerie du petit animal et la microscopie multiphotonique, par exemple) et des analyses lourdes (analyse transcriptomique et protéomique) nécessaires à des investigations sérieuses et compétitives. Nos autorités doivent être

conscientes des énormes efforts fournis par d'autres pays (États-Unis, Canada, Allemagne, Royaume-Uni) dans ce domaine.

Trop peu de centres d'excellence, regroupant des groupes s'intéressant tous aux mécanismes moléculaires des maladies infectieuses et travaillant en synergie, existent en France. Par ailleurs, certaines bactéries qui sont pourtant responsables de maladies très importantes — en particulier de maladies nosocomiales — ne sont pas assez étudiées. C'est le cas de bactéries à gram positif et bas GC % telles que les staphylocoques et les streptocoques. Des petits groupes commencent à s'y intéresser.

1.3 Les grands défis et enjeux pour le futur

Où vont les études des mécanismes moléculaires et cellulaires des maladies infectieuses ? Ces études, rappelons-le, sont indispensables à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques, diagnostiques ou vaccinales. Il semble indispensable de :

- **comprendre le rôle de tous les gènes et des séquences intergéniques**. Les années qui viennent verront émerger, pour certaines espèces bactériennes, une connaissance de plus en plus complète des gènes et facteurs bactériens permettant une infection. Ces facteurs seront soit indispensables à l'infection soit non indispensables mais responsables par exemple de traits particuliers que peut prendre une maladie, soit responsables de la persistance de l'infection dans l'hôte infecté, soit responsables du caractère épidémique de certaines infections. Le futur assez proche va voir naître une classification des gènes de virulence qui résultera des données innombrables de la génomique comparative, des études épidémiologiques et des études moléculaires, cellulaires et chez l'animal. L'élucidation du rôle des gènes codant pour des phases de lecture, à l'heure actuelle sans aucun orthologue, sera importante ;

- **identifier les facteurs régulant l'expression des gènes** et en particulier les gènes de virulence. Les études de transcriptome vont permettre de grandes avancées. Des données nouvelles apparaîtront de l'étude du rôle des petits ARN ainsi que du rôle des peptides régulateurs ou autres petites molécules impliquées dans le *quorum sensing* ;

- **mieux connaître les réservoirs ou flores complexes où les bactéries pathogènes persistent et/ou se multiplient** et comprendre leur rôle sur le devenir de l'infection. La connaissance des flores alimentaires, des flores intestinales, buccales ou autres est devenue incontournable. De nombreux métagénomes devront être analysés et la survie et/ou réplication des

agents pathogènes dans ces environnements/communautés devront être analysées ;

– **réaliser des analyses spatiotemporelles des infections**. Tous les outils dérivant des développements constants de la microscopie optique et de la microscopie électronique devront être utilisés pour analyser les infections en temps réel, au niveau cellulaire mais aussi chez l'animal. Il sera important de comprendre les bases moléculaires permettant la traversée de barrières naturelles telles que les barrières intestinales, placentaires, ou hémato-encéphaliques ;

– **améliorer les modèles animaux et utiliser des animaux génétiquement inactivés dans certains gènes pour comprendre le devenir d'une infection ;**

– **analyser la réponse de l'hôte dans chaque cellule et tissu infecté** et comprendre au niveau traductionnel ou transcriptionnel les reprogrammations en cours dans la cellule infectée ;

– **comprendre le rôle de l'immunité innée dans la mise en place de la réponse adaptative**.

Recommandations

– Renforcer les structures permettant le séquençage des génomes et métagénomes bactériens.

– Renforcer les plates-formes d'analyse de puces à ADN.

– Stimuler la création d'animaleries de taille importante.

– Renforcer les plates-formes d'analyse par microscopie en particulier la cryo-électrotomographie.

– Attirer les bio-informaticiens à l'analyse des maladies infectieuses.

– Stimuler la synergie entre immunologistes et microbiologistes.

– Stimuler les rapprochements entre cliniciens, épidémiologistes et microbiologistes.

– Renforcer tous les aspects de la recherche fondamentale sur les bactéries pathogènes.

2 Mécanismes moléculaires des infections virales — *Michel Brahic*

2.1 État de l'art

La place de la virologie en santé publique n'a fait qu'augmenter au cours des dernières années. Depuis l'arrivée de la pandémie de sida, toutes les maladies infectieuses « émergentes » ont été des maladies virales (fièvres hémorragiques, hépatites, Sras, grippe aviaire, encéphalites, etc.). Cette situation est à l'origine d'un nombre de travaux considérable, en particulier dans le domaine du sida. Même si beaucoup reste à faire, le VIH est un des organismes pour lequel nous possédons le plus d'informations, tant sur la biologie moléculaire de la réplication que sur la physiopathologie de la maladie et l'épidémiologie de l'infection.

À cause de la faible taille de leurs génomes et de leur parasitisme intracellulaire obligatoire, les virus ont fait très tôt l'objet d'études de biologie moléculaire et cellulaire. Les connaissances sur la structure et l'assemblage des particules virales ont considérablement progressé au cours des dix à quinze dernières années. La structure tridimensionnelle d'un nombre important de protéines de virions et d'enzymes viraux (polymérases, protéases) a été résolue. La dynamique des changements de conformation, parfois spectaculaires, associés à la fonction de ces protéines a été élucidée dans plusieurs cas. Citons l'étude des changements de conformation des protéines d'enveloppe du virus de la grippe et du VIH consécutifs à l'interaction de ces protéines avec le ou les récepteurs viraux et les mécanismes de fusion des membranes virales et cellulaires qui résultent de ces changements conformationnels. En ce qui concerne la biologie moléculaire de la réplication, le poliovirus et le VIH sont probablement de tous les organismes vivants ceux pour lesquels le niveau de description est le plus détaillé, même s'il est encore incomplet. Par ailleurs, les interactions moléculaires entre virus et cellules hôtes, la façon dont certains virus remodèlent la cellule pour assurer leur réplication ou leur persistance, les signalisations complexes et croisées entre le génome du virus et celui de la cellule, sont les thèmes de recherche d'un grand nombre de laboratoires.

Il est intéressant de noter que les études de pathogenèse, à l'exception probablement de la pathogenèse du sida, ont été moins développées, pendant la même période, que celles concernant la biologie moléculaire et cellulaire. Ceci en raison des difficultés inhérentes à la recherche clinique et aussi en raison de l'absence de bons modèles animaux. Cependant, des résultats importants ont été obtenus concernant l'enchaînement, en aller-retour, des mesures de défense de l'hôte contre le virus (immunité innée et acquise) et des contre-mesures extrêmement sophistiquées mises en œuvre par les virus pour contrer les réponses

immunes de l'hôte. À ce sujet, il faut noter le regain d'intérêt considérable porté aux interférons, découverts par les virologues il y a plus de quarante ans. La puissance du système dans la défense contre les virus est attestée par le fait que pratiquement tous les virus de mammifères étudiés à ce jour ont élaboré des mécanismes anti-interféron. Au cours des dernières années, les études de pathogenèse par des approches « intégrées » se sont bien développées en virologie. La pathogenèse du sida est maintenant abordée en intégrant des données cliniques, des études moléculaires fines portant non seulement sur les cellules du sang périphérique mais aussi sur des cellules isolées d'organes lymphoïdes par microdissection laser et des modèles mathématiques de la dynamique de l'infection et de la réponse immune spécifique.

La virologie est aussi une discipline directement liée au développement de la thérapie génique, puisque la majorité des vecteurs sont des vecteurs viraux. En revanche, les progrès sont relativement lents dans le domaine de la vaccination. Peu de nouveaux vaccins antiviraux ont vu le jour au cours de ces dernières années alors que les besoins sont criants, non seulement contre le sida mais aussi dans le domaine des infections respiratoires de l'enfant (virus respiratoire syncytial) ou des diarrhées virales.

Pour terminer ce survol des réalisations des dernières années, rappelons que l'étude d'infections virales expérimentales de la souris a permis des découvertes fondamentales en infectiologie, telles, par exemple, que la restriction des réponses immunes par les molécules du CMH.

2.2 Situation en France : forces et faiblesses

La situation en France est extrêmement variable selon les systèmes viraux considérés. La virologie des plantes jouit d'une excellente réputation internationale. Compte tenu du thème de ce rapport, nous nous restreindrons cependant à la virologie des mammifères, en particulier de l'homme.

Les virus des mammifères appartiennent à un nombre important de familles très différentes les unes des autres. Même s'il est impossible de tout couvrir, il est indispensable d'avoir dans notre pays une recherche en virologie qui soit relativement diversifiée tout en étant bien sûr de qualité. Or, ce n'est pas le cas. Parmi les familles de virus très sous-représentées, on peut citer les herpès virus qui sont cependant responsables d'un nombre important de maladies humaines et animales très variées. La réorientation de plusieurs laboratoires vers le VIH dans les années 1980 a contribué à restreindre l'éventail des virus étudiés. Plus récemment, la création du GIS Prions a, elle aussi, entraîné des changements

d'orientation dans plusieurs laboratoires. Les conséquences de ces appauvrissements ont des répercussions au niveau académique, mais aussi au niveau pratique. Même s'il est tout à fait justifié de mobiliser les énergies sur un problème majeur comme le sida, il faut être conscient des conséquences à long terme. Par exemple, la création du GIS Prions pour répondre à l'épidémie d'encéphalite spongiforme bovine a amené l'Inra à fermer un excellent laboratoire qui était le seul en France à travailler sur les coronavirus. Quelques années plus tard, l'épidémie de Sras a fait déplorer que le pays n'ait pas de compétences dans le domaine. Les priorités données à une recherche très sectorisée peuvent avoir d'autres effets pervers, en particulier quand elles sont éphémères. La création du GIS Prions a amené plusieurs laboratoires à investir massivement, y compris par la construction de grands équipements de sécurité biologique, dans ce domaine fascinant. L'arrêt du GIS en 2005, justifié par le fait que l'épidémie d'encéphalopathie bovine était contrôlée en Europe et que l'incidence du variant de la maladie de Creutzfelt-Jakob chez l'homme avait été probablement surévaluée, aboutit à un gaspillage extrêmement regrettable.

La virologie en France présente plusieurs points positifs. Tout d'abord la virologie médicale concernant le sida est excellente. Elle est considérée par les experts comme une des meilleures au monde. Ensuite, les études structurales des protéines virales se sont considérablement développées au cours des dernières années. Des centres forts existent maintenant à Gif-sur-Yvette, Grenoble et Marseille. Des pôles de virologie regroupant plusieurs laboratoires travaillant sur des virus différents et avec des approches complémentaires existent, en particulier à l'Institut Pasteur et à Lyon. D'autres centres se constituent, par exemple à Marseille.

2.3 Les grands défis et enjeux pour le futur

Un enjeu majeur concerne le diagnostic des infections virales de l'homme et de l'animal. Les méthodes classiques sont soit rétrospectives (sérologie), soit dépendantes de techniques lourdes, lentes et à faible rendement (cultures) ou encore à spécificité trop étroite pour pouvoir faire face à une situation nouvelle (diagnostic moléculaire dérivé de la PCR). Les infectiologues sont unanimes à réclamer la mise au point de méthodes fiables et rapides, en particulier dans certains domaines comme la neurologie. Il est à noter que des efforts importants sont faits dans ce sens aux États-Unis, entre autres en liaison avec la surveillance des maladies infectieuses « émergentes » et avec le bioterrorisme.

Le second enjeu concerne l'étude de la pathogénie des infections virales. La pathogénie est un domaine immense qui va des interactions moléculaires au sein de la cellule infectée *in vivo* à l'écologie virale, en passant par les interactions

multiples avec le système immunitaire. Ces études doivent se faire à l'aide de programmes transversaux multidisciplinaires. Dans pratiquement tous les cas, il est indispensable de renforcer considérablement (parfois tout simplement d'établir) des liens transversaux forts avec l'immunologie fondamentale. Les mêmes types de liens doivent aussi être établis avec la ou les disciplines étudiant l'organe cible de l'infection virale. C'est par exemple le cas pour les infections du système nerveux. Sans collaborations étroites avec des laboratoires de neuroscience, les études de neurovirologie restent superficielles.

L'étude de la pathogénie des infections virales de l'homme se heurte rapidement à la question des modèles animaux. Les études chez le patient sont le point de départ et le point de retour de toute investigation. Cependant, et malgré des progrès récents considérables dans les méthodes permettant de suivre l'infection *in vivo* ainsi que les réponses de l'hôte, tôt ou tard des études chez l'animal s'imposent. Ce sont les seules qui permettent de perturber le système et d'observer sa réaction, la base même de toute investigation expérimentale. Quand un bon modèle existe chez la souris, les avantages sont considérables. La découverte d'un gamma herpès virus de la souris responsable d'une infection très proche de celle par l'EBV chez l'homme en est un exemple. Des efforts devraient être faits pour rechercher de nouveaux modèles murins et pour en construire de toutes pièces en modifiant le génome du virus comme celui de l'hôte. Cependant, dans de nombreux cas, il est nécessaire d'utiliser des primates non humains. Les études chez les primates, malgré les difficultés logistiques et les limitations éthiques qu'elles imposent, restent essentielles et doivent être développées.

La pathogénie est le domaine par excellence des approches « intégrées ». Il est essentiel d'encourager les programmes qui font appel à des méthodes alliant, par exemple, l'étude des gènes et de leur expression dans des systèmes *in vitro*, l'analyse de ces mêmes gènes à l'échelle unicellulaire *ex vivo* après microdissection laser et l'imagerie moléculaire *in vivo*. Un effort important est fait, en particulier aux États-Unis mais aussi en France, pour mettre au point de nouvelles méthodes d'investigation clinique non invasives dérivées de l'imagerie moléculaire. Des centres consacrés à l'imagerie moléculaire multimodale existent en France (CEA, Plate-forme Animage à Lyon-Grenoble, d'autres encore). Cependant, peu de recherches sur les maladies infectieuses, y compris virales, font appel à ces méthodes. Il y a là un domaine à développer. Il est évident que les avancées faites chez le petit animal se traduiront à plus ou moins brève échéance par la mise au point de nouvelles méthodes d'exploration chez le patient.

Il est impossible de terminer sans parler des besoins en matière de vaccins. La « vaccinologie » reste une science largement empirique. Peu de nouveaux vaccins antiviraux ont été mis au point au cours des dernières décennies. Devant cette situation, des centres de taille importante, rassemblant tous les acteurs de

la vaccinologie, ont été créés aux États-Unis, en particulier au NIH et à Emory University. La France, et l'Europe en général, ne possèdent rien d'équivalent. Il est urgent de combler ce retard.

Recommandations

- Encourager la mise au point de nouvelles méthodes de diagnostic des infections virales.
- Encourager la mise au point de nouveaux modèles animaux. Faciliter la création d'animaleries pour animaux infectés avec des pathogènes transmissibles.
- Intégrer les études de virologie avec celles portant sur l'organe infecté.
- Développer les méthodes « intégratives » d'étude de la pathogenèse, entre autres l'imagerie moléculaire.
- Créer un centre de vaccinologie.

3 Mécanismes moléculaires des infections parasitaires — *Robert Ménard*

3.1 État de l'art

Par comparaison avec les bactéries et les virus, les outils nécessaires à une dissection moléculaire de la biologie des parasites n'ont été mis au point que récemment. De plus, les études sur les molécules parasitaires identifiées ont été plus volontiers à visée vaccinale que fonctionnelle. La parasitologie est donc longtemps restée à part, peu intégrée dans le monde de l'infectiologie et peu attractive pour les jeunes chercheurs avides de systèmes biologiques plus simples et générant plus facilement des connaissances fondamentales.

Cependant, le paysage de la parasitologie a changé de façon marquante ces dernières années, ayant subi une double révolution génétique et génomique. Les premières avancées décisives ont été le développement dans la première moitié des années 1990 de techniques de transformation génétique de quatre protozoaires d'importance sur le plan médical (*Leishmania*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma* et *Plasmodium*). Des outils de génétique moléculaire ont été progressivement développés, surtout chez les trois premiers (Beverley, 2003 ; Cowman et Crabb, 2003). La révolution génomique est en cours et a débuté avec le séquençage de génomes parasitaires (Aboobaker et Blaxter, 2004). Le génome de deux espèces de *Plasmodium* a été complètement séquencé et celui d'autres parasites protozoaires est en voie de séquençage. De plus, la séquence complète

du génome de certains hôtes est maintenant disponible, y compris l'homme, *Anopheles gambiae* (le vecteur de *P. falciparum* en Afrique) et la souris. S'appuyant sur les séquences génomiques, les premières études du protéome et du transcriptome (par *microarrays*) ont été menées chez *Plasmodium*, et de nombreuses autres méthodes d'identification de gènes « en masse » (séquençage de banques d'EST, hybridation soustractive et suppressive, . . .) ont été entreprises chez les parasites protozoaires et métazoaires. En l'espace de quelques années, les possibilités de la recherche fondamentale en parasitologie sont donc devenues immenses. Dans le même temps, le nombre de travaux de parasitologie publiés dans des journaux généralistes à fort impact, et donc la visibilité de la discipline, ont fortement augmenté.

3.2 Situation en France : forces et faiblesses

La plupart des avancées récentes (en génétique moléculaire et en génomique) sont intervenues dans les pays anglo-saxons, grâce à des fonds venant majoritairement du National Institute of Health, des fondations MacArthur et Rockefeller et du Burroughs Wellcome Fund (États-Unis), du Medical Research Council et du Wellcome Trust (Royaume-Uni) et du National Health and Medical Research Council (Australie). Le séquençage des génomes des parasites est avant tout le fruit des efforts de consortiums anglo-américains. La France (Génoscope et Institut Pasteur) a joué un rôle déterminant dans le séquençage du génome d'*Anopheles gambiae*, notamment dans les phases initiales du projet. Néanmoins l'Europe, en phase avec sa longue tradition de recherche sur les maladies parasitaires, a su créer des pôles de recherche de qualité en parasitologie moléculaire, en particulier au Royaume-Uni, en Allemagne, en Italie et en France. De nombreuses équipes de réputation internationale ont été recrutées en France ces dernières années, équipes dirigées par des chercheurs provenant d'horizons scientifiques autres que la parasitologie et qui devraient aider à un renouvellement conceptuel dans cette discipline. En outre, la France peut compter sur un solide réseau de liens avec les pays en zone d'endémie, notamment le réseau des instituts Pasteur. La France se retrouve donc en bonne position à l'aube de cette nouvelle ère de recherche fondamentale en parasitologie.

3.3 Les grands défis et enjeux pour le futur

3.3.1 Quelles questions ?

L'enjeu majeur est double : d'une part mieux comprendre les mécanismes des infections parasitaires et leurs bases moléculaires, et d'autre part identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou vaccinales. Jusqu'ici, deux axes de recherche majeurs ont dominé. Le premier est la définition moléculaire des interactions hôte-parasite qui sont essentielles aux étapes clés du cycle de vie du parasite, comme ses capacités de mobilité, d'adhésion ou d'invasion des cellules/tissus

cibles et de survie intracellulaire. Le deuxième est l'étude du parasitisme proprement dit, et notamment des mécanismes de manipulation du système immunitaire de l'hôte. Avec le développement de nouveaux outils et l'influx de nouveaux chercheurs, de nombreux autres axes sont en train d'émerger qui visent à explorer les aspects les plus originaux de la biologie des parasites (par exemple la division cellulaire par endodyogamie, le rôle du plastide des apicomplexes, la dynamique membranaire induite dans la cellule infectée, le contrôle épigénétique de l'interconversion de stade, etc.).

3.3.2 Quels outils ?

En parasitologie comme dans d'autres domaines, l'heure est à la « génomique descriptive », avec le séquençage des génomes (et leur annotation) et l'identification des transcriptomes et protéomes des divers stades parasitaires (Cooke et Coppel, 2004). Mais les parasites sont phylogénétiquement lointains des organismes modèles déjà séquencés, et l'originalité des parasites réside probablement dans la partie « hypothétique » de leur génome sur laquelle les approches *in silico* ne sont pas informatives. Une compréhension des mécanismes d'infection impose de revenir à des approches expérimentales et réductionnistes, à l'aide d'outils de génétique moléculaire et de tests adéquats permettant d'analyser la subtilité des phénotypes et la complexité des interactions.

Le premier but des approches de génétique moléculaire sera de permettre l'identification des produits parasitaires essentiels, que le but soit de comprendre les mécanismes des infections ou de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques. Les outils de mutagenèse aléatoire des génomes de parasites sont encore peu efficaces ou inexistants, et sont de toute façon limités par la grande taille de ces génomes (en moyenne plus de dix fois plus grands que celui d'une bactérie). L'avenir est probablement aux approches de mutagenèse systématique (comme des systèmes navettes de recombinaison homologue ou l'ARN interférence) de groupes de gènes d'intérêt sélectionnés sur la base de critères génomiques, comme une particularité structurale ou un profil d'expression. Les approches de type IVET (*In vivo Expression Technology*) ou STM (*Signature-Tagged Mutagenesis*), qui ont été si utiles pour l'identification chez les bactéries des produits essentiels au processus infectieux *in vivo*, devront aussi être adaptées à l'étude des parasites. Bien sûr, les outils de bio-informatique continueront de jouer un rôle important dans la désignation des gènes d'intérêt, par l'annotation des génomes et la génomique comparative, ainsi que les approches globales par *microarrays* et protéomique. Concernant ces dernières techniques, la question sera de savoir si elles peuvent être plus que de simples méthodes d'identification génique et apporter une vision réellement nouvelle et globale de la cellule parasitaire. Mais les parasites ne sont pas des organismes modèles comme les bactéries ou la levure, et il n'est pas sûr que leur culture difficile et leur croissance

fréquemment asynchrone permettent, par exemple, de tester la réactivité de leur génome à des conditions changeantes de l'environnement.

Un effort tout aussi important doit être consacré au développement ou à l'adaptation de techniques permettant d'analyser les phénotypes avec précision. Pour cela, certains outils doivent être utilisés plus largement, comme :

1) les techniques d'imagerie en temps réel chez l'animal vivant, pour une meilleure compréhension de la dynamique de l'infection et des charges parasitaires dans chaque organe et dans le temps ;

2) les techniques de biologie cellulaire, notamment les systèmes cellulaires complexes permettant d'analyser *in vitro* certains aspects tissulaires des infections, comme le passage au travers de barrières cellulaires ;

3) les techniques d'ultrastructure cellulaire, comme la cryo-électrotomographie, pour une meilleure définition des structures subcellulaires des parasites et des remaniements cellulaires qu'ils induisent ;

4) les techniques de génomique fonctionnelle de la cellule hôte (murine ou humaine), pour étudier comment le parasite manipule le transcriptome et le protéome de la cellule hôte et disséquer l'interaction sur un plan fonctionnel (par mutagenèse chez le parasite et ARN interférence chez l'hôte).

3.3.3 Le développement de modèles

La plupart de ces développements technologiques concernent les modèles d'infection. Bien que les modèles *in vitro* et la souris continueront d'apporter leur contribution essentielle, il est cependant clair que certains aspects importants de leur pouvoir pathogène ne pourront être abordés que chez l'homme. Même s'il est possible d'envisager de nouveaux modèles artificiels, par exemple la construction de souris hybrides « reconstituées » avec des cellules humaines, il semble tout aussi important de développer des méthodes d'investigation permettant de suivre la charge parasitaire chez le patient infecté et de caractériser sa réponse. De même, les modèles primates doivent redevenir une option, surtout dans les études vaccinologiques et de l'immunité antiparasitaire, malgré les problèmes que pose le maintien des centres de primatologie.

3.3.4 Les projets transdisciplinaires

Au-delà des développements technologiques, des rapprochements thématiques doivent être favorisés :

- Avec l'immunologie moléculaire tout d'abord. Les parasites sont maîtres dans l'art de détourner ou d'échapper à la surveillance immunologique de l'hôte (réinfections et chronicité *via* polymorphisme antigénique, variation antigénique, mimétisme moléculaire, interférence avec les cellules du système immunitaire, etc.). Il est donc probable que les parasites mutants constitueront autant de nouvelles sondes de notre système immunitaire, offrant de nouveaux éclairages sur des processus tels que la différenciation Th1/Th2, la balance entre réponse et tolérance, la mémoire immunologique, etc. Certains de ces parasites mutants pourraient même constituer des vaccins vivants de virulence atténuée ; cette stratégie vaccinale bénéficie actuellement d'un regain d'intérêt en raison des échecs répétés des approches particulaires.

- Un cas particulier est le rapprochement des communautés « Drosophile » et « Anophèle ». Pendant ces dernières années, des avancées majeures dans notre compréhension de l'immunité innée et de la résistance anti-infectieuse chez la mouche ont été obtenues. Les données de génomique comparative et le transfert des outils de génétique moléculaire de la mouche à l'anophèle devraient nous aider à mieux comprendre l'interaction entre les parasites et leur insecte vecteur. Ce domaine de recherche est en plein essor ; en effet les voies de résistance anti-parasitaire du moustique pourraient servir de cibles lors de la construction de moustiques transgéniques réfractaires au développement des parasites (particulièrement dans le cas du couple plasmodium-anophèle).

- Une autre interface à développer est celle avec la biologie du développement. La biologie du parasite est indissociable du contexte de l'hôte et ses tissus. Il faut d'une part pouvoir étudier les signaux (spécifiques de l'hôte, d'organe, ou d'un type cellulaire) qui permettent le développement parasitaire et la transformation de stade. D'autre part, l'étude du parasitisme à l'échelle des tissus impose que nous puissions mieux apprécier les données sur l'ontogenèse de ces tissus et les propriétés de renouvellement des lignages qui les caractérisent.

- Enfin, la compréhension des aspects les plus fondamentaux des infections parasitaires, comme la virulence, la persistance ou la transmission du parasite, n'émergera qu'en intégrant de multiples approches. En fait, la parasitologie doit maintenant intégrer les regards complémentaires de biologistes moléculaires, biologistes cellulaires et immunologistes, ainsi que de

cliniciens, entomologistes et spécialistes de modèles animaux et de médecine expérimentale.

Recommandation

La parasitologie de demain sera une recherche multi/transdisciplinaire émanant de plus en plus de centres spécialisés ayant une masse critique en parasitologie et disposant des plates-formes techniques nécessaires (*microarrays*, protéomique, bio-informatique, imagerie, ARN interférence, insectariums...). Elle gagnera donc à être coordonnée, à l'intérieur et entre ces centres spécialisés. Certains efforts ont été initiés à l'échelle européenne (comme la création du réseau d'excellence plasmodium — FP6/BioMalPar — ou avec le réseau Cost Action), ou à l'échelle d'Institutions (comme le Grand programme horizontal de l'Institut Pasteur sur la transmission de *Plasmodium* par l'anophèle). Il est urgent de créer de tels réseaux à l'échelle nationale, si l'on veut tirer profit de la qualité de la recherche française en parasitologie.

Références bibliographiques

Cellular microbiology

Cossart P., Boquet P., Normark S., Rappuoli R. (1996). Cellular Microbiology emerging. *Science*, **271** : 315-316.

Îlots de pathogénicité

Hacker J., Blum-Oehler G., Mühldorfer I., Tschappe H. (1997). Pathogenicity islands of virulent bacteria : structure, function, and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol*, **23** : 1089-1097.

Sécrétion de type III

Francis M., Schesser K., Forsberg A., Wolf-Watz H. (2005). Type III secretion systems in Animal- and Plant-interacing bacteria. *In : Cellular microbiology* 2nd edition, Cossart P., Boquet P., Normark S., Rappuoli R. (eds.). *ASM Press*.

Immunité innée

Sansonetti PJ. (2004). War and Peace at Mucosal Surfaces. *Nature Reviews Immunology*, **4** : 953-964.

Peptidoglycane

Boneca I. (2005). The role of peptidoglycan in pathogenesis. *Curr Op Microbiol*, **8**, 46-53.

Animaux transgéniques

Lecuit M., Cossart P. (2002). Genetically-modified-animal models for human infections : the *Listeria* paradigm. *Trends Mol Med*, **8** : 537-42.

Electrotomography

Medalia O., Weber I., Frangakis AS., Nicastro D., Gerisch G., Baumeister W. (2002). Macromolecular architecture in eukaryotic cells visualized by cryœ-lectron tomography. *Science*, **298** : 1209-13.

Beverley SM. (2003). Protozomics : trypanosomatid parasite genetics comes of age. *Nat Rev Genet,* **4**, 11-19.

Cowman AF., Crabb B. (2003). Functional genomics : identifying drug targets for parasitic diseases. *Trends Parasitol,* **19** : 538-543.

Cooke BM., Coppel RL. (2004). Blue skies or stormy weather : what lies ahead for malaria research ? *Trends Parasitol,* **20** : 611-614.

Aboobaker AA., Blaxter ML. (2004). Functional genomics for parasitic nematodes and platyhelminths. *Trends Parasitol,* **20** : 178-184.

SOUS-CHAPITRE **9.3**

Immunité anti-infectieuse innée et spécifique — Immunogénétique

MARC BONNEVILLE, ALAIN FISCHER, JULES HOFFMANN

1 | État de l'art

1.1 Immunité innée et adaptative anti-infectieuse : généralités

Tout processus infectieux déclenche chez l'individu des mécanismes de défense qui tendent à assurer l'élimination et/ou le contrôle de la dissémination de l'agent infectieux. Ces mécanismes recouvrent deux types de réponses complémentaires, participant respectivement à l'immunité innée et adaptative.

1.1.1 Immunité innée

L'immunité innée assure une protection précoce et efficace vis-à-vis de nombreux agents infectieux. Elle recouvre un ensemble de réponses biologiques dont

la rapidité de mise en œuvre et l'intensité sont à peu près comparables chez les individus d'une espèce donnée, qu'ils aient été ou non préalablement exposés à l'agent déclenchant (Medzhitov et Janeway, 1998). Les effecteurs cellulaires de l'immunité innée sont d'origine tissulaire variée, et regroupent plusieurs catégories de globules blancs (polynucléaires, macrophages, cellules *Natural Killer* (NK), . . .) ainsi que diverses cellules épithéliales en contact direct avec le milieu externe. Ces cellules sont activées après reconnaissance de motifs très conservés, partagés par de nombreux pathogènes (bactéries, parasites, virus) mais très généralement absents des cellules de l'organisme (Medzhitov et Janeway, 1998 ; Akira *et al.*, 2001 ; Hoffmann, 2003). Les effecteurs innés peuvent être également activés par des signaux endogènes dits de « danger », induits par un stress cellulaire (par exemple associé à une infection) ou produits par des cellules mourant par nécrose (Matzinger, 2002). La reconnaissance de ces motifs conservés est assurée par plusieurs familles de récepteurs philogénétiquement conservés dénommés « *Pattern Recognition Receptors* » (PRR). Ces PRR regroupent plusieurs familles de récepteurs (*Toll-like*, Nod, *scavenger receptors*, lectines membranaires. . .), dont certaines sont retrouvées non seulement chez l'ensemble des mammifères étudiés mais également chez des organismes plus simples, comme les insectes ou les nématodes (Medzhitov et Janeway, 1998 ; Akira *et al.*, 2001 ; Hoffmann, 2003).

Les cascades de signalisation induites après engagement des PRR activent des mécanismes de défense variés, pouvant se traduire par :

- la production de matrices biologiques (par exemple, mucus) emprisonnant l'organisme étranger ;
- l'ingestion ou phagocytose des agents infectieux par les effecteurs d'origine myélomonocytaire, suivie de leur destruction intracellulaire dans des compartiments subcellulaires spécialisés (notamment lysosomes) ;
- le relarguage dans l'environnement intra- et/ou extracellulaire de composés toxiques ou inhibiteurs de la réplication microbienne (radicaux libres oxygénés, granzymes et granulysines, peptides microbicides. . .) ;
- la production de protéines du complément à même d'induire une lyse directe des agents microbiens et/ou de stimuler leur phagocytose par les cellules macrophagiques ;
- la production de facteurs pro-inflammatoires et chimiotactiques à même d'inhiber la réplication virale (par exemple, interférons), de favoriser le recrutement sur le site infectieux d'autres effecteurs innés et adaptatifs et de stimuler leur activité cytotoxique et inflammatoire (interférons, interleukine-12, TNFα, chimiokines. . .).

1.2 Immunité adaptative

1.2.1 Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes

L'immunité dite « adaptative » permet à un individu préalablement exposé à un agent infectieux de développer des réponses immunitaires plus intenses et plus rapides lors de contacts ultérieurs avec ce même organisme.

Ce type de réponse immunitaire est assuré par une sous-population particulière de globules blancs, les lymphocytes, dont la caractéristique principale est l'expression de récepteurs de reconnaissance produits au cours de la différenciation cellulaire par recombinaison de segments géniques (Tonegawa, 1983). Ce processus génère une myriade de récepteurs distincts chez un individu donné (de l'ordre de 10^{11} à 10^{16}), qui peuvent alors interagir de façon hautement spécifique avec une extraordinaire variété de composés dits « antigéniques » (Tonegawa, 1983). La distribution clonale de ces récepteurs permet, lors d'une première exposition à un agent immunogène, l'amplification sélective et la maturation fonctionnelle des seuls clones lymphocytaires spécifiques de l'immunogène en question. La persistance de ces clones amplifiés et préactivés chez l'individu sensibilisé autorise alors le développement accéléré de réponses immunes spécifiques lors d'un second contact avec l'immunogène, et ainsi l'acquisition d'une mémoire immunitaire.

On distingue deux catégories de récepteurs de reconnaissance antigénique. Les immunoglobulines ou anticorps (Ac) sont exprimés à la surface des lymphocytes B et peuvent être sécrétés dans le milieu extracellulaire après maturation fonctionnelle de ces lymphocytes, induite après contact antigénique (Tonegawa, 1983). Les récepteurs T sont exclusivement exprimés sous forme membranaire à la surface des lymphocytes T (Davis et Bjorkman, 1988).

Les Ac interagissent directement avec des composés étrangers, par exemple portés par des bactéries extracellulaires. Après fixation, ils peuvent induire une élimination directe de l'agent infectieux (par exemple en activant la cascade du complément) ou stimuler son ingestion par des effecteurs de l'immunité innée. La production d'Ac vis-à-vis de certains agents infectieux peut s'opérer indépendamment de l'activation des lymphocytes T (on parle encore de réponses humorales thymo-indépendantes). Ces réponses impliquent principalement une catégorie de lymphocytes B (dénommés B-1), dont plusieurs caractéristiques les placent à la frontière de l'immunité innée et adaptative (Martin et Kearney, 2000 ; Bendelac *et al.*, 2001). Les anticorps produits par les lymphocytes B-1 sont de relativement faible affinité, présentent une réactivité croisée vis-à-vis d'un large ensemble d'antigènes conservés partagés par de nombreux micro-organismes, et sont de nature généralement non protéique. Une fraction non

négligeable de ces Ac dits « naturels » réagit vis-à-vis de motifs glucidiques répétés, retrouvés dans des constituants de la paroi de nombreuses bactéries à Gram négatif, et jouent un rôle central dans le contrôle des infections impliquant ce type de bactéries. La production d'Ac par une autre sous-population de lymphocytes B, dénommés B-2, requiert l'activation concomitante des lymphocytes T. Ces réponses humorales thymodépendantes sont pour l'essentiel induites par des composés de nature glycoprotéique. Elles se caractérisent par la production d'Ac hautement spécifiques, dont la forte affinité résulte d'un processus biologique (« maturation d'affinité ») requérant un dialogue étroit entre lymphocytes T, lymphocytes B et une sous-population de cellules myélomonocytaires dénommées cellules dendritiques folliculaires (Banchereau et Steinman, 1998). Ces Ac peuvent conférer une protection immunitaire efficace vis-à-vis de pathogènes intracellulaires, et notamment divers virus.

À la différence des Ac, les récepteurs T, à quelques exceptions près, ne reconnaissent pas directement les composés étrangers sous leur forme native. Ceux-ci doivent être préalablement ingérés et digérés par des cellules spécialisées (dites « présentatrices d'antigènes »), puis présentés en surface sous forme de peptides, étroitement associés à des récepteurs polymorphiques codés par des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (molécules CMH classiques) (Guermonprez *et al.*, 2002). La fréquence de clones T reconnaissant un complexe CMH/peptide donné est très faible au sein d'un répertoire naïf (de l'ordre de 10^{-5}). Elle est considérablement augmentée après stimulation antigénique, certains clones T pouvant représenter jusqu'à plusieurs pour cent du répertoire T périphérique chez des individus sensibilisés. Ces lymphocytes T « conventionnels » participent au contrôle immunitaire de nombreuses infections intracellulaires (bactériennes, virales et parasitaires). Certaines sous-populations de lymphocytes T, dits « non conventionnels », reconnaissent des antigènes de nature non peptidique, qui peuvent être des protéines ou des structures non protéiques reconnues sous forme native (dans le cas des lymphocytes T $\gamma\delta$), ou des glycolipides reconnus en association avec les molécules CD1, récepteurs monomorphiques apparentés aux produits d'histocompatibilité « classiques » (Bendelac *et al.*, 2001)). Ces sous-populations T partagent avec les lymphocytes B-1 plusieurs caractéristiques qui les rapprochent des effecteurs innés, telle leur fréquence élevée chez des individus « naïfs », leur statut préactivé et leur capacité à reconnaître des antigènes très conservés, partagés par de nombreux organismes et/ou surexprimés dans les cellules mammaliennes en situation de stress ou d'infection. Le rôle joué par les lymphocytes T non conventionnels au décours d'infections n'est pas clairement établi. Ces cellules contribuent très certainement à l'immunité protectrice vis-à-vis d'agents infectieux intra- et extracellulaires. Ces lymphocytes pourraient également participer à la polarisation fonctionnelle des réponses T conventionnelles (cf. ci-après), et jouer un rôle majeur dans le contrôle de l'inflammation et la prévention des processus immunopathologiques associés à une suractivation du système immunitaire.

1.2.2 Maturation fonctionnelle des lymphocytes T

Les signaux générés après engagement des récepteurs T par l'antigène conduisent à l'acquisition par le lymphocyte T activé de diverses fonctions effectrices, telles la cytotoxicité, la production de facteurs immunostimulants (facteurs de prolifération lymphocytaire, facteurs inflammatoires ou stimulant la production d'Ac et leur conversion isotypique, etc.) ou immunosuppresseurs (TGFβ, interleukine 10...) (Kapsenberg, 2003 ; Bluestone et Abbas, 2003).

La qualité et l'intensité des réponses fonctionnelles lymphocytaires dépendront étroitement des signaux reçus par le lymphocyte « naïf » lors du contact antigénique (Kapsenberg, 2003). Ces signaux peuvent être grossièrement subdivisés en deux catégories. Les signaux de costimulation ou « seconds signaux » synergisent avec ceux générés après engagement antigénique des récepteurs T pour induire une prolifération prolongée et une maturation fonctionnelle complète du précurseur lymphoïde. En l'absence de second signal, la stimulation antigénique du lymphocyte T naïf ne permet qu'une maturation fonctionnelle incomplète, souvent associée à une hyporéactivité ou anergie. Les signaux dits « de polarisation fonctionnelle » permettent l'acquisition coordonnée d'un ensemble de propriétés effectrices, adaptées à la nature et la localisation tissulaire ou cellulaire de l'agent déclenchant. Ainsi les pathogènes intracellulaires stimulent classiquement la production de facteurs pro-inflammatoires (ou Th1), requis pour un contrôle efficace de ce type d'infection. Les bactéries et parasites extracellulaires stimulent plutôt la production de facteurs « pro-humoraux » (ou Th2), mieux adaptés que les facteurs pro-inflammatoires au contrôle de ces infections extracellulaires (Kapsenberg, 2003).

1.3 Dialogue entre effecteurs de l'immunité innée et adaptative

Les cellules dendritiques (CD), sous-population de cellules myélomonocytaires largement distribuées dans la plupart des tissus de l'organisme, jouent un rôle clé dans l'activation de l'immunité spécifique anti-infectieuse (Banchereau et Steinman, 1998 ; Guermonprez *et al.*, 2002 ; Kapsenberg, 2003). Premièrement, les CD combinent trois propriétés permettant une présentation efficace d'un très large ensemble de déterminants d'origine endogène et exogène aux lymphocytes T. Elles possèdent une forte activité phagocytaire et micropinocytaire. Elles expriment une grande variété de récepteurs participant à la reconnaissance et l'internalisation des organismes étrangers natifs ou modifiés (récepteurs pour les Ac, récepteurs pour le complément, *scavenger receptors*...). Enfin les CD expriment des taux élevés de molécules d'histocompatiblité et possèdent la machinerie enzymatique requise pour la présentation d'antigènes

peptidiques et glycolipidiques. Deuxièmement, les CD expriment la plupart des récepteurs *Toll-like* et de nombreuses lectines de type C (récepteurs au mannose, DC-SIGN. . .), dont l'engagement régule l'expression des signaux de costimulation et de polarisation fonctionnelle requis pour une maturation optimale des lymphocytes T naïfs. En retour les lymphocytes T et B activés produisent de nombreux facteurs (interférons de type II, chimiokines (IL8, MIF. . .), anticorps,. . .) potentialisant l'immunité innée.

2 | Efficacité du contrôle immunitaire des infections

2.1 Paramètres requis pour l'induction d'une protection immune efficace

La mise en place d'une immunité anti-infectieuse requiert l'activation coordonnée des réponses immunitaires innées et adaptatives, dont l'efficacité est modulée par de nombreux paramètres tels que :

- la capacité des agents infectieux à activer les effecteurs innés et la sensibilité de ces agents aux processus microbicides mis en œuvre par ces effecteurs ;
- l'antigénicité des agents infectieux (expression de déterminants reconnus par les Ac naturels, expression d'antigènes reconnus avec une affinité suffisante par une fraction suffisante des lymphocytes T, accessibilité à la machinerie enzymatique permettant la destruction de l'agent et la présentation de ses antigènes. . .) ;
- la capacité des agents infectieux à fournir les stimulus (par exemple ligands des récepteurs *Toll-like* et des lectines membranaires) requis pour une polarisation fonctionnelle adéquate des effecteurs lymphocytaires (par exemple Th1 pour les infections intracellulaires, Th2 pour les infections parasitaires) ;
- la capacité des agents infectieux à induire la production par les cellules infectées des signaux de costimulation requis pour une immunité spécifique prolongée (Kapsenberg, 2003).

Le développement rationnel de vaccins, qui ont été conçus jusqu'à un passé récent de façon assez empirique, passe par une connaissance approfondie de ces divers paramètres. À titre d'exemple, les adjuvants utilisés dans la plupart des préparations vaccinales actuelles ont été sélectionnés sur la base d'évaluations fonctionnelles globales réalisées pour un pathogène donné. Ce type

d'évaluation ne peut permettre de prédire l'efficacité de ces adjuvants vis-à-vis d'agents infectieux non apparentés, que seule une compréhension fine de leur mode d'action à l'échelon cellulaire ou moléculaire a rendu récemment possible.

2.2 Défaut de contrôle immunitaire des infections

2.2.1 Lié à l'agent infectieux

Les agents infectieux ont développé une variété de stratégies leur permettant d'échapper au système immunitaire (Aliberti, 2005 ; Reddehase, 2002 ; van Kooyk et Gejtenbeek, 2003). On peut citer pêle-mêle des processus visant :

- à moduler l'antigénicité de l'agent infectieux et aveugler le système immunitaire (mutations d'antigènes dominants (rétrovirus, malaria. . .) ; production de peptides antagonistes (HIV) ; inhibition de la présentation antigénique et/ou de l'expression de molécules d'histocompatibilité (herpésvirus) ; séquestration dans la cellule présentatrice (mycobactéries) ; activation superantigénique associée à une exacerbation du processus inflammatoire et un défaut d'amplification des cellules T spécifiques (staphylocoques, streptocoques. . .) ;
- à générer un environnement immunosuppresseur, par exemple en induisant une maturation fonctionnelle incomplète de la cellule dendritique, la rendant tolérogène plutôt qu'immunogène (*M. tuberculosis, rougeole, HIV*. . .), en stimulant la production de lymphocytes T suppresseurs (*M. leprae)* ou en exprimant des ligands pour des récepteurs inhibant les effecteurs immunitaires (cas du HCMV par exemple) ;
- à détruire les cellules immunitaires, par exemple à travers l'infection et la lyse des effecteurs lymphoïdes (HIV) ou l'induction sur la cellule infectée de récepteurs pro-apoptotiques.

2.2.2 Lié à l'hôte

Il existe de très nombreuses situations médicales où les défenses de l'hôte contre les micro-organismes sont affaiblies. Le recours croissant à des agents immunosuppresseurs à action diversifiée dans le traitement de maladies auto-immunes, inflammatoires et du rejet de greffe (agents cytotoxiques, neutralisation de cytokines. . .) est à l'origine d'une « nouvelle » pathologie infectieuse.

Rappelons que la malnutrition et les infections parasitaires chroniques rendent compte de la sévérité des infections virales et bactériennes usuelles chez l'enfant,

responsables d'une surmortalité encore très prégnante en milieu défavorisé (Casanova et Abel, 2004).

L'infection par le VIH entraînant la destruction, entre autres, des lymphocytes T CD4, est une cause majeure d'immunodéficience acquise.

Il existe enfin de très nombreuses prédispositions génétiques à la survenue de maladies infectieuses (Casanova et Abel, 2004 ; Fischer, 2004). Il faut distinguer :

- les facteurs de susceptibilité majeure, souvent non spécifiques, représentés par la plupart des déficits immunitaires héréditaires — maladies monogéniques (plus d'une centaine) affectant immunité innée et/ou héréditaire. Elles sont rares mais souvent sévères ;
- des polymorphismes génétiques responsables de prédisposition/ou de résistance à une pathologie infectieuse précise (exemple : TLR4 et méningite à méningocoque, PARK2, PARCG et lèpre, polymorphisme de Duffy et résistance à *Plasmodium vivax*. . .) ;
- des traits génétiques complexes de prédisposition (infection par les mycobactéries. . .).

3 | Recherches en immunité anti-infectieuse menées en France : forces et faiblesses

3.1 Immunité innée : effecteurs cellulaires et récepteurs innés

Plusieurs équipes françaises bénéficiant d'une excellente visibilité internationale travaillent sur l'immunité innée d'organismes phylogénétiquement plus anciens que les mammifères, et sont retrouvées principalement à Strasbourg (UPR 9022), Marseille (U 136) ainsi qu'en Île-de-France (UPR 2167, Institut Pasteur). Une vingtaine d'équipes localisées notamment sur Marseille (U 136), Lille (U 547) et la région parisienne (U 479, U 507, UMR 8147) s'intéresse à la biologie des effecteurs innés mammaliens (polynucléaires, monocytes/macrophages). Plusieurs groupes travaillent en outre sur la régulation des réponses innées des mammifères par plusieurs familles de récepteurs innés nouvellement identifiés (récepteurs *Toll-like* et Nod) ainsi que sur la caractérisation de récepteurs pour divers pathogènes exprimés par les cellules myélomonocytaires. Ces équipes sont retrouvées d'une part en Île-de-France sur l'Institut Pasteur (E 336, U 389), sur les sites Necker (UMR 8147, U580), Cochin

(U 567), Saint-Louis (U 396) et la Pitié-Salpêtrière (U 543), et en province à Lille (IEM 2815), Bordeaux (UMR 516), Lyon (UPR 5537), Marseille (UMR 6020) et Montpellier (U 431).

Les travaux menés en France sur l'immunité innée ont abouti à plusieurs observations originales concernant notamment l'immunité des organismes simples, les réponses immunitaires innées vis-à-vis des shigelles et l'identification de nouveaux récepteurs pour des parasites, bactéries et virus. Ces résultats ont fait l'objet de nombreuses publications dans des revues de tout premier plan, et sont à l'origine de sociétés de biotechnologie visant à développer de nouveaux traitements anti-infectieux (par exemple, Entomed). Cependant, on peut regretter qu'excepté les travaux menés sur certaines infections bactériennes (comme *S. flexneri*), l'étude des effecteurs innés ne se fasse pas encore assez à un échelon moléculaire et mécanistique et que certaines thématiques restent encore trop peu abordées en France, telles :

- l'immunité naturelle épithéliale et mucosale ;
- la signalisation des PRR extra- et intracellulaires ;
- les voies de routage intracellulaire associées à divers récepteurs innés (notamment PRR et lectines membranaires) ;
- les bases moléculaires de la polarisation fonctionnelle des cellules innées (notamment cellules dendritiques) ou (v) la spécificité fine et la fonction de plusieurs familles de récepteurs innés extracellulaires participant à l'inflammation et l'activation des effecteurs innés (notamment TRAM, SIGLEC, DC-SIGN,. . .).

4 Cellules dendritiques — dialogue entre immunité innée et adaptative

Plusieurs équipes, notamment de l'Institut Curie (U 520), de l'Institut Pasteur de Paris et de l'U 136 à Marseille, étudient les mécanismes moléculaires de la présentation antigénique. L'immunobiologie des cellules dendritiques est abordée à la fois dans un contexte infectieux et non infectieux en Île-de-France sur les sites de Curie (U 520), Pasteur (E 352), Necker (UMR 8147), ainsi qu'en province à Nantes (U 642), Strasbourg (E 345), Lyon (U 404, U 503) et Nice (E 344). Ces thématiques ont été renforcées par l'arrivée récente de plusieurs excellents chercheurs à Paris (par exemple R. Fahraeus, E 334 ; B. Manoury et AM. Lennon Duménil, U 520 ; F. Geissmann U 429 ; P. Bousso, U 277).

Les résultats les plus marquants dans ce domaine concernent l'identification de nouveaux acteurs moléculaires participant à certaines voies de présentation antigénique, la caractérisation de compartiments subcellulaires pouvant être exploités dans des protocoles de vaccination thérapeutique, ainsi que la démonstration d'altérations fonctionnelles de CD infectées par le virus de la rougeole ou par *M. tuberculosis*. Ces travaux, ici aussi à l'origine de nouvelles sociétés de biotechnologie (par exemple AP Cell), ont bénéficié du développement récent de techniques d'imagerie et d'analyses protéomiques sophistiquées, dont certaines ont été mise au point et/ou améliorées par des équipes françaises (par exemple microscopie intravitale par des équipes de l'Institut Curie). Toutefois, bien que la visibilité internationale des équipes françaises travaillant dans ce domaine soit très bonne voire excellente, il est dommage que, dans de nombreux cas, les approches innovantes développées par certains (notamment microscopie intravitale) ne soient pas assez exploitées dans des modèles d'infection *in vivo*. En outre, très peu d'équipes s'intéressent aux altérations des profils transcriptionnels ou protéiques des CD induites après infection, alors que ce type d'approche semble assez bien adapté à l'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'intérêt pronostique ou diagnostique dans le domaine infectieux, comme le suggèrent les résultats obtenus par des équipes étrangères, notamment américaines.

5 | Cellules lymphoïdes

5.1 Cellules NK et lymphocytes T non conventionnels

La biologie des cellules NK et lymphocytes T non conventionnels est abordée par une quinzaine d'équipes françaises reconnues, localisées principalement en Île-de-France (U 448, U 520, E 101, ERM 208, UMR 8147), à Marseille (U 136), Toulouse (U 563), Nantes (U 601) et Bordeaux (U 431).

Les résultats marquants dans ce domaine concernent la caractérisation moléculaire et fonctionnelle de nouveaux récepteurs modulant l'activation des cellules lymphoïdes, l'identification de facteurs contrôlant l'homéostasie centrale et périphérique des cellules NK et NKT, la caractérisation d'une nouvelle sous-population lymphocytaire non conventionnelle probablement impliquée dans l'immunité mucosale ainsi que l'identification de plusieurs agonistes des lymphocytes T $\gamma\delta$ humains, qui sont actuellement évalués dans des protocoles immunothérapeutiques chez l'homme. Une société de biotechnologie développant des stratégies immunothérapeutiques ciblant spécifiquement les cellules NK et T non conventionnelles (Innate Pharma SAS, Marseille) a été créée sur la base de certaines des observations réalisées.

Les travaux relatifs à la spécificité de certains de ces effecteurs immunitaires présentent une pertinence certaine en immunologie infectieuse, et les composés activant ces sous-populations pourraient être judicieusement exploités dans des stratégies vaccinales. Malheureusement, là encore, les modèles animaux permettant d'évaluer plus spécifiquement le rôle joué par ces sous-populations lymphoïdes dans le contexte d'une infection *in vivo* sont assez peu exploités en France.

5.2 Lymphocytes T conventionnels

5.2.1 Activation et homéostasie

Les bases moléculaires et biochimiques de l'activation lymphocytaire T, du chimiotactisme, et de l'homéostasie de ces cellules sont très bien abordées sous un angle assez fondamental par plusieurs équipes situées en Île-de-France (U 567, URA 1961, U 131, U 591), à Marseille (U 136, U 119, U 387), Toulouse (U 563), Nice (U 576) et Lyon (U 503). Ces équipes d'excellente qualité ont été à l'origine de très nombreuses publications dans des revues de tout premier plan. À l'instar des équipes travaillant sur la biologie des cellules dendritiques (*cf.* § 2), les groupes mentionnés ci-dessus exploitent des modèles animaux et des méthodologies sophistiquées (approches biophysiques, microscopie confocale dynamique, microscopie intravitale, évaluation cytométrique de la signalisation, modèles de souris transgéniques *knock out* et *knock in* pour de nombreux gènes immunitaires. . ..) qui pourraient être judicieusement appliquées à l'évaluation fine des réponses immunes anti-infectieuses *in vitro* et *in vivo*.

5.2.2 Spécificité et fonction des réponses T conventionnelles anti-infectieuses

De très nombreuses équipes françaises étudient la spécificité, le phénotype et la fonction des lymphocytes T conventionnels dans divers contextes infectieux : HIV (Institut Pasteur, Cochin, La Pitié-Salpêtrière), VHB et VHC (UMR 8527, FRE 2736, . . .), HHV8 (UPR 9051), HTLV (UPR 9051), EBV (E 334, UMR 5537, U 601), CMV (U 563, U 601), Influenza (URA 1966), HTLV (UPR 5121), helminthes (U 547, E 344), protozoaires (U 567, U 511, U 547, URA 1961), bactéries intracellulaires (U 431, U 447, UMR 6020, E 352) et extracellulaires (Pasteur, Necker, Lyon : E 230. . .). La biologie des lymphocytes T mucosaux et suppresseurs est abordée de façon très compétitive par plusieurs équipes en région parisienne (E 212, UMR 7087) et à Nice (U 576 + société de biotechnologie « TxCell ») mais dans un contexte essentiellement non infectieux (cancer, auto-immunité).

Les travaux dans le domaine ont abouti à l'identification d'un très large ensemble d'antigènes, dont plusieurs font l'objet d'évaluations dans des protocoles vaccinaux internationaux auxquels de nombreuses équipes françaises participent (par exemple Cochin (U 547), La Pitié (U 543), Necker (U 370) ou Lyon). Plusieurs équipes ont par ailleurs contribué au développement de méthodologies innovantes permettant une présélection des antigènes vaccinaux et l'immunomonitorage d'essais vaccinaux et immunothérapeutiques. Peuvent être ainsi mentionnés la production de souris transgéniques pour les molécules d'histocompabilité humaines (Pasteur Paris), la mise au point de nouvelles techniques et outils d'immunomonitorage désormais largement exploités à l'échelon international (E 215, U 277, U 580, U 601, U 643), etc. Des plates-formes technologiques performantes, qui exploitent la plupart de ces approches, ont été mises en place notamment sur le site de Cochin/Pasteur. La processivité encore limitée de ces structures ne permet cependant pas de couvrir les besoins de monitorage des essais vaccinaux actuellement menés en France ou en collaboration avec des équipes internationales. On peut par ailleurs regretter le faible nombre d'équipes françaises travaillant sur l'immunité adaptive antifongique ou dirigée contre des pathogènes émergents (à l'exception des travaux menés à Lyon sur plusieurs virus de type P4).

5.2.3 Immunité humorale anti-infectieuse

Ce domaine reste assez peu développé sous un angle infectieux en France, bien que quelques équipes marseillaises (U 136) et parisiennes (U 373, U 429, URA 1961, U 430) bénéficient d'une très bonne notoriété concernant l'immunobiologie des lymphocytes B et les mécanismes de diversification des Ac.

6 | Immunogénétique des maladies infectieuses

Ce domaine s'est développé de façon forte en France à travers l'étude de nombreux modèles de déficits immunitaires héréditaires des immunités innée et adaptative (U 429, U 550, E 345), contribuant à la compréhension de la physiopathologie de nombreuses pathologies et à l'identification des voies effectrices d'immunité anti-infectieuse parfois distinctes de ce qui est connu chez la souris.

La recherche de facteurs génétiques de prédisposition infectieuse a enregistré de beaux succès en ce qui concerne certaines infections parasitaires (leishmaniose, paludisme et bilharziose (U 399) et les affections mycobactériennes et pathogènes intracellulaires (U 550).

7 Immunité anti-infectieuse vétérinaire

La plupart des équipes spécialisées dans l'immunité anti-infectieuse des animaux de rente sont concentrées autour des écoles nationales vétérinaires (Maisons-Alfort, Lyon, Toulouse et Nantes) ainsi qu'à Tours.

Plusieurs équipes étudiant l'immunité antivirale des ruminants, des volailles et des poissons sont regroupées sur les sites de Jouy-en-Josas et Alfort. L'UMR 1161 développe des approches vaccinales par voie oronasale basées sur l'utilisation de vecteurs adénoviraux. L'UR 892 regroupe des équipes travaillant :

- sur l'immunité et le développement de vaccins contre des virus à tropisme mucosal chez les ruminants (virus respiratoires, rotavirus) avec implication dans un programme européen centré sur l'amélioration de vaccins contre la fièvre aphteuse ;
- sur l'immunité antiparasitaire du poulet (coccidiose aviaire) ;
- sur l'immunité antivirale de la truite (excellente visibilité internationale de cette équipe qui exploite les techniques d'immunomonitorage les plus récentes : génomique fonctionnelle et étude moléculaire du répertoire lymphocytaire de la truite) ;
- sur l'immunité antivirale du porc (virus d'Aujeszky).

On retrouve également des équipes présentant d'excellentes compétences en immunovirologie vétérinaire dans la région lyonnaise, notamment l'UMR 754, qui étudie les réponses humorales et cellulaires vis-à-vis de plusieurs rétrovirus caprins (CAEV) et équins (AIE).

Les thématiques développées par les équipes de l'école vétérinaire de Toulouse concernent l'immunité cellulaire et humorale du porc (sevrage, infections entériques…) (UR 66), l'immunité contre diverses bactéries et parasites intra- et extracellulaires des ruminants, des porcs et du lapin (UMR 1225).

Une unité Inra (UMR 1034) travaillant sur l'immunobiologie antiparasitaire (modèles fascioloses ovines et babésioses canines) est localisée dans l'école vétérinaire de Nantes.

Enfin le site de Tours regroupe de très nombreuses équipes travaillant sur l'immunoprophylaxie des maladies parasitaires (toxoplasmose, cryptosporidiose,

immunité mucosale) (UMR 483) ainsi que sur l'étude des réponses immunitaires vis-à-vis de divers pathogènes des ruminants, de la volaille et des lapins d'origine bactérienne, virale et EST (paratuberculose, tremblante du mouton, toxoplasmose du mouton, chlamydioses, cryptosporidioses, salmonelloses, coccidioses, maladie de Marek, etc.) (UR 918 et UE 993). Ces équipes bénéficient d'un accès privilégié à plusieurs plates-formes d'expérimentation animale (A1, A2, A3 pour animaux de rente et de laboratoire) localisées sur le site de Nouzilly, qui présentent une excellente visibilité européenne (plusieurs programmes Fair, Strep et Rex en cours).

Au-delà de l'importance économique des travaux menés dans le domaine de l'immunobiologie vétérinaire, plusieurs questions abordées et modèles d'infection développés par les équipes susmentionnées présentent une certaine pertinence pour les pathologies infectieuses humaines (pathologies EST, nombreux virus à tropisme mucosal, salmonelloses et cryptosporidioses. . .), justifiant un renforcement des collaborations entre ces équipes Inra et les unités Inserm et CNRS s'intéressant à l'immunité anti-infectieuse chez l'homme.

Défis, enjeux et recommandations

Du point de vue thématique, plusieurs domaines de recherche mériteraient d'être renforcés, soit parce qu'ils sont sous-développés en France soit parce qu'ils sont particulièrement porteurs.

Ainsi les travaux centrés sur la caractérisation des réponses immunes dans des organismes simples (insectes, poisson zèbre. . .) ont clairement démontré l'intérêt de tels modèles pour identifier de nouveaux mécanismes immunitaires chez les mammifères, pour mieux comprendre le mode d'action de certains adjuvants ainsi que les modalités d'activation des effecteurs immunitaires innés lors de l'infection (Hoffmann, 2003). La mise au point de nouveaux modèles d'infection dans des organismes simples, qui se prêtent bien à des criblages *in vivo* à large échelle par des techniques de *knock-out* ou *knock-in* (par recombinaison homologue) ou de *knock-down* (par ARN interférents ou morpholinos) (Appleby et Ramsdell, 2003), pourrait être logiquement encouragée.

Le nombre de pathologies infectieuses pour lesquelles les réponses immunitaires innées et adaptatives ont été étudiées de façon approfondie reste encore trop limité. Pour certains domaines, comme la mycologie, les travaux sont quasi inexistants en France alors qu'ils sont assez bien développés à l'étranger. Dans la plupart des autres contextes infectieux, les données quant à la nature et l'efficacité des réponses innées et adaptatives induites restent encore

très parcellaires. Des réponses à ces questions ne pourront être obtenues qu'à travers une meilleure connaissance :

- des multiples mécanismes de défense développés non seulement par les cellules hématopoïétiques mais également par les cellules épithéliales ;
- de la spécificité des diverses familles de récepteurs innés qui ont été récemment identifiées (TLR, lectines de type C, TRAM, etc.) ;
- des conséquences fonctionnelles de leur engagement (étude des voies de signalisation, maturation phénotypique et fonctionnelle des cellules dendritiques, activation des propriétés bactéricides et virucides des autres effecteurs innés) ;
- des contributions respectives des effecteurs innés à l'immunité infectieuse *in vivo* et *in vitro* (spécialisation fonctionnelle des sous-populations de DC et des effecteurs myélomonocytaires, conséquence de leur inactivation ou de leur élimination sur le contrôle de l'infection dans des modèles transgéniques, etc.).

Enfin, certains thèmes émergents mériteraient d'être soutenus, comme par exemple :

- l'étude du rôle des ARN interférents (siRNA) ou des microARN (miRNA) dans la réponse anti-infectieuse et la polarisation fonctionnelle des cellules du système immunitaire. À ce titre, l'analyse de souris déficientes pour les enzymes impliquées dans la production de ces petits ARN devrait permettre d'aborder de façon globale leur rôle biologique dans divers contextes physiopathologiques ;
- l'étude de la spécificité et des propriétés anti-infectieuses et immunorégulatrices des cellules NK et des lymphocytes T non conventionnels, qui semblent participer à la fois à la polarisation précoce des cellules dendritiques et des réponses adaptatives et à la modulation tardive des réponses immunitaires et inflammatoires.

Il importe en outre de développer les travaux en immunogénétique humaine en parallèle de ceux effectués dans des modèles naturels et induits chez la souris. Plusieurs raisons concourent à cette idée : les modèles animaux reflètent mal la situation humaine car il s'agit de modèles d'infection expérimentale, les périodes d'observation sont beaucoup plus brèves, et les environnements sont distincts. De plus, les différences homme/souris en terme d'immunité anti-infectieuse sont multiples.

On doit encourager des travaux d'épidémiologie descriptive des infections sévères responsables d'une morbidité/mortalité importante notamment aux âges extrêmes de la vie : infection néonatale par le streptocoque B, infection par *Neisseria* du jeune enfant (mais aussi de l'adolescent), encéphalites virales, infections pulmonaires et cérébrales des personnes âgées. Ces études peuvent servir de base aux études génétiques de population et de familles susceptibles de mettre en évidence des facteurs génétiques de prédisposition. Il en est bien sûr de même des grandes pathologies infectieuses endémiques.

Ces travaux et la poursuite de l'analyse des précieux modèles des déficits immunitaires héréditaires (variants rares), en « confrontation » avec l'approche infectieuse expérimentale dans des modèles murins (souris dont l'expression de tel ou tel gène est inactivée et des modèles générés par mutagenèse) (*cf.* ci-après) devraient s'avérer très fructueux.

Deux corollaires pratiques :

- il serait sans doute souhaitable d'encourager la mise en place d'un plus grand nombre d'équipes compétentes pour les études de génétique de prédisposition aux pathologies infectieuses ;
- il faut favoriser la mise en place d'animaleries adaptées aux expériences d'infection. Celles-ci sont trop peu nombreuses en France actuellement.

On peut s'interroger sur l'absence de centre de mutagenèse chez la souris en France (problème qui dépasse l'infectiologie. . .) même si plusieurs équipes sont impliquées dans des projets en collaboration internationale (*cf.* ci-après).

Au-delà d'un soutien ciblé des programmes de recherche évoqués ci-dessus, il faudrait se donner les moyens d'accomplir les sauts technologiques requis pour une évaluation globale et systémique des réponses immunitaires vis-à-vis d'agents infectieux. Plusieurs options complémentaires sont proposées :

- il faudrait par exemple rapprocher certaines équipes qui exploitent des technologies sophistiquées (imagerie confocale dynamique, microscopie intravitale) pour répondre à des questions d'immunologie fondamentale, avec celles développant des modèles d'infection *in vivo* et *in vitro*. Ceci pourrait permettre d'évaluer de façon dynamique et dans un contexte totalement physiologique les interactions entre hôte et pathogène et leurs conséquences immunologiques. Il faudrait parallèlement encourager la production de nouveaux modèles animaux adaptés au suivi des réponses immunitaires *in vivo* (par exemple, souris exprimant des transgènes fluorescents sous le contrôle de promoteurs spécifiques de sous-populations

immunitaires ou de gènes de stress/activation définis, permettant par conséquent le suivi de ces sous-populations cellulaires ou l'étude dynamique de l'expression de gènes particuliers au cours de l'infection) ;

– il faudrait encourager les travaux visant à évaluer de façon globale le transcriptome et/ou le protéome de cellules ou compartiments subcellulaires avant et après infection, ou exposés à des stimulus ou stress infectieux définis. L'enjeu ici est non seulement la caractérisation des nouveaux facteurs ou mécanismes participant à l'activation et/ou la polarisation fonctionnelle des cellules innées et adaptatives, mais également l'identification de corrélats immunologiques associés à une immunité protectrice ou permettant l'évaluation de protocoles vaccinaux. Plusieurs analyses transcriptionnelles mais peu d'études protéomiques globales à partir de cellules infectées ont été publiées jusqu'à présent. Aucun de ces travaux n'émane d'équipes françaises, alors que notre pays est assez bien positionné pour mener ce type de recherche. En effet des plates-formes d'analyse transcriptionnelle et protéomique à haut débit ont été déjà mises en place, notamment grâce au programme Génopole, et plusieurs d'entre elles ont largement démontré leur qualité et leur excellente processivité. La logique serait par conséquent de prioriser le financement des programmes en immunologie infectieuse adossés à ces plates-formes reconnues, plutôt que le financement de l'infrastructure et l'équipement des plates-formes elles-mêmes, qui pourrait se faire par d'autres sources ;

– les études évoquées ci-dessus pourraient permettre d'affiner la conception de puces ADN ou protéine pour une évaluation semi-quantitative de nombreux paramètres immunologiques dans des modèles animaux ou dans le cadre d'évaluations cliniques. Dans le même ordre d'idées, le développement des approches cytométriques permettant une analyse simultanée de nombreux paramètres phénotypiques et fonctionnels sur des échantillons biologiques de taille raisonnable pourrait être encouragé. À ce titre, la commercialisation récente de cytomètres permettant l'analyse simultanée de jusqu'à 17 paramètres distincts et l'optimisation de techniques permettant une analyse cytométrique non seulement de marqueurs de surface mais également de marqueurs fonctionnels intracellulaires (cytokines et autres molécules effectrices, cascades de signalisation. . .), rendent désormais possible une évaluation fonctionnelle poussée de sous-populations cellulaires très minoritaires au sein d'échantillons *ex vivo* ;

– il faudrait également encourager la génération de souris déficientes pour un large ensemble de gènes immunitaires et leur exploitation pour l'évaluation de réponses anti-infectieuses. Plusieurs actions complémentaires seraient envisageables pour répondre à cet objectif :

  – en facilitant la diffusion des modèles de souris *knock-out/knock-in* d'ores et déjà disponibles, par exemple par l'amélioration de

la gestion de ces lignées au niveau national et le financement de leur maintien dans des structures agréées (de type CDTA d'Orléans). Quelques initiatives récemment prises dans ce sens (par exemple par N. Glaichenhaus) pourraient être logiquement soutenues,

– en encourageant la production à large échelle de nouveaux modèles murins notamment par des approches haut débit de recombinaison homologue ou transduction lentivirale de siRNA, qui permettent non seulement l'inactivation ciblée de nombreux gènes immunitaires d'intérêt mais également la production de séries alléliques requises pour une évaluation fonctionnelle fine de gènes particuliers. Les approches de génétique classique visant à générer de nouveaux phénotypes par mutagenèse chimique ou insertionnelle devraient également être soutenues. L'intérêt de telles approches, non biaisées, est de pouvoir évaluer les conséquences fonctionnelles de mutations altérant certaines fonctions d'un gène sans supprimer son expression (Appleby et Ramsdell, 2003). Plusieurs équipes françaises (à Marseille, Strasbourg et Paris) sont impliquées dans des programmes de mutagenèse *in vivo* à large échelle, menés au sein de consortiums internationaux,

– de tels programmes pourraient aboutir à la production de nouveaux modèles animaux pertinents en immunologie infectieuse, à condition de les associer à des plates-formes d'évaluation physiologique ambitieuses, permettant le criblage concomitant de très nombreux paramètres immunologiques sur un grand nombre de lignées en situation saine ou confrontées à divers pathogènes. La structuration de telles plates-formes (immunomonitorage, modèles infectieux) dont les critères d'évaluation principaux seraient la processivité, l'exhaustivité des techniques d'immunomonitorage et la qualité des équipes scientifiques auxquelles elles seraient adossées, devrait par conséquent être fortement encouragée.

Références bibliographiques

Akira S., Takeda K., Kaisho T. (2001). Toll-like receptors : critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunol,* **2** : 675-680.

Aliberti J. (2005). Host persistence : exploitation of anti-inflammatory pathways by Toxoplasma gondii. *Nat Rev Immunol,* **5** : 162-170.

Appleby MW., Ramsdell F. (2003). A forward-genetic approach for analysis of the immune system. *Nature Rev Immunol,* **3 :** 463-471.

Banchereau J., Steinman RM. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature,* **392** : 245-252.

Bendelac A., Bonneville M., Kearney JF. (2001). Autoreactivity by design : innate B and T lymphocytes. *Nature Rev Immunol*, **1** : 177-186.

Bluestone JA., Abbas AK. (2003). Natural *vs.* adaptive regulatory T cells. *Nature Rev Immunol,* **3** : 253-257.

Casanova JL., Abel L. (2004). The human model : a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nature Rev Immunol,* **4** : 55-66.

Davis MM., Bjorkman PJ. (1988). T cell antigen receptor genes and T cell recognition. *Nature*, **334** : 395-402.

Fischer A. (2004). Human primary immunodeficiency diseases : a perspective. *Nat Immunol,* **5** : 23-30.

Guermonprez P., Valladeau J., Zitvogel L., Thery C., Amigorena S. (2002). Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, **20** : 621-667.

Hoffmann JA. (2003). The immune response of Drosophila. *Nature,* **426** : 33-38.

Kapsenberg ML. (2003). Dendritic cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nature Rev Immunol*, **3** : 984-993.

Martin F., Kearney JF. (2000). B-cell subsets and the mature pre-immune repertoire. Marginal zone and B-1 B cells as part of a « natural immune memory ». *Immunol Rev*, **175** : 70-79.

Matzinger P. (2002). The danger model : a renewed sense of self. *Science*, **296**, 301-305.

Medzhitov R., Janeway CA. (1998). Innate immunity, the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, **91** : 295-198.

Reddehase MJ. (2002). Antigens and immunoevasins : opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat Rev Immunol,* **2** : 831-844.

Tonegawa S. (1983). Somatic generation of antibody diversity. *Nature,* **302** : 575-581.

van Kooyk Y., Gejtenbeek TB. (2003). DC-SIGN : escape mechanisms for pathogens. *Nat Rev Immunol,* **3** : 697-709.

SOUS-CHAPITRE 9.4

Infections, cancers et maladies de l'immunité

JEAN-FRANÇOIS BACH, GUY BLAUDIN DE THÉ ET GÉRARD ORTH

Introduction

Le bilan dressé par l'Organisation mondiale de la santé sur le poids des maladies infectieuses en termes de morbidité et de mortalité à l'échelle globale, environ 15 millions de décès en 2001, soit 28,5 % de la mortalité globale, est dramatique. Ce bilan s'alourdit, encore, si l'on prend en compte des maladies qui constituent des conséquences à long terme d'une infection (OMS, 2002).

Il est, en effet, maintenant bien établi que des agents infectieux constituent l'une des principales causes de cancer et qu'une infection virale, bactérienne ou parasitaire joue un rôle causal dans le développement de près de 20 % des cancers. Ces cancers ont été responsables d'environ 1 500 000 décès en 2001 et les pays en développement ont payé le tribut le plus lourd (plus de 75 % des cas) (Pagano *et al.*, 2004 ; Parkin *et al.*, 1999 ; Parkin *et al.*, 2005 ; Kleihues et Stewart, 2003). Et, pourtant, cette étiologie infectieuse rend possible la prévention de ces cancers.

Non moins important est le rôle étiologique plausible que jouent des infections dans la genèse des maladies auto-immunes, une cause très importante de morbidité dans les pays industrialisés (Fairweather *et al.*, 2001). Mais, de manière paradoxale, les infections pourraient aussi jouer un rôle protecteur contre les maladies auto-immunes et inflammatoires. C'est ce que suggère l'augmentation de l'incidence de ces maladies qui accompagne la diminution de celle des maladies infectieuses dans les pays développés (Bach, 2002).

Ce chapitre est consacré à un bilan de nos connaissances dans ces domaines et aux enjeux que représentent, pour la recherche et la santé publique, les conséquences à long terme des infections virales, bactériennes ou parasitaires.

1 | Infections et cancers

1.1 État des connaissances

La notion selon laquelle une infection peut être à l'origine d'un cancer humain n'est acceptée que depuis environ 25 ans. Cependant, la possibilité de transmettre, à l'aide d'extraits acellulaires, une leucémie et un sarcome de la poule avait été établie dès le début du XX^{e} siècle, précédant la démonstration de l'origine virale de tumeurs survenant chez des mammifères : les cancers cutanés du lapin résultant de la transformation maligne de verrues et les tumeurs mammaires, les leucémies ou les sarcomes de la souris. Une étape importante de l'histoire de la cancérogenèse a été la démonstration de la capacité qu'ont certains rétrovirus animaux, agents de leucémies ou de sarcomes, et des virus à ADN non oncogènes dans les conditions naturelles, comme le virus du polyome de la souris, le virus SV40 (un *polyomavirus* simien) et certains adénovirus humains, de transformer des cellules en culture et d'induire des tumeurs dans les conditions expérimentales. L'étude de ces virus « oncogènes » a grandement contribué à notre compréhension de la régulation de la croissance de la cellule normale et à celle des mécanismes de la cancérogenèse. Elle a permis la découverte des oncogènes et la caractérisation de protéines cellulaires régulant négativement le cycle cellulaire, les produits de gènes « suppresseurs » de tumeur (Nevins, 2001). Le premier indice en faveur du rôle d'un agent infectieux dans un cancer humain a été la mise en évidence de l'association entre un lymphome de l'enfant africain (lymphome de Burkitt) et un membre de la famille des *Herpesviridae* découvert en 1964, le virus d'Epstein-Barr (EBV) (de Thé *et al.*, 1978).

1.1.1 Infections chroniques et cancers

Critères de causalité

Les études épidémiologiques (études cas-témoins ou études de cohortes) ont joué un rôle essentiel pour établir une association entre un agent infectieux et un cancer. Un certain nombre de critères ont été proposés pour évaluer la nature causale de ces associations : la force de l'association (*odds ratios*), sa constance et sa spécificité ; la démonstration que l'infection précède le cancer (une condition *sine qua non*) ; la plausibilité de l'hypothèse (biologie de l'agent, données mécanistes) et sa cohérence avec l'histoire naturelle de la maladie ; l'existence de preuves expérimentales (impact d'interventions de prévention) ; une analogie avec des maladies animales survenant dans les conditions naturelles. Dans le cas des virus, deux critères sont importants : la présence du génome viral (ou d'une région sub-génomique spécifique) dans les cellules tumorales et la capacité du virus (ou de gènes viraux spécifiques) de stimuler la prolifération de cellules normales de même origine que les cellules tumorales, *in vitro*, et d'entraîner leur immortalisation ou leur transformation. S'il est maintenant bien établi que certains agents infectieux, surtout des virus, sont à l'origine de cancers, la totalité des critères ne s'applique qu'à certains d'entre eux (Bosch *et al.*, 2002 ; Kleihues et Stewart, 2003).

Les cancers associés à une infection et leurs agents

Les cancers humains associés à une infection et leurs agents sont présentés dans les tableaux 9.4-1 et 9.4-2. Les organes et les tissus affectés sont le foie (HBV, HCV, douves), le col de l'utérus, des muqueuses malpighiennes et la peau (HPV), les tissus lymphoïdes (EBV, HTLV-I, HHV-8), l'endothélium vasculaire (HHV-8), l'estomac (*Helicobacter pylori*) et la vessie (*Schistosoma haematobium*). Certains de ces cancers sont parmi les plus meurtriers à l'échelle globale : le cancer de l'estomac (930 000 nouveaux cas et 700 000 décès, en 2002), le carcinome hépatocellulaire (623 000 nouveaux cas, 586 000 décès) et le carcinome du col de l'utérus (494 000 nouveaux cas, 274 000 décès) (OMS, 2002). La fraction de chaque type de cancer attribuable à une infection varie selon l'agent infectieux, la tumeur et la région géographique (Pagano *et al.*, 2004 ; Kleihues et Stewart, 2003). Une quinzaine de génotypes de papillomavirus sont à l'origine de la quasi-totalité des carcinomes malpighiens et des adénocarcinomes du col de l'utérus, les génotypes plus fréquents étant le HPV16 et le HPV18. Une fraction moindre des carcinomes de la région anale, de la vulve, du pénis et de l'oropharynx leur est aussi associée. Plus de 75 % des cancers du foie sont liés aux virus des hépatites B (plus de 50 %) ou C (environ 20 %). Plus

Virus (famille, génome)	Cancer	Mécanismes (oncogènes viraux)	Cofacteurs
Epstein-Barr (EBV) (*Herpesviridae*, ADN)	Lymphome de Burkitt	?	Génétique, environnement
	Maladies lymphoprolifératives B	Directs (EBNA 1-6, LMP1-3)	Immunosuppression (VIH, allogreffe)
	Maladie de Hodakin		
	Carcinome du rhino-pharynx	Directs (LMP1,2)	Génétique, alimentation
Hépatite B (HBV) (*Hepadnaviridae*, ADN)	Carcinome hépatocellulaire	Directs (HBx, préS2), indirects	Aflatoxines, alcool
Hépatite C (HCV) (*Flaviviridae*, ARN)	Carcinome hépatocellulaire	Indirects	Aflatoxines, alcool
Papillomavirus humains (HPV) (*Papillomaviridae*, ADN)			
HPV16, 18, 31, 33, 45, ...	Carcinome du col de l'utérus et autres sites	Directs (E6. E7)	Immunosuppression. tabac. contraception orale, génétique
HPV5	Carcinome cutané (épidermodysplasie verruciforme)	Directs (E6. E7)	Génétique. rayons UV. immunosuppression
HTLV-1 (*Retroviridae*, ARN)	Leucémie/ lymphome T	Directs (Tax)	Génétique
HHV-8	Sarcome de Kaposi	Directs (vGPCR K1, ...)	Immunosuppression (VIH), génétique
(*Herpesviridae*, ADN)	Maladie de Castleman Lymphome des cavités		

Tableau 9.4-1
Agents infectieux non viraux associés à des cancers humains.

Agent	Cancer	Mécanismes
Bactérie : *Helicobacter pylori*	Carcinome de l'estomac Lymphome B gastrique	Indirects
Parasite : *Schistosoma haematobium*	Carcinome de la vessie	Indirects
Opisthorchis viverrini *Clonorchis sinensis*	Cholangiocarcinome	Indirects

Tableau 9.4-2
Agents infectieux non viraux associés à des cancers humains.

de 50 % des cancers gastriques le sont à une infection par *H. pylori*. Le virus EBV est détecté dans 100 % des carcinomes indifférenciés du rhinopharynx et 100 % des cas africains de lymphome de Burkitt, alors qu'il ne l'est que dans 20 % des cas de lymphome de Burkitt des pays occidentaux et dans 30 à 50 % des cas de maladie de Hodgkin (Pagano *et al.*, 2004).

Alors que la plupart des cancers liés à une infection ont une répartition globale, certains présentent une distribution géographique caractéristique. C'est le cas du lymphome de Burkitt (zone tropicale de l'Afrique), du carcinome du rhinopharynx (Chine du Sud), de la leucémie de l'adulte à cellules T (Japon) ou du sarcome de Kaposi classique (Afrique centrale ou orientale, pays du pourtour méditerranéen), survenant en l'absence d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce caractère endémique suggère que des cofacteurs, essentiellement génétiques et environnementaux, contribuent au développement de ces cancers (Parkin *et al.*, 1999).

Il faut mentionner, aussi, quelques exemples de cancers pour lesquels le rôle d'un virus est suspecté mais non encore établi. C'est le cas de l'association du virus SV40 avec le mésothéliome ou de celle de polyomavirus humains (virus BK et JC) avec des tumeurs cérébrales. Ou, encore, de l'association du virus EBV avec certains carcinomes mammaires ou gastriques (Pagano *et al.*, 2004). Enfin, des données épidémiologiques suggèrent que des infections jouent un rôle dans la pathogenèse des leucémies lymphoblastiques aiguës de l'enfant (Greaves, 2004).

Des virus sont également à l'origine de cancers observés, dans les conditions naturelles, chez les animaux de rente ou de compagnie. C'est le cas de

la maladie de Marek (prolifération de lymphocytes B due à un membre de la famille des *Herpesviridae*) et des leucémies de la poule (dues à des rétrovirus), de la leucémie (rétrovirus) et de carcinomes des voies digestives antérieures (papillomavirus) de la vache, et de la leucémie ou du sarcome du chat (rétrovirus).

Caractères généraux des infections liées au développement d'un cancer

Plusieurs caractères sont communs aux infections pouvant conduire au développement d'un cancer (Pagano *et al.*, 2004). Ces infections sont généralement acquises très tôt dans la vie et sont très répandues. Ainsi, dans toutes les populations, plus de 90 % des adultes présentent des anticorps contre le virus EBV, à la suite d'une infection acquise le plus souvent au cours des trois premières années (en Afrique) ou durant l'adolescence. Dans les pays occidentaux, ce virus est l'agent de la mononucléose infectieuse, une maladie bénigne dont la guérison est due à une réaction cytotoxique spécifique à médiation cellulaire. L'infection par les papillomavirus génitaux est une conséquence usuelle, souvent asymptomatique, de l'activité sexuelle. *Helicobacter pylori* est à l'origine de l'une des infections bactériennes les plus communes ; cette bactérie est à l'origine de l'ulcère peptique. Les modes de transmission de ces infections sont divers : de la mère à l'enfant (EBV, HBV, HTLV-1), par voie sexuelle (HPV, HBV, HTLV-1, HHV-8) ou digestive (*H. pylori*), ou par la salive (EBV) ou le sang (HBV, HCV). Une grande latence (décades) sépare l'infection du développement du cancer. Ce développement résulte d'un processus à étapes multiples. Ainsi, par exemple, le développement d'un cancer du col utérin est-il précédé de celui de lésions intra-épithéliales (dysplasie, carcinome *in situ*). Le carcinome hépatocellulaire constitue une complication des hépatites chroniques (HBV, HCV) et de la cirrhose qui en résulte. Une gastrite chronique, une atrophie, une métaplasie et une dysplasie de la muqueuse sont les précurseurs de l'adénocarcinome de l'estomac (Orth, 2005 ; Kleihues et Stewart, 2003).

Bien que les infections associées à un risque de cancer soient très répandues, seule une minorité des personnes infectées souffrira d'un cancer. Ainsi, une leucémie T n'est observée que chez 5 % des personnes infectées par le virus HTLV-1 au Japon. Si la grande majorité des femmes a été, à un moment, infectée par un HPV potentiellement oncogène, leur risque de développer un cancer cervical n'excède pas 1 %. Le risque de développer un cancer du foie est de l'ordre de 5 à 20 % chez des patients souffrant d'une infection chronique par le virus HCV. L'incidence du sarcome de Kaposi (HHV8) est très faible dans les régions non endémiques, en l'absence d'infection par le VIH (Pagano *et al.*, 2004).

Cofacteurs

Des cofacteurs de natures diverses influencent le risque de cancer à la suite d'une infection.

Au premier plan de ceux-ci figurent les facteurs immunologiques. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine est un facteur déterminant pour l'expression du potentiel oncogène de l'HHV-8 et de l'EBV. L'incidence du sarcome de Kaposi est multipliée par un facteur supérieur à 1 000 chez des patients infectés par le VIH par rapport à la population générale. Les multitraitements antirétroviraux efficaces ont entraîné une forte diminution de l'incidence de cette maladie dans les pays industrialisés. Mais le sarcome de Kaposi représente un problème de santé publique important en Afrique orientale et centrale. De même, l'infection par le VIH est associée à une forte augmentation du risque de lymphome non hodgkinien et, à un degré moindre, de la maladie de Hodgkin. La fréquence de la détection du génome de l'EBV dans ces tumeurs varie en fonction de leur type. Le virus EBV est aussi à l'origine de maladies lymphoprolifératives observées chez les patients immunodéprimés en raison d'une allogreffe d'organe (Pagano *et al.*, 2004).

Les facteurs génétiques et des facteurs de l'environnement jouent également un rôle dans le développement des tumeurs qui présentent un caractère endémique, en dépit de la distribution globale des infections. C'est le cas, en particulier, du carcinome du rhinopharynx et du lymphome de Burkitt associés à l'EBV ou de la leucémie T de l'adulte causée par le HTLV-1. Le polymorphisme des gènes de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (des gènes mis en jeu dans la réponse immunitaire spécifique) influencerait la sensibilité à ces tumeurs. De même, certains haplotypes des gènes de classe II ont un effet, positif ou négatif, sur la probabilité de développer un cancer du col de l'utérus. Le polymorphisme de gènes de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1ß, TNFα) influerait le risque du développement d'un cancer gastrique au cours d'une infection chronique par *H. pylori*. En fait, les facteurs génétiques restent très incomplètement définis. Ils jouent, vraisemblablement, un rôle très important dans les variations interindividuelles de la réponse à l'infection : latence ou maladie, guérison ou chronicité, risque de développement d'un cancer. L'étude de deux maladies génétiques monogéniques, le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X et l'épidermodysplasie verruciforme associée à un risque élevé de cancer cutané, a montré que la sensibilité à un cancer induit par un virus peut résulter d'une seule mutation dans un seul gène : le gène *SAP* (sensibilité à l'EBV) ou les gènes *EVER1 et EVER2* (sensibilité au HPV5).

Des facteurs de l'environnement sont également mis en jeu dans les cancers endémiques : l'infection chronique par l'agent de la malaria dans le cas du lymphome de Burkitt ; des substances contenues dans des aliments traditionnels

(poissons salés) ou des plantes médicinales dans le cas du carcinome du rhinopharynx en Chine. Les aflatoxines cancérogènes d'origine fongique constituent un cofacteur alimentaire de la cancérogenèse hépatique dans certains pays d'Afrique et d'Asie. L'usage du tabac et la contraception orale augmentent, modérément, le risque de cancer du col de l'utérus chez des femmes infectées par un HPV oncogène (Orth, 2005 ; Pagano *et al.*, 2004 ; Kleihues et Stewart, 2003).

1.1.2 Les mécanismes conduisant de l'infection au cancer

Les infections associées au développement de cancers humains sont très diverses. En particulier, les virus mis en jeu sont très différents par la structure de leur génome, leur mode de réplication, et leur tropisme cellulaire. La plupart des tumeurs associées à un virus sont monoclonales. Le génome viral persiste dans les cellules tumorales sous une forme libre, épisomique (EBV, HHV-8), ou sous une forme intégrée au génome cellulaire (HPV, HTLV-1, HBV). L'intégration peut être une étape du cycle viral (HTLV-1). Elle peut aussi représenter un cul-de-sac pour le virus (HPV, HBV) mais joue, alors, un rôle essentiel dans la cancérogenèse. En règle générale, les produits de certains gènes viraux sont mis en évidence dans les cellules tumorales (Nevins, 2001).

Les virus EBV, HPV, HTLV-1 et HHV-8 ont la capacité d'immortaliser ou de transformer, *in vitro*, des cellules normales de même origine que les cancers auxquels ils sont associés. Ce n'est pas le cas des virus HBV et HCV. L'expression ciblée de certaines protéines de ces virus entraîne, cependant, la formation de tumeurs hépatiques chez des souris transgéniques. La capacité de certains virus d'induire une immortalisation ou une transformation cellulaire, *in vitro*, résulte directement de la fonction de gènes (oncogènes) viraux. Certains de ces gènes sont d'origine inconnue (gènes *E6* et *E7* des HPV, *Tax* du HTLV-1, *LMP-1* et *LMP-2* de l'EBV) ; d'autres dérivent d'un gène cellulaire, comme c'est le cas du gène *v-GPCR* du HHV-8 apparenté au gène d'un récepteur de chimiokine et dont le produit est l'équivalent d'un récepteur activé. Certains de ces gènes viraux jouent un rôle essentiel dans le cycle du virus. Ainsi, la fonction des protéines E6 et E7 des HPV est d'activer la machinerie de synthèse de l'ADN et d'inhiber l'apoptose, afin de permettre la réplication virale dans des kératinocytes qui ne se divisent pas car engagés dans un processus de différenciation terminale. Dans le cas des HPV génitaux oncogènes, les oncoprotéines virales interagissent avec les protéines pRb (E7) et p53 (E6) et entraînent l'inactivation de protéines cellulaires jouant un rôle crucial dans la régulation du cycle cellulaire et le maintien de l'intégrité du génome cellulaire. L'expression de ces oncoprotéines virales dans des kératinocytes, *ex vivo*, entraîne leur immortalisation. La fonction de la protéine LMP1 du virus EBV est celle d'un récepteur activé de la famille du récepteur du TNF ; cette protéine virale joue un rôle majeur dans

l'établissement de la latence du virus dans des lymphocytes B mémoire quiescents, en pervertissant la biologie de la cellule hôte (Nevins, 2001, Orth, 2005, Pagano *et al.,* 2004 ; Thorley-Lawson, 2005).

Les mécanismes par lesquels une infection peut mener au développement d'un cancer sont directs ou indirects, selon l'agent (tableaux 9.4-1 et 9.4-2) (Nevins, 2001 ; Pagano *et al.*, 2004).

Mécanismes directs de carcinogenèse

Il est maintenant admis que certains virus, les papillomavirus oncogènes (en particulier le HPV 16 et le HPV 18) et les virus HHV-8 et HTLV-1, sont la cause primaire des cancers auxquels ils sont associés. Ainsi, les *odds ratios* définissant le risque de cancer du col de l'utérus chez des femmes infectées par un HPV oncogène sont très élevés (des valeurs comprises entre 66 et 419, selon le génotype). Ces virus utilisent des stratégies variées pour aboutir à deux mécanismes généraux de stimulation de la division cellulaire. Le premier est une activation constitutive de voies de signalisation mitogènes. Cette activation peut résulter, par exemple, de l'activité de protéines virales ayant la fonction d'un récepteur activé (HHV-8, EBV) ou de protéines ayant la capacité de *trans*-activer de nombreux gènes cellulaires, comme c'est le cas de la protéine Tax du virus HTLV-1, mise en jeu dans l'initiation du processus tumoral. Le deuxième mécanisme consiste en l'interférence directe de protéines virales (comme les oncoprotéines E6 et E7) avec des protéines cellulaires régulant la transition entre les phases G1 et S du cycle cellulaire et l'apoptose (Nevins, 2001). La progression tumorale met en jeu l'activation ou l'inactivation de nombreux gènes, à la suite d'événements génétiques ou épigénétiques affectant le génome cellulaire. Les virus peuvent y contribuer en engendrant des défauts de la réparation de l'ADN cellulaire (protéine E6 des HPV) ou des anomalies de la duplication des centrosomes et une aneuploïdie (protéine E7 des HPV), qui sont à l'origine d'une instabilité génétique, ou en activant l'expression de gènes contribuant à l'invasion ou à la métastase. À cela s'ajoutent les diverses stratégies qu'utilisent les virus pour s'opposer aux réactions immunitaires, innées ou spécifiques, de leur hôte (Pagano *et al.,* 2004).

Des inconnues subsistent quant au rôle que joue le virus EBV dans la plupart des tumeurs auxquelles il est associé (Thorley-Lawson, 2005). C'est le cas, en particulier, du lymphome de Burkitt de l'enfant. Le génome viral n'est détecté que dans environ 20 % des cas survenant dans les pays occidentaux, à la différence des cas africains, et seul le gène requis pour le maintien des épisomes viraux (*EBNA-1*) est exprimé dans les cellules tumorales. Quel que soit son statut viral, le lymphome de Burkitt se caractérise par des translocations chromosomiques qui placent le gène *c-myc* sous le contrôle du promoteur des gènes des chaînes

légères ou des chaînes lourdes des immunoglobulines. L'activation du gène *c-myc* qui en résulte constitue le mécanisme moléculaire principal à l'origine du lymphome de Burkitt, dont le virus EBV ne serait qu'un cofacteur. En revanche, plusieurs gènes susceptibles de provoquer une prolifération cellulaire (dont le gène *LMP 1*) sont exprimés dans les carcinomes du rhinopharynx et dans les dysplasies qui en constituent le précurseur ; la totalité de ces gènes le sont dans les maladies lymphoprolifératives associées à une immunosuppression acquise (VIH) ou iatrogène (allogreffe d'organes) (Pagano *et al.*, 2004).

Les virus HBV et HCV n'ont pas la capacité de transformer des cellules, *in vitro*. Il est cependant vraisemblable que certaines protéines virales participent directement au processus de cancérogenèse. C'est le cas de la protéine HBx du virus HBV, capable de *trans*-activer de nombreux gènes cellulaires (Pagano *et al.*, 2004).

Le rôle des virus dans la progression tumorale est moins bien défini. Cette progression met en jeu l'activation ou l'inactivation de nombreux gènes, à la suite d'événements génétiques ou épigénétiques affectant le génome cellulaire. Les virus peuvent contribuer à la progression tumorale en engendrant des défauts de la réparation de l'ADN cellulaire (protéine E6 des HPV), en induisant des anomalies de la duplication des centrosomes et une aneuploïdie (protéine E7 des HPV) ou, encore, en activant l'expression de gènes contribuant à l'invasion et à la métastase (Pagano *et al.*, 2004). En dépit des grandes similarités entre la pathogenèse des hépatites chroniques associées aux deux virus des hépatites, l'étude génétique de tumeurs a révélé que les mutations du gène p53 sont fréquentes, et celles du gène de la ß-caténine rares, dans les cancers associés au virus HBV, alors qu'une situation inverse est observée pour les cancers associés au HCV. Cela suggère que les virus HBV et HCV jouent des rôles différents dans la cancérogenèse hépatique (Pagano *et al.*, 2004).

Mécanismes indirects de carcinogenèse

Ce sont les infections chroniques engendrées par certains agents infectieux ou parasitaires qui entraînent un risque du développement d'un cancer. Il en est ainsi des hépatites chroniques causées par les virus des hépatites B et C et de la gastrite chronique provoquée par la colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori*, à laquelle contribuent des protéines bactériennes (CagA, VacA, . . .) (Blaser et Atherton, 2004). Il en est de même de l'infestation chronique de la vessie ou des canaux biliaires intra-hépatiques que provoquent certains parasites, endémiques dans certains pays d'Asie ou d'Afrique (tableau 9.4-2). Il en résulte des réponses inflammatoires ou immunitaires qui aboutissent à la production d'espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote (neutrophiles, macrophages activés), et sont à l'origine d'effets génotoxiques, de phénomènes apoptotiques ou

de l'activation de l'expression de gènes. Par les dommages tissulaires qu'elles induisent, ces inflammations locales entraînent une régénération chronique et une potentialisation à des effets génotoxiques (Pagano *et al.*, 2004). Le lymphome gastrique résulte d'une stimulation de la prolifération de lymphocytes B de la muqueuse gastrique par des lymphocytes T spécifiques d'antigènes d'*H. pylori*. Aux premiers stades de la maladie, une éradication de l'infection entraîne une régression du lymphome (Blaser et Atherton, 2004 ; Pagano *et al.*, 2004).

1.2 Perspectives dans les domaines de la prévention et du traitement

L'association d'une fraction importante des cancers à une infection (près de 20 % à l'échelle mondiale) rend théoriquement possible leur prévention. Elle devrait aussi permettre des approches thérapeutiques spécifiques.

1.2.1 Prévention primaire

La prévention primaire a pour objectif d'empêcher les infections qui entraînent un risque de survenue d'un cancer. La vaccination prophylactique représente, en théorie, une stratégie idéale. Un vaccin efficace, sans danger, permet de prévenir l'infection par le virus HBV. Un programme de vaccination systématique du nouveau-né, institué à Taiwan en 1984, a réduit l'incidence du cancer hépatocellulaire chez des enfants âgés de 6 à 14 ans, apportant une preuve du rôle causal du virus HBV (Chang *et al.*, 1997). Le vaccin contre l'hépatite B a été intégré dans les programmes nationaux d'immunisation des pays en développement. Un vaccin efficace contre les papillomavirus les plus fréquemment détectés dans les cancers du col de l'utérus, HPV16 et HPV18, vient d'être mis au point et sa mise sur le marché est attendue dans un futur proche. Une vaccination systématique contre ces deux virus devrait, en théorie, permettre de prévenir 70 % des cancers du col de l'utérus (Cohen, 2005 ; Orth, 2005). Le développement d'un vaccin contre l'hépatite C est difficile en raison de l'hétérogénéité génétique du virus. Cependant, les méthodes permettant de détecter ce virus ont pratiquement permis d'éliminer le risque d'infection par transfusion dans les pays industrialisés. Un vaccin expérimental contre le virus EBV a été développé, mais ni ce vaccin et ni un vaccin contre le virus HTLV-1 ne constituent une priorité pour l'industrie pharmaceutique, devant l'urgence de développer un vaccin contre le VIH. Aucun vaccin contre *H. pylori* n'est disponible, pour l'instant. Un tel vaccin permettrait non seulement de prévenir une proportion importante des cancers gastriques (dont le pronostic est mauvais) et le lymphome gastrique.

Il faut souligner qu'un vaccin contre le virus de la maladie de Marek de la poule a permis l'éradication de cette maladie et qu'un vaccin contre le rétrovirus de la leucémie du chat est disponible.

1.2.2 Prévention secondaire

Le traitement des infections chroniques et le dépistage des lésions précurseurs des cancers invasifs sont à la base de la prévention secondaire des cancers associés à une infection. Les hépatiques chroniques virales, en particulier les hépatites ayant atteint le stade de la cirrhose, constituent un risque majeur pour le développement du carcinome hépatocellulaire. Le traitement des hépatites virales chroniques, associant l'interféron α pégylé à des analogues de nucléosides ou de nucléotides, devrait avoir un impact sur l'incidence du cancer hépatique dans les pays développés. De même, le dépistage de l'infection par *H. pylori* et son traitement ont été préconisés pour la prévention du cancer de l'estomac (Pagano *et al.*, 2004).

Les lésions intra-épithéliales (dysplasie, carcinome *in situ*), malpighiennes ou glandulaires, constituant les précurseurs des cancers invasifs du col de l'utérus, sont le résultat d'une infection par des papillomavirus. Le dépistage cytologique de ces lésions, ainsi qu'un traitement et une surveillance adéquats des femmes présentant un frottis cervical anormal, ont permis une diminution remarquable de la morbidité due à ce cancer, dans les pays où ce dépistage est organisé. L'adjonction de la détection des génotypes potentiellement oncogènes à la cytologie devrait permettre d'augmenter la sensibilité du dépistage cytologique (Orth, 2005). Dans le cas du cancer du rhinopharynx, un test sérologique détectant des anticorps antiviraux de type IgA permet de dépister les patients présentant une dysplasie précancéreuse ou un cancer précoce que l'on peut traiter favorablement par radiothérapie.

1.2.3 Traitement

L'expression continue de certaines protéines virales au cours du processus de cancérogenèse offre la perspective d'approches thérapeutiques nouvelles. L'immunothérapie des maladies lymphoprolifératives causées par le virus EBV chez des patients immunodéprimés et celle des néoplasies génitales dues aux HPV16 et HPV18 (ciblant les oncoprotéines E6 et E7) sont l'objet d'essais cliniques.

1.3 Les cancers associés à une infection en France

1.3.1 Un problème important de santé publique

Les cancers potentiellement associés à une infection virale ou bactérienne représentent près de 10 % des nouveaux cas observés en France (environ 278 000, en 2000) et de la mortalité (150 000 décès) qu'ils entraînent. Le poids

annuel de ces cancers a été estimé à 7 976 nouveaux cas et 5 069 décès pour le cancer de l'estomac, 5 976 nouveaux cas et 7 850 décès pour le cancer du foie, 3 337 nouveaux cas et 1 004 décès pour le cancer du col de l'utérus, 9 908 nouveaux cas et 5 243 décès pour les lymphomes malins non hodgkiniens et 1 367 nouveaux cas et 220 décès pour la maladie de Hodgkin (Institut de veille sanitaire, 2003). En fait, on ne dispose pas des données épidémiologiques qui permettraient de connaître la fraction de ces cancers réellement attribuable à une infection. Cette fraction est proche de 100 % pour les cancers du col de l'utérus : la fréquence de détection d'un HPV a été de 97 % et celle du HPV16 et du HPV18, de 55,8 et 13,2 %, respectivement, dans une étude réalisée à l'Institut Curie sur 545 cancers cervicaux invasifs (de Crémoux et Sastre-Garau, communication personnelle). La fraction des cancers du foie attribuables aux virus des hépatites serait de l'ordre de 70 % et celle des cancers gastriques attribuables à *H. pylori*, de l'ordre de 80 % (carcinomes de type intestinal et de type diffus).

Des incertitudes persistent également sur l'incidence et la prévalence des infections et des pathologies d'origine infectieuse qui entraînent un risque de cancer. Une première estimation de la prévalence des marqueurs du virus HBV, les anticorps anti-HBc (8,8 %) et l'antigène HBs (0,68 %), et une estimation de la prévalence des anticorps anti-HCV (0,8 %) n'ont été publiés que très récemment. Ces taux de prévalence sont nettement plus élevés en cas de précarité sociale. Les porteurs de l'antigène HBs, stigmate d'une infection chronique par le HBV susceptible d'être transmise et d'évoluer vers la cirrhose et le cancer, seraient donc au nombre de 300 000, environ, en France métropolitaine (Institut de veille sanitaire, 2005). Des études restent nécessaires pour préciser les rôles respectifs de chacun des virus des hépatites et de l'alcool dans la cirrhose et le cancer primitif du foie. De même, il reste à déterminer l'incidence et la prévalence des infections génitales par les différents génotypes de HPV potentiellement oncogènes (une quinzaine) et leur part respective dans les néoplasies intra-épithéliales de haut grade (dysplasie sévère, carcinome *in situ*) au sein desquelles figurent les précurseurs des cancers invasifs (Orth, 2005). D'une manière générale, ces données épidémiologiques sont indispensables pour évaluer l'impact des campagnes de dépistage ou de vaccination.

La prévention des cancers associés à une infection est, en théorie, possible. Force est de constater que des efforts restent à faire en France. À une vaccination massive contre le virus HBV entre 1994 et 1998 a succédé une chute dramatique de la couverture vaccinale, en raison de la défiance, non justifiée, de certains médecins et du public à l'égard du vaccin. Ceci est dû à la suspicion d'un rôle de cette vaccination dans le déclenchement de cas de sclérose en plaques, alors qu'une association causale n'est en rien démontrée (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003). La prévention du carcinome hépatocellulaire ne pourrait que bénéficier d'une vaccination universelle

des nourrissons contre le virus HBV et d'une amélioration du dépistage des infections chroniques par les virus des hépatites. De même, le dépistage cytologique des lésions précancéreuses est une arme efficace pour l'éradication du cancer du col de l'utérus, à condition que ce dépistage soit organisé et évalué. Or, une enquête récente a montré que 34 % des femmes françaises n'ont pas bénéficié d'un frottis entre 1994 ou 1995 et 2000 ou 2001 (Rousseau *et al.*, 2002). L'adjonction d'un test de détection des HPV à la cytologie devrait permettre d'augmenter la sensibilité du dépistage. Et, dans le futur, le test virologique pourrait servir de crible pour sélectionner les femmes devant bénéficier de la cytologie (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2004). Mais la prévalence des infections asymptomatiques est élevée chez l'adolescente et la femme jeune et il faudrait disposer des données épidémiologiques propres à la France pour déterminer l'âge à partir duquel ces stratégies pourraient être mises en place avec une spécificité suffisante. Il faut mentionner, enfin, que le groupe d'études français des *Helicobacter* a recommandé, en 2003, d'élargir le dépistage de la bactérie et de traiter l'infection, afin de prévenir la survenue des cancers gastriques.

1.3.2 La recherche sur les cancers d'origine infectieuse

Amédée Borrel et Charles Oberling ont été, en France, les apôtres de la théorie de l'origine infectieuse du cancer, au début et au milieu du siècle dernier. Des travaux français sur le virus EBV, les virus des hépatites, les papillomavirus humains, le virus HTLV-1 et *Helicobacter pylori* ont significativement contribué à établir le rôle causal de ces agents dans des cancers humains et à permettre la prévention de certains d'entre eux.

Les recherches multidisciplinaires, fondamentales ou cliniques, sur les tumeurs associées à une infection revêtent une très grande importance, tant par les progrès de la compréhension des mécanismes de la cancérogenèse et de l'homéostasie tissulaire qu'elles permettent que par les retombées qu'elles peuvent avoir en santé publique. Ainsi, l'analyse de l'ensemble des étapes qui mènent de l'infection au cancer par les approches de la génomique fonctionnelle ouvre de nouvelles perspectives pour la connaissance des mécanismes spécifiquement mis en jeu au cours de la progression tumorale mais aussi pour l'identification de marqueurs permettant un diagnostic précoce ou celle de nouvelles cibles thérapeutiques. Des recherches, souvent d'excellente qualité, sont menées en France sur la biologie cellulaire et moléculaire des virus HBV, HCV, HPV, EBV, HTLV-1 et HHV-8 et sur *H. pylori*, sur les mécanismes de la cancérogenèse associée à certains de ces agents et sur l'histoire naturelle, la prévention et le traitement des maladies chroniques qu'ils causent.

Plusieurs facteurs ont joué et jouent un rôle bénéfique dans ce domaine de recherche. Parmi ceux-ci, il faut mentionner la création en 1983, à Paris, d'un diplôme d'études approfondies « Bases fondamentales de l'oncogenèse », destiné tant à des étudiants issus des facultés des sciences et des grandes écoles qu'à des médecins, et l'aide des associations caritatives (Ligue nationale contre le cancer, Association pour la recherche sur le cancer). Et la vocation récente de l'ANRS (devenue l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) de soutenir des recherches multidisciplinaires sur les virus des hépatites.

1.3.3 Recommandations

Force est de constater que les groupes travaillant sur divers aspects des relations entre un agent infectieux particulier et des tumeurs humaines le font, en général, sans interagir avec des groupes intéressés par d'autres agents et d'autres cancers. Et pourtant, ce qui devrait les rapprocher, la convergence des mécanismes de cancérogenèse ou des approches méthodologiques et l'impact potentiel de leurs recherches en santé publique, est plus important que ce qui les éloigne, la disparité des agents pathogènes et de leurs cibles tissulaires. D'où la nécessité de faire des cancers d'origine infectieuse un domaine de recherches reconnu. On peut espérer que la création récente de sept cancéropôles, dans le cadre du Plan Cancer, permettra cette prise de conscience.

Les recommandations suivantes ont pour objets de développer les recherches, de nature fondamentale, appliquée, clinique ou médico-économique, sur les cancers d'origine infectieuse et leurs agents (connus ou à découvrir), leur prévention et leur traitement :

- susciter la fédération des équipes travaillant sur le thème « agents infectieux et cancer humain » et favoriser son caractère multidisciplinaire, par le biais d'appels d'offres englobant l'ensemble de la thématique et par l'organisation de colloques permettant d'en évaluer l'impact ;

- mener en parallèle, d'une part, des recherches faisant appel aux approches dérivées de la génomique et réalisées directement à partir de tumeurs associées à une infection et de leurs précurseurs et, d'autre part, des recherches sur la biologie des agents responsables et sur l'analyse des mécanismes de cancérogenèse à l'aide de modèles ;

- promouvoir une recherche clinique sur l'histoire naturelle des infections, en particulier sur les réponses immunitaires et leur rôle dans la pathogenèse des cancers, et une recherche épidémiologique sur ces infections et les pathologies associées et sur les cofacteurs, en particulier, les facteurs génétiques prédisposant ;

– entreprendre une évaluation des bénéfices médicaux et économiques qui résulteraient de stratégies de prévention primaire ou secondaire tirant profit de l'origine infectieuse de certains cancers ;

– promouvoir, en s'appuyant sur les organismes chargés de la coopération scientifique et technique, sur le réseau international des instituts Pasteur et sur la Communauté européenne, des programmes multidisciplinaires en collaboration avec les pays en voie de développement, où les infections sont une cause majeure de morbidité et de mortalité par cancer et où la prévention des infections aurait un impact déterminant.

Ces recommandations supposent une prise de conscience de l'importance des cancers ayant une étiologie infectieuse en termes de morbidité et de mortalité et des perspectives ouvertes par leur étiologie dans les domaines de la prévention et du traitement.

2 | Infections et maladies de l'immunité

2.1 Auto-immunité et infections

Les maladies auto-immunes sont nombreuses et diverses. Elles représentent un facteur de morbidité considérable dans les pays industrialisés. Citons, parmi les plus fréquentes, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète insulinodépendant, la sclérose en plaques, les thyroïdites et la maladie de Basedow (hyperthyroïdies), le lupus érythémateux disséminé, les thrombopénies et les anémies hémolytiques auto-immunes. Si leurs mécanismes sont assez bien compris, leur cause reste mystérieuse, dans la plupart des cas. Les facteurs génétiques jouent un rôle important. Mais l'observation que moins de 30 à 40 % des jumeaux monozygotes sont concordants pour chacune de ces maladies indique clairement le rôle majeur de l'environnement. La piste principale a été depuis plusieurs décennies celle des infections. Force est de reconnaître que si l'étiologie infectieuse reste l'hypothèse prédominante, les arguments en sa faveur sont indirects, hormis le cas particulier du rhumatisme articulaire aigu où le rôle des streptocoques ß-hémolytiques de groupe A est bien établi. Le rôle de *Campylobacter* jejuni a été évoqué dans le syndrome de Guillain-Barré, une polyradiculonévrite associée à une auto-immunisation contre les nerfs périphériques. Dans ces deux cas, le mécanisme sous-jacent est un mimétisme moléculaire entre l'agent infectieux et l'auto-antigène cible. Ainsi, l'immunisation du lapin par un lipo-oligosaccharide issu de la bactérie *C. jejuni* induit l'apparition d'une maladie neurologique en tous points comparable au syndrome de Guillain-Barré mentionné plus haut (Yuki *et al.*, 2004).

Dans les autres maladies auto-immunes, l'origine infectieuse est beaucoup plus incertaine. Il existe certes des modèles animaux très suggestifs où une

infection virale délibérée, par exemple par le virus de la cardiomyosite ou par le virus de la maladie de Theiler, provoque une maladie auto-immune proche d'une maladie humaine, une myocardite dans le premier cas, une encéphalomyélite auto-immune avec des analogies frappantes avec la sclérose en plaques humaine dans le deuxième cas (Fairweather *et al.*, 2001 ; McMahon *et al.*, 2005). En dépit des formes multiples des maladies et de l'utilisation d'approches variées (épidémiologie, sérologie virale, isolement de virus à partir de l'organe cible, . . .), aucun argument convaincant n'a été apporté. Le rôle de certains entérovirus, notamment le virus Coxsackie B4, est régulièrement évoqué dans le diabète insulinodépendant (Christen et von Herrath, 2005 ; von Herrath *et al.*, 1998), ainsi que celui de certains virus de la famille des *Herpesviridae* dans la sclérose en plaques, mais aucune preuve formelle de la responsabilité de ces virus n'a été présentée. Peut-être l'infection est-elle survenue de nombreuses années avant la révélation clinique de la maladie et sa trace se confond-elle dans le passé virologique récent des sujets étudiés ? L'étude des modèles expérimentaux (infection par des virus de souris génétiquement prédisposées ou transgéniques) a indiqué que l'infection virale pourrait initialement créer une inflammation. Par le biais des cytokines produites localement, cette inflammation augmenterait l'expression des molécules essentielles à la reconnaissance des autoantigènes par les cellules T. L'immunogénicité de ces auto-antigènes serait ainsi accrue au point de déclencher une réaction auto-immune rendant pathogènes les cellules T auto-réactives naturelles présentes chez les individus normaux, en l'absence de toute manifestation clinique. L'agression de l'organe qui en résulte entretient l'inflammation par un cercle vicieux, avec une tendance à l'extension progressive du nombre des auto-antigènes reconnus et donnant lieu à une réponse immunitaire. La diversification d'une réaction initialement anti-virale et sa transformation en réaction auto-immune pourrait expliquer le passage à la chronicité de maladies auto-immunes initialement déclenchées par un virus.

Il faut espérer que les recherches intensives en cours sur les maladies auto-immunes les plus fréquentes (diabète insulinodépendant, sclérose en plaques déjà citées mais aussi polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux disséminé, . . .) permettront l'identification d'un ou, peut-être, de plusieurs agents infectieux étiologiques, contre lesquels on pourrait envisager une stratégie thérapeutique s'appuyant sur des antibiotiques ou des antiviraux ou, mieux encore, sur la vaccination.

2.2 L'effet protecteur paradoxal des infections sur les maladies de l'immunité (allergies, maladies auto-immunes et lymphomes)

L'incidence des maladies allergiques, des principales maladies auto-immunes et de certains lymphomes est en nette augmentation dans les pays industrialisés.

Cette augmentation commence aussi à se faire jour dans les pays en voie de développement, parallèlement aux progrès de la pratique médicale et de l'hygiène (Bach, 2002).

Plusieurs ordres d'arguments laissent penser que cet accroissement est secondaire à la diminution de la fréquence des maladies infectieuses et, peut-être plus encore, à l'amélioration des conditions d'hygiène qui réduisent la charge infectieuse environnante, telle que celle quotidiennement apportée par l'eau de boisson ou les aliments mal conservés.

L'analyse de la distribution géographique de ces maladies indique l'existence d'une corrélation positive entre le niveau socio-économique et la fréquence des maladies en question, corrélation retrouvée non seulement au niveau régional (hygiène collective) mais aussi à un moindre degré au niveau familial (hygiène individuelle). Des corrélations ont également été observées entre la fréquence de ces maladies et les conditions sanitaires. S'agissant des maladies allergiques, l'atopie, qui en est le substrat biologique, est augmentée après des traitements antiparasitaires dans des zones d'endémie ou après l'élimination de certaines infections par la vaccination. Les modèles animaux apportent des arguments encore plus directs : le diabète insulinodépendant auto-immun ne se développe chez la souris *non obese diabetic* (NOD) que dans des élevages sans germes. L'infection délibérée de souris génétiquement prédisposées à développer un diabète ou un lupus érythémateux disséminé par des bactéries, des virus ou des parasites variés prévient la survenue de la maladie. Ces modèles expérimentaux permettent l'analyse des mécanismes sous-jacents qui sont potentiellement multiples. Les infections peuvent, en effet, supprimer les réactions allergiques et auto-immunes et, plus généralement, la prolifération lymphocytaire qui leur est associée selon plusieurs mécanismes :

- les réponses immunitaires anti-infectieuses peuvent entraîner une compétition antigénique avec les réponses allergiques ou auto-immunes pour les signaux homéostatiques (tels que des interleukines, notamment l'IL-7, ou la reconnaissance des peptides du soi dans le contexte des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité) ;

- la réponse anti-infectieuse peut aussi engendrer des cellules régulatrices, par un mécanisme de proximité bien élucidé au niveau cellulaire ;

- enfin, les infections peuvent stimuler la production de diverses cytokines immunosuppressives, comme le *Transforming Growth Factor* β (TGF β), par le biais de récepteurs non spécifiques des antigènes comme les récepteurs Toll et, de façon plus inattendue, certains récepteurs de virus comme le virus de l'hépatite A.

Toutes ces considérations sont importantes pour la compréhension de l'épidémiologie des maladies immunitaires. Elles pourraient déboucher sur des perspectives thérapeutiques nouvelles s'il se révèle possible de substituer une vaccinothérapie efficace et sans effets secondaires aux infections du passé.

2.3 La recherche française dans le domaine

Alors qu'il existe d'excellentes recherches en virologie et bactériologie médicale et en immunologie appliquée à l'auto-immunité, il est regrettable que très peu d'activité soit consacrée en France au problème important de l'étiologie infectieuse des maladies auto-immunes. La situation est un peu meilleure pour ce qui concerne l'effet protecteur des infections, mais les recherches en cours concernent essentiellement les modèles expérimentaux. Il serait important que notre pays s'intéresse, de façon active, à ces problèmes. La dimension épidémiologique est essentielle. Il faudrait en convaincre les équipes françaises d'épidémiologie et les mettre en relation avec les bactériologistes, les virologues et les immunologistes. Les problèmes sont complexes et doivent être abordés de façon multidisciplinaire sur des cohortes importantes de malades. La participation à des réseaux internationaux existants pourrait être explorée, en faisant valoir la spécificité française éventuelle des facteurs de risque environnementaux. On pourrait imaginer la création de groupes de travail sur ce sujet, comme il en existe à Paris et dans le Nord, sur le rôle des bactéries dans le déclenchement des maladies inflammatoires de l'intestin. D'autres recherches pourraient être encouragées, utilisant des modèles expérimentaux de maladies auto-immunes induites ou protégées par les infections. À terme, ces recherches pourraient être à l'origine de nouvelles orientations thérapeutiques (vaccination contre les agents infectieux en cause ou vaccinothérapie pour pallier l'insuffisance des stimulations immunitaires liées au déclin des infections). Des recherches intéressantes pourraient se développer dans cette direction, tant au niveau expérimental que dans le domaine clinique.

Références bibliographiques

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (2003). Réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (site : www.anaes.fr).

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (2004). Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus (PVH) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (site : www.anaes.fr).

Bach JF. (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, **347** : 911-920.

Blaser MJ., Atherton JC. (2004). *Helicobacter pylori* persistence : biology and disease. *J Clin Invest,* **113** : 321-333.

Bosch FX., Lorincz A., Muno N., Meijer CJLM., Sha KV. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin Pathol,* **55** : 244-265.

Chang MH., Chen CJ., Lai MS., Hsu HM., Wu TC., Kong MS., Liang DC., Shau WY., Chen DS. (1997). Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med,* **336** : 1855-1859.

Christen U., von Herrath MG. (2005). Infections and autoimmunity — good or bad ? *J Immunol,* **174** : 7481-7486.

Cohen J. (2005). High hopes and dilemmas for a cervical cancer vaccine. *Science,* **308** : 618-621.

de Thé G., Geser A., Day NE., Tukei PM., Williams EH., Beri DP., Smith PG., Dean AG., Bromkamm GW., Feorino P., Henle W. (1978). Epidermiological evidence for causal relationship between Epstein-Barr virus and Burkitt's lymphoma from Ugandan prospective study. *Nature,* **274** : 756-761.

Fairweather D., Kaya Z., Shellam GR., Lawson C.M., Rose NR. (2001). From infection to autoimmunity. *J Autoimmun,* **16** : 175-186.

Greaves MF. (2004). *In : Mechanisms of carcinogenesis : contributions of molecular epidemiogy*, Buffer P., Rice J., Baan R., Bird M., Boffetta P. (eds.). *IARC Scientific publications,* no 157. International Agency for Research on Cancer, Lyon, pp. 351-372.

Institut de veille sanitaire. (2003). Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. (site : www.invs.sante.fr).

Institut de veille sanitaire. (2005). Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et des marqueurs du virus de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine. (site : www.invs.sante.fr).

Kleihues P., Stewart BW. (2003). *World Cancer Report.* Eds. IARC Press, Lyon.

McMahon EJ., Bailey SL., Castenada CV., Waldner H., Miller SD. (2005). Epitope spreading initiates in the CNS in two mouse models of multiple sclerosis. *Nat Med,* **11** : 335-339.

Nevins JR. (2001). Cell transformation by Viruses. *In : Fundamental Virology*, Knipe DM., Howley PM. (eds.). Lippincott, pp. 245-284.

OMS (2002). Rapport sur la Santé du Monde.

Orth G. (2005). Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. *In* : *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*, Blanc B. (ed.). Springer-Verlag, France, pp. 15-33.

Pagano JS., Blaser M., Buendia MA., Damania B., Khaliti K., Raab-Traub N., Roizman B. (2004). Infectious agents and cancer : criteria for a causal relation. *Semin. Cancer Biol*, **14** : 453-471.

Parkin DM., Pisani P., Munoz N., Ferlay J. (1999). The global health burden of infection associated cancers in infections and human cancer. *Cancer Surveys*, **33** : 5-33.

Parkin DM., Bray F., Ferlay J., Pisani P. (2005). Global cancer statistics, 2002. CA. *Cancer J Clin*, **55** : 74-108.

Rousseau A., Bohet P., Merlière J., Treppoz H., Heules-Bernin B., Ancelle-Park R. (2002). Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *Bulletin épidemiologique hebdomadaire*, **19** : 81-84.

Thorley-Lawson DA. (2005). EBV the prototypical human tumor virus–just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol*, **116** : 251-261.

von Herrath MG., Holz A., Homann D., Oldstone MBA. (1998). Role of viruses in type I diabetes. *Semin Immunol*, **10** : 87-100.

Yuki N., Susuki K., Koga M., Nishimoto Y., Odaka M., Hirata K., Taguchi K., Miyatake T., Furukawa K., Kobata T., Yamada M. (2004). Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, **101** : 11404-11409.

SOUS-CHAPITRE 9.5

Vers une meilleure connaissance des vecteurs et de leur contrôle

JEAN-MARC DUPLANTIER ET DIDIER FONTENILLE

Typhus, rickettsioses, peste, onchocercose, loase, filariose de Bancroft, maladie du sommeil, maladie de Chagas, leishmanioses, dengue, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift, fièvre à virus West Nile, paludisme, encéphalites à tiques, fièvres hémorragiques à tiques, etc. Cet inventaire « à la Prévert », montre la place importante des maladies dites « à vecteurs » parmi les maladies infectieuses touchant l'homme.

Si certaines de ces maladies relèvent maintenant plus de l'imaginaire collectif (typhus), d'autres restent d'actualité (paludisme), réémergent (maladie du sommeil) ou sont en expansion (dengue, fièvre à virus West Nile). L'entomologie médicale étudie les mécanismes de la transmission d'agents pathogènes à l'homme, par des insectes ou acariens vecteurs, afin de prévenir la maladie. Pour y parvenir, les recherches s'orientent vers la compréhension fine des relations entre les vecteurs, les agents pathogènes et les hôtes vertébrés, et vers le développement de stratégies de réduction pérenne de la transmission et de la nuisance, et ce dans un environnement en évolution (changements climatiques, modifications anthropiques, etc.). L'entomologie médicale contemporaine doit

pouvoir compter sur une large diversité de compétences entomologiques dans des domaines aussi variés que la systématique, la biologie, la physiologie, l'écologie, la génétique, la génomique, la lutte antivectorielle, mais également la socio-anthropologie, la géographie de la santé, la climatologie, la modélisation.

Notre objectif n'est pas de faire une synthèse exhaustive des connaissances, mais de présenter les avancées conceptuelles et techniques récentes, de faire le point sur les acteurs impliqués dans la recherche en France, d'appréhender les défis pour la prochaine décennie et de faire quelques propositions sur les moyens d'y répondre.

1 | État de l'art

Un vecteur n'est pas un simple transporteur d'agents pathogènes. Il s'infecte en prélevant le virus, la bactérie, la rickettsie, le parasite protozoaire ou helminthe sur un animal porteur, au cours d'un repas de sang. À l'issue d'un cycle extrinsèque généralement d'une durée de 8 à 15 jours au cours duquel l'agent pathogène se réplique, ou se transforme, il le retransmet à un nouvel hôte, l'homme en particulier. Les vecteurs ne vont donc transmettre que des parasites sanguins ou dermiques. Seules quelques familles d'invertébrés parmi les insectes et les acariens hématophages sont concernées (tableau 9.5-1). En revanche les modes de transmission sont variés, les plus fréquents étant par piqûre (*Plasmodium* sp., arbovirus, ...), par déjection (*Trypanosoma cruzi*, *Rickettsia* sp.) ou régurgitation (bacille pesteux).

On a coutume de dire que l'entomologie médicale est née en 1877 lorsque Manson démontra le rôle du moustique *Culex quinquefasciatus* dans la transmission de la filaire de Bancroft, même si le moustique *Aedes aegypti* avait été suspecté de jouer un rôle dans la transmission de la fièvre jaune dès 1848. En revanche la relation entre maladies et milieux où pullulent des insectes est plus ancienne, par exemple marécages et fièvres palustres. La réalisation du cycle d'un agent pathogène et l'expression de la maladie font intervenir un très grand nombre de facteurs dont les principaux ont été résumés par Combes et Euzet sous les termes de filtres de rencontre et de compatibilité. Non seulement, l'agent pathogène, le vecteur, l'hôte vertébré doivent se trouver, deux à deux, dans la même niche écologique au même moment, mais ils doivent être « compatibles ». Le niveau de cette spécificité est très variable selon les systèmes vectoriels.

C'est dans les zones intertropicales que les maladies à vecteurs sont les plus abondantes et qu'elles génèrent les plus forts taux de mortalité. Si un palmarès

Agent pathogène	Maladie	Principaux vecteurs	Réservoir animal	Mode de contamination par l'arthropode
Virus de la fièvre jaune	Fièvre jaune	Moustiques *Aedes*	Singes	Piqûres
Virus de la dengue	Dengue	Moustiques *Aedes*	Aucun	Piqûres
Virus West Nile	Fièvre à virus West Nile	Moustiques *Culex*	Oiseaux	Piqûres
Virus CCHF	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Tiques *Ixodidae*	Rongeurs, petits ruminants, oiseaux	Morsures
Rickettsia sp.	Thyphus	Poux, puces	Rongeurs	Déjection
Yersina pestis	Peste	Puces	Rongeurs	Morsures
Borrelia sp	Borréliose	Tiques	Rongeurs	Morsures
Trypanosoma cruzi	Maladie de Chagas	Triatomes	Nombreux mammifères	Piqûres
Trypanosoma brucei sp.	Maladie du sommeil	Glossines	Mammifères	Piqûres
Leishmania sp.	Leishmaniose	Phlébotomes	Rongeurs, chiens, etc	Piqûres
Plasmodium	Paludisme	Moustiques Anophèles	Aucun	Piqûres
Wuchereria bancrofti	Filariose lymphatique	Moustiques	Aucun	Piqûres
Onchocerca volvulus	Onchocercose	Simulie	Aucun	Piqûres

Tableau 9.5-1
Quelques exemples de spécificité maladies humaines — vecteurs — réservoirs (d'après Rodhain et Perez, 1985).

devait être réalisé, le paludisme, avec plus d'un million de morts par an arriverait probablement en tête (Greenwood *et al.*, 2005). Les recherches sur cette maladie sont d'ailleurs relativement abondantes puisque le mot clé « malaria » donne 1 888 entrées pour une recherche bibliographique dans la base de données « Medline » pour la période 1/5/2004 à 30/4/2005 (dont 256 pour « *malaria vector* »). La dengue, transmise par *Aedes aegypti* est en augmentation constante année après année. On estime son incidence à 60 à 80 millions de cas annuels dont 30 000 décès. Parmi les dix grandes maladies retenues par le programme spécial pour la recherche et la formation sur les maladies tropicales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-TDR), sept sont transmises par des vecteurs. Trois sont considérées comme émergentes ou réémergentes et non contrôlées (trypanosomiase africaine, dengue et leishmanioses), une pourrait être sous contrôle car des stratégies de lutte existent, mais sont insuffisamment efficaces (paludisme), et pour deux l'OMS pense que l'élimination pourrait être envisagée (onchocercose et filariose lymphatique). Des maladies à vecteurs sévissent, ou ont été présentes, également sous des latitudes tempérées. La France est confrontée au problème d'un triple point de vue : dans ses départements et territoires tropicaux, en France continentale par des cycles de zones tempérées (maladie de Lyme, leishmanioses, fièvre à virus West Nile, etc.), et par l'importation et l'éventuelle installation d'agents pathogènes ou de vecteurs dues à l'intensification des échanges internationaux et aux changements environnementaux et climatiques.

Depuis quelques années, les entomologistes tendent à s'approprier de nouveaux outils tels que la génétique moléculaire, la génomique structurale et fonctionnelle et la bio-informatique. Des avancées importantes ont été accomplies dans les trois grands champs de l'entomologie médicale : la systématique et la phylogénie, la biologie des populations, et la lutte antivectorielle.

1.1 Systématique et phylogénie

La systématique des vecteurs constitue les fondations de l'entomologie médicale. Le vieil adage répété à des générations de cliniciens et d'entomologistes : « On ne combat bien que ce qu'on connaît bien », s'applique toujours avec acuité. Il faut savoir identifier correctement les insectes vecteurs mais également les situer dans un contexte évolutif. On considère que près de 900 000 espèces d'insectes sont déjà répertoriées, représentant plus de 80 % des espèces animales décrites. Près de 10 000 nouvelles espèces d'insectes sont publiées chaque année, et on estime entre 2 et 30 millions le nombre d'espèces restant à découvrir. À titre d'exemple, en 2005, da Cunha Ramos et Brunhes, ont décrit 48 nouvelles espèces malgaches de moustiques du genre *Uranotaenia*. Si la morphologie reste l'outil le plus fonctionnel sur le terrain, on a découvert petit à

petit que la plupart des vecteurs appartenaient à des complexes d'espèces morphologiquement similaires mais génétiquement différentes et reproductivement isolées. Les anophèles vecteurs de *Plasmodium* ont été à ce titre particulièrement étudiés. Parmi les 484 espèces d'anophèles reconnues en 2004, plus de 90 appartiennent à des complexes d'espèces jumelles comprenant des espèces vectrices et non vectrices (par exemple les complexes *Maculipennis* en Europe, *Gambiae* en Afrique, *Dirus* en Asie, *Quadrimaculatus* en Amérique). La reconnaissance des espèces dans un complexe n'est pas qu'un simple exercice académique de taxonomiste, mais est importante pour mesurer le rôle joué par chacune d'elles dans la transmission, en particulier en zone de sympatrie, et pour lutter contre les « bonnes cibles ». Des logiciels d'identification à entrées multiples ont été développés, suppléant aux déficiences et à la subjectivité des clés dichotomiques classiques. Des outils moléculaires essentiellement basés sur la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) ont été élaborés permettant l'identification d'une majorité de taxons. Ainsi en Tanzanie et en Afrique du Sud, alors que des moustiques persistaient après traitement insecticide, on a cru à un échec du contrôle d'*Anopheles funestus*. Il s'est avéré, après réalisation de tests PCR, que seuls des individus d'*An. parensis*, d'*An. rivulorum* ou d'*An. vaneedeni,* appartenant au même groupe mais exophiles et non vecteurs, s'étaient maintenus. Enfin le séquençage d'ADN ribosomique, d'ADN mitochondrial, ou d'intron et exons de gènes nucléaires, a permis d'affiner la phylogénie et la phylogéographie de nombreuses espèces de vecteurs autrefois uniquement basées sur des caractères phénotypiques.

1.2 La biologie des populations de vecteurs

Par nécessité d'inventaire (quelles espèces transmettent quels parasites à quels vertébrés ?), l'entomologie médicale est longtemps restée dans une phase d'écologie et d'épidémiologie descriptives. Rapidement, le besoin de prédire l'efficacité de la lutte anti-vectorielle a conduit à proposer des modèles de transmission dont le plus connu est celui de Macdonald (1957) qui défini la capacité vectorielle des anophèles et le taux de reproduction de base du paludisme.

1.2.1 La révolution génétique

Les relations entre les vecteurs et les agents pathogènes qu'ils transmettent ont été « revisitées » d'un point de vue évolutif. Ce concept n'est pas fondamentalement nouveau puisque, dès 1932, Charles Nicole écrivait, dans ses Leçons au Collège de France sur le Destin des maladies infectieuses, « *Avec le Paludisme et l'anophèle,…, il a fallu, pour l'adaptation naturelle, un ensemble de circonstances favorables que nous ne pouvons espérer de rencontrer entre*

nos mains et que la nature n'a rencontré qu'une fois, vraisemblablement ». Ce n'est cependant que petit à petit que des travaux expérimentaux de spécificité (notion qualitative), et de compétence vectorielle (notion quantitative) ont permis de préciser les liens entre les acteurs du cycle. Les mécanismes génétiques de la compétence vectorielle commencent à être connus depuis l'utilisation de la génétique quantitative appliquée aux insectes (recherche de gènes de traits quantitatifs, QTL) et le développement des outils de génomique fonctionnelle (PCR en temps réel, puces à ADN, interférence d'ARN). C'est surtout chez *An. gambiae*, vecteur majeur de *Plasmodium* humains en Afrique, que les connaissances progressent le plus rapidement. Il a été montré que ce moustique, comme les autres insectes, développe une immunité cellulaire impliquant des processus de mélanisation et de phagocytose par des hémocytes, ainsi qu'une immunité humorale *via* des peptides antimicrobiens. Le génome complet de ce moustique a été séquencé et en partie annoté (Holt *et al.*, 2002). De nombreux gènes intervenant dans la reconnaissance des pathogènes, la modulation et la régulation des signaux ou la synthèse de protéines effectrices ont été identifiés en comparant des souches réfractaires et permissives, et leurs mécanismes d'expression ont en partie été élucidés (Dimopoulos *et al.*, 2003). De même des QTL impliqués dans le caractère réfractaire au virus de la dengue ont été identifiés chez *Ae. aegypti*. Des programmes de séquençage soit de génomes complets, soit de banque de cDNA, de plusieurs espèces de vecteurs sont en cours : *An. funestus*, *Ae. aegypti*, *Culex pipiens*, *Glossina palpalis, G. morsitans morsitans*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*, *Ixodes ricinus*.

1.2.2 Le vecteur, composante d'un système complexe

Une avancée conceptuelle majeure en entomologie est la prise en compte non pas simplement de l'espèce vectrice, mais du système vectoriel dynamique dans son ensemble. L'unité fonctionnelle n'est plus l'espèce, mais les populations de vecteurs, de parasites, d'hôtes, adaptées à un moment donné à un environnement lui-même changeant. L'étude des vecteurs est alors une composante de l'éco-épidémiologie. Les progrès considérables en génétique des populations de vecteurs accomplis ces dernières années, ont permis de mieux comprendre les liens entre chacun des acteurs des systèmes vectoriels, et de mieux appréhender l'importance de phénomènes de co-adaptation et de co-évolution. Ces résultats ont en grande partie été obtenus grâce au développement de nombreux nouveaux outils de biologie moléculaire (comparaisons de séquences d'ADN, polymorphisme nucléotidique, marqueurs microsatellites). La composante socio-anthropologique a été également été mieux prise en considération. Ainsi il a été bien montré que le développement et l'expansion de la dengue en Asie, en Amérique du Sud et dans les Caraïbes sont fortement corrélés à l'urbanisation et au niveau de vie. De même, les phénomènes de recolonisation des habitations par des triatomes sylvestres vecteurs de la maladie de Chagas, sont en partie

liés aux comportements humains (déplacements, élevage, types de maison et nature de l'environnement péridomestique). En réponse à une demande sociétale de plus en plus forte d'anticipation des changements, des modèles épidémiologiques et environnementaux, à forte composante entomologique, commencent à être développés, intégrant la spatialisation d'informations issues d'images satellites et de données de géographie physique et humaine. C'est le cas de systèmes d'informations géographiques et de modèles sur la maladie du sommeil en Afrique australe, la dengue en Amérique du Sud, la leishmaniose en Afrique de l'Est, les encéphalites à tique en Europe (Randolph *et al.*, 2004).

1.3 La lutte antivectorielle

L'histoire de la lutte antivectorielle est parsemée de succès et d'échecs, dont on doit tirer les leçons pour imaginer le contrôle des années à venir. Un des principaux succès est sans aucun doute le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (Hougard *et al.*, 1997). Une parfaite connaissance des espèces de simulies vectrices et de leur biologie, une stratégie de rotation d'insecticides adaptée au débit des cours d'eau, soutenue par des efforts financiers et humains considérables pendant plus de 30 ans ont permis de contrôler la transmission et de faire en sorte que la maladie ne soit plus désormais un problème de santé publique. Inversement, la tentative d'éradication mondiale du paludisme par la lutte antivectorielle conduite de 1955 à 1968 s'est soldée par un échec qui a conduit l'OMS à réajuster sa stratégie vers des objectifs plus réalistes de contrôle de la maladie par différentes méthodes intégrant la lutte antivectorielle. Les bons résultats obtenus en zones tempérées, en Europe en particulier, où le paludisme était répandu jusqu'au début du XX^{e} siècle, résultent de la combinaison d'actions coordonnées d'aménagement de l'environnement et d'amélioration du niveau de vie, d'une campagne soutenue de lutte contre le parasite d'une part, et contre les anophèles d'autre part, dans un contexte de transmission généralement faible et saisonnière. D'autres vastes campagnes de lutte n'ont eu qu'un effet temporaire. *Ae. aegypti* avait, semble-t-il, été éradiqué de la plupart des pays d'Amérique du Sud, lors des campagnes conduites contre la fièvre jaune entre 1916 et les années 1970, par la fondation Rockefeller puis par la PAHO. L'arrêt des campagnes de lutte contre les vecteurs suite à la généralisation du vaccin anti-amaril a inexorablement conduit à la recolonisation de tout le continent par cette espèce, maintenant également vecteur de dengue. Le contrôle des vecteurs s'est par ailleurs compliqué avec l'apparition et la diffusion des résistances aux insecticides. La première étude sur la résistance des insectes aux insecticides date de 1914. En 2001, plus de 540 espèces, dont 198 d'intérêt médical, montraient une résistance à au moins une classe d'insecticide. Dans le même temps, des considérations de coût, d'acceptabilité, de sécurité, et plus récemment de respect de l'environnement ont conduit les industriels et l'OMS à de nouvelles approches. De nouvelles molécules sont apparues, telles

que des insecticides d'origine biologique (*Bacillus thurigiensis* efficace contre les simulies et certains moustiques, *B. sphaericus* contre les moustiques des genres *Culex* et *Ochlerotatus*), ou les pyréthrinoïdes, peu toxiques contre les homéothermes. De nouvelles formulation et méthodes d'utilisation de ces produits ont progressivement été intégrées dans les programmes de lutte. Pour certains insectes endophiles, les pulvérisations intradomiciliaires restent la règle (Triatomes, puces), mais, dans le cas du paludisme par exemple, des matériaux imprégnés à longue durée de vie (rideaux, moustiquaires) permettent d'être plus efficaces à un coup moindre et de transférer la lutte au niveau communautaire. Des écrans attractifs imprégnés sont également utilisés pour lutter contre les glossines. Enfin, des vêtements imprégnés de pyréthrinoïdes ou de répulsifs, et résistants à plusieurs lavages, sont au stade de l'évaluation. Ces différentes méthodes plus spécifiques, ainsi que des rotations ou mélanges d'insecticides, permettent de limiter la pression de sélection et donc de limiter les résistances. La gestion des résistances passe cependant par leur caractérisation. Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années concernant la compréhension de leurs mécanismes génétiques. Si les résistances dues à des mutations ponctuelles de cibles sont connues dans l'ensemble (type « *knock down resistance* » ou Acéthylcholinestérase insensible), les résistances d'origine métabolique restent encore imparfaitement comprises (type surexpression des mono-oxygénases, des estérases, des Glutathione-S-transférases).

2 | Situation en France : forces et faiblesses

La recherche en entomologie médicale et vétérinaire, en France comme ailleurs dans le monde, a subi, ces vingt dernières années, une baisse d'activité et un glissement des thématiques. Cette situation concerne l'entomologie en général, comme cela avait été constaté lors d'un colloque organisé au Sénat à Paris en 2000. Une réunion scientifique organisée en 2003 et une enquête récente diligentée par le Conseil général vétérinaire attribuent cette dégradation à plusieurs causes : une réorganisation de l'enseignement et de la recherche dans le domaine des sciences de la vie, avec la disparition de plusieurs disciplines des enseignements ; le désengagement progressif de la France dans les recherches sur les vecteurs dans les pays tropicaux ; et la difficulté de trouver des financements pour certains sujets de recherche (Cuisance et Rioux, 2004). Historiquement, la France, en raison de son passé colonial, a été un des pays *leader* dans le domaine de l'entomologie médicale. Les recherches conduites jusque dans les années 1980 étaient essentiellement descriptives et les entomologistes médicaux étaient des naturalistes. Une orientation différente a été prise à la fin du XX^{e} siècle lorsque les arthropodes d'intérêt médical sont passés du statut de sujet d'étude, relevant de l'entomologie, à celui d'objet d'étude relevant

de la biologie intégrative, de la génétique et plus récemment de l'immunologie, de la génomique, des sciences de l'évolution, etc. Pour la période 1972-1976, environ 5 % des articles publiés dans des revues internationales concernant les anophèles vecteurs de *Plasmodium* concernaient la génétique, 15 % l'écologie et 35 % la lutte, alors que ces pourcentages étaient respectivement de 70 % (génétique et biologie moléculaire) ; 5 % et 20 % pour la période 1997-2001.

Si ces nouvelles approches étaient absolument indispensables pour donner une dimension explicative et prédictive aux observations, elles ont eu pour conséquences indirectes de détourner de l'entomologie proprement dite de nombreux jeunes chercheurs. Les raisons sont multiples, allant d'une image péjorative de l'entomologiste « filet à papillon » à une offre d'emploi moindre en raison d'une diminution de la collaboration avec les pays du Sud. Par ailleurs il existe peu de formations diplômantes longues (master, DESS, DEA) en entomologie, incluant l'entomologie médicale en France. Un DESS d'entomologie appliquée existe à Tours, plusieurs universités proposent des modules en entomologie médicale, et l'Institut Pasteur de Paris offre 10 places tous les deux ans pour un cours approfondi. On évalue à environ une centaine le nombre d'entomologistes médicaux français, dont la moitié a plus de 50 ans. La diminution du nombre de chercheurs et techniciens dans cette discipline a conduit à délaisser des pans entiers de recherche où la France bénéficiait d'une expertise internationalement reconnue. Ainsi il n'y a plus qu'un seul spécialiste des phlébotomes en activité. Il ne reste plus aucun chercheur se consacrant à temps plein à la systématique des insectes d'intérêt médical, alors que l'on découvre que la taxonomie, même des groupes d'insectes *a priori* les plus connus, est à réviser. Cette situation alarmante a déjà été exposée dans un rapport de l'Académie des sciences en 2000, sans amélioration depuis (rapport RST N° 11 *Systématique : ordonner la diversité du Vivant,* Tec & Doc, 2000). Malgré cette désaffection pour les sciences naturelles, observée dans tous les pays, la France conserve un potentiel de recherche encore performant en entomologie médicale qui s'exprime essentiellement dans différents instituts de recherches œuvrant dans les pays tropicaux (IRD, Cirad, Réseau des instituts Pasteur, IMTSSA), ou dans les universités et quelques entreprises privées, de plus en plus souvent en collaboration avec des chercheurs, enseignants, techniciens ou étudiants des pays du Sud. Les thèmes abordés par des équipes françaises reflètent la situation mondiale. C'est sur les vecteurs de *Plasmodium* que le plus grand nombre d'entomologistes médicaux français travaillent, sur des sujets couvrant l'ensemble des champs de la discipline : distribution, systématique et phylogénie moléculaires, transmission, comportement, compétence vectorielle, immunité, sensibilité aux insecticides, etc. La part des financements strictement institutionnels dans ces recherches régresse d'année en année, conduisant les chercheurs à répondre de plus en plus à des appels d'offres nationaux (Conseil régionaux, ministères de la Recherche, de la Santé, de l'Environnement) ou internationaux (OMS, FAO, Union européenne, fondations), focalisés sur certains domaines seulement.

3 | Les grands enjeux et défis pour le futur

Dans l'avenir, les recherches sur les insectes visant à une meilleure maîtrise de maladies infectieuses transmises par vecteurs devront non seulement intégrer les progrès récents des techniques et concepts, mais surtout prendre en compte les évolutions de l'environnement planétaire, des modes de vie et des aspirations des sociétés. Les changement globaux récents ; climatiques (réchauffement, pluviométrie, saisonnalité), environnementaux (déforestation, urbanisation, agriculture) et sociétaux (démographie, pauvreté, déplacements), influencent des systèmes vectoriels issus d'une lente co-évolution. Des maladies émergent, d'autres voient leur aire de distribution se modifier, certaines maladies historiques, comme le paludisme, sont en recrudescence ces dernières années.

Les recherches futures sur les vecteurs devront s'articuler autours de quelques grands thèmes :

- la connaissance des mécanismes génétiques de la transmission vectorielle ;
- l'évaluation du risque entomologique ;
- le développement de stratégies de contrôle de la transmission moins polluantes, plus ciblées et durables.

3.1 Comprendre ce qu'est un vecteur

Au regard du nombre d'espèces d'Arthropodes, les vecteurs d'agents pathogènes ne constituent qu'une infime minorité. Les études de systématique, utilisant les données morphologiques, morphométriques, biologiques, comportementales, génétiques et de génomique, devront se poursuivre, en particulier à l'intérieur des complexes d'espèces. L'identification plus précise des espèces à l'intérieur des complexes permet de mieux cibler la période et le lieu de contrôle. Le développement de réseaux de collaborations internationales, la généralisation et la simplification des outils taxonomiques actuels (logiciels génériques d'identification, kits d'identification moléculaire) devront pallier la raréfaction des entomologistes médicaux taxonomistes.

La capacité vectorielle (abondance, durée de vie, contact avec l'homme, fréquence des repas de sang, . . .) d'un arthropode hématophage est dépendante de l'environnement dans lequel il vit. Les relations de l'insecte avec son milieu (comportement et spécificité trophique, comportement reproducteur, recherche des gîtes de pontes et de repos, compétence vectorielle, susceptibilité aux symbiontes et pathogènes d'insectes, etc.) devront être étudiées avec plus de précision et à l'aide de nouveaux outils (analyses multivariées, modèles environnementaux). Les bases génétiques de l'adaptation au milieu seront recherchées.

La compréhension des mécanismes de la transmission nécessite donc d'abord de parfaitement caractériser, dans les populations naturelles et en laboratoire, les caractères que l'on étudie. La seconde étape consiste à identifier quels gènes et quels allèles sont présents, exprimés ou réprimés en fonction des comportements ou mécanismes physiologiques qui font d'un insecte un vecteur.

Il n'y a pas de transmission si l'homme n'est pas piqué. Le comportement hématophage des Arthropodes est conditionné par de multiples stimulus, visuels, olfactifs, gustatifs et physiques permettant la localisation et l'identification des hôtes, généralement spécifiques des espèces ou genres de vecteurs (phlébotomes et rongeurs, *Culex* et oiseaux, anophèles et homme, puces et chauves-souris, etc.). Si des médiateurs chimiques ont déjà été identifiés, l'expression des gènes impliqués reste méconnue. La publication du génome d'*An. gambiae* ouvre de nouvelles perspectives pour l'étude des mécanismes génétiques de discrimination des odeurs et du choix de l'hôte pour le repas sanguin. Des approches bio-informatiques et la comparaison du génome d'*An. gambiae* à celui de *Drosophila melanogaster* et de l'homme ont déjà permis l'identification de 276 gènes codant pour des récepteurs couplés à des protéines G (GPCR : *G Protein-Coupled Receptors*). Parmi eux, 79 sont des récepteurs olfactifs potentiels et 76 des candidats de récepteurs gustatifs. Ces recherches pourraient déboucher sur le développement de pièges basés sur l'attraction.

La spécificité vecteur-parasite reste pour le moment une immense boîte noire. Le tableau 9.4-1 montre bien qu'un agent pathogène donné est rattaché à un genre, une famille, voire quelques espèces seulement. Parmi les 3 500 espèces de moustiques décrites, moins d'une dizaine peut naturellement transmettre les virus de la dengue à l'homme. Grâce aux travaux sur la drosophile et les lépidoptères, l'immunité des insectes est assez bien connue. La connaissance de la réponse des anophèles aux *Plasmodium* a considérablement progressé ces dernières années (Christophides *et al.*, 2004). Des recherches similaires doivent être développées sur les autres systèmes vectoriel (*Aedes* — virus de la dengue ; phlébotomes — *Leishmania* ; glossines — trypanosomes ; Triatomes — *T. cruzi*, etc.) en utilisant les nouveaux outils à notre disposition tels que les puces à ADN, interférence d'ARN et la PCR quantitative. L'identification et la compréhension de l'expression des gènes d'intérêt dans les populations naturelles d'insectes, dans un contexte de co-évolution des parasites, des vecteurs et de l'homme, sont une priorité.

3.2 Évaluer et prédire les risques de transmission vectorielle

Les importants changements globaux modifient ou vont modifier la distribution des vecteurs, leur capacité vectorielle et leur contact avec les parasites et les

hôtes. Ces changements peuvent augmenter ou diminuer l'incidence d'une maladie à transmission vectorielle. Certains vecteurs sont ainsi en expansion dans le monde, tel *Ae. Albopictus,* vecteur potentiel des virus de la dengue. Cette espèce d'origine asiatique est maintenant présente sur tous les continents, transportée passivement par route et par mer. D'autres vecteurs pourraient voir leur aire de distribution se déplacer, induisant une disparition de la maladie par endroits et une apparition ailleurs. Ce pourrait, par exemple, être le cas de la leishmaniose cutanée à *L. tropica,* transmise dans des foyers semi-arides du pourtour méditerranéen par le phlébotome *P. sergenti* (*cf.* Rioux et de la Roque, 2003. *Changements climatiques, maladies infectieuses et allergiques*). L'expansion du virus West Nile en Amérique du Nord, transmis par moustiques, suscite une inquiétude justifiée en Europe, suite à l'émergence d'épisodes dans plusieurs pays (Roumanie, France, . . .). Face à un catastrophisme parfois peu rationnel, les recherches en entomologie médicale devront permettre d'appréhender les effets possibles de ces modifications et les moyens d'y faire face. Pour cela, des études pluridisciplinaires devront être entreprises et les modèles épidémiologiques et écologiques devront mieux prendre en compte les paramètres sur la biologie des vecteurs.

3.3 Améliorer les méthodes de lutte actuelles et développer de nouvelles approches

La lutte contre les vecteurs est confrontée à un double défi : mettre davantage à profit la somme considérable de connaissances accumulées depuis de nombreuses années et faire preuve d'innovation. L'approche immédiate, pragmatique, et déontologiquement prioritaire est de mieux utiliser et de perfectionner les outils dont on dispose et qui ont déjà fait leurs preuves. La lutte chimique doit être plus spécifique, moins polluante, plus efficace. Pour ce faire, et en raison du peu de molécules nouvelles arrivant sur le marché, la stratégie actuelle passe par l'association d'insecticides déjà existants, soit en mélange, soit en mosaïque, soit encore en rotation dans le temps. Concernant la lutte contre le paludisme, des moustiquaires encore plus efficaces, plus durables et moins chères devront être élaborées. De nouveaux matériaux imprégnés d'insecticides, telles des bâches pour camps de réfugiés, sont actuellement en cours d'évaluation et pourraient être utilisés contre un grand nombre de vecteurs (moustiques, puces, phlébotomes, . . .) et insectes nuisants. Les quelques rares nouvelles molécules insecticides continueront toutefois être évaluées et de nouvelles approches utilisant les répulsifs, seuls ou en association avec des insecticides, devront être abordées. Un des freins majeurs à l'efficacité de la lutte antivectorielle est l'acceptabilité des méthodes proposées par les populations. Des recherches associant entomologistes et spécialistes en sciences humaines devront s'intensifier afin de mieux répondre à la demande, aux besoins et aux possibilités financières des habitants

et des États. L'éducation sanitaire devra être renforcée. Concernant les voyageurs, des solutions simples et efficaces devront être proposées, associant vêtements imprégnés et répulsifs à longue durée d'action. La gestion de la résistance aux insecticides est une priorité. Ceci nécessite de poursuivre les recherches sur les mécanismes génétiques, en particulier concernant les résistances d'origine métabolique. La connaissance des structures génétiques, des population de vecteurs et des flux géniques devra permettre de prévoir, et limiter, la diffusion de ces résistances. Des outils de détection de la résistance, plus faciles d'utilisation et adaptés au terrain (kits PCR ou immuno-enzymatiques, voire puces à ADN) devront être développés. Enfin, il faudra attacher une attention particulière aux facteurs socio-anthropologiques de sélection des résistances, et aux liens entre l'utilisation des insecticides en agriculture et en santé publique.

Un des objectifs de la recherche sur la lutte antivectorielle sera d'évaluer des méthodes de contrôle non chimiques. Même si, dans l'immense majorité des cas, la lutte biologique contre les vecteurs s'est révélée décevante (le succès majeur venant de l'utilisation de toxines d'origine biologique issues de *Bacillus*), il est nécessaire de poursuivre des recherches dans ce domaine (autres bactéries, virus, champignons, parasites, prédateurs). Les données de terrain de biologie des populations et les résultats issus des études de génomique devront être mis à profit pour imaginer de nouvelles méthodes de contrôle. Les comportements trophiques particuliers (absorption de sucs végétaux par exemple) pourraient être utilisés pour faire ingérer aux insectes des substances antivirales ou antiparasitaires. Une meilleure connaissance du choix du partenaire sexuel, du gîte de repos et du gîte larvaire, l'identification de gènes impliqués et la compréhension des mécanismes de leur expression pourraient permettre de développer des leurres olfactifs ou visuels.

La connaissance des mécanismes génétiques de reconnaissance et de contrôle des parasites par les vecteurs ouvre des voies prometteuses pour le contrôle. L'OMS, la fondation Bill et Melinda Gates, parmi d'autres, soutiennent la recherche de nouvelles méthodes de lutte génétique. Trois approches sont actuellement poursuivies :

– la technique de lâcher massif de mâles stériles pourrait être réévaluée. Cette méthode a été utilisée avec succès sur la mouche myasigène *Cochliomyia hominivorax*, avec un succès localisé sur les glossines à Zanzibar (alors que les résultats opérationnels étaient décevants sur le continent africain au Nigeria, en Tanzanie et au Burkina-Faso), mais a été un échec sur les anophèles. De nouveaux projets de lâchers de mâles stériles d'*An. arabiensis* et de *Glossina* sp. sont en cours d'élaboration par l'Agence internationale de l'énergie atomique, tenant compte des échecs précédents ;

- la maîtrise récente de la transgenèse chez les moustiques, l'identification progressive de gènes d'intérêt et le développement de colonies d'insectes génétiquement réfractaires à divers agents pathogènes laissent entrevoir une possible utilisation de moustiques génétiquement modifiés incapables de transmettre des virus ou des parasites à l'homme. Le développement de techniques de paratransgenèse, mettant à profit la présence de bactéries symbiotiques (par exemple de type *Wolbachia*) est également une voie à explorer. Les gènes introduits dans les populations naturelles pourraient concerner le comportement (la zoophilie) ou l'immunité (blocage des cycles extrinsèques des *Plasmodium*, des virus de la dengue, des trypanosomes, etc.). L'utilisation de moustiques transgéniques nécessite évidement un nombre considérable de recherches en amont pour s'assurer de la faisabilité de l'approche (capacité reproductive des moustiques modifiée, réponse évolutive des *Plasmodium*, innocuité, acceptabilité par les populations humaines) ;
- une troisième voie, encore au stade d'idées, pourrait s'appuyer sur la modification de l'expression des gènes d'intérêt (comportement, immunité, récepteurs), éventuellement en utilisant l'interférence d'ARN naturelle.

L'expérience prouve que le contrôle des maladies à vecteurs est très rarement obtenu par une approche unique, que ce soit la lutte contre les vecteurs, les agents pathogènes ou les réservoirs, et que seule une approche intégrée est réaliste. Les nouvelles connaissances et les nouvelles technologies nous offrent des opportunités exceptionnelles de faire un bon en avant. Ne rangeons pas trop vite au rang des antiquités des méthodes qui restent efficaces, utilisons mieux les moyens de lutte dont nous disposons déjà mais faisons preuve d'imagination en utilisant toutes les nouvelles possibilités qui s'offrent à nous.

Recommandations

Quelques recommandations peuvent être faites en vue de mieux contrôler les maladies infectieuses transmises par vecteurs, et afin de pérenniser et renouveler les compétences.

- **Revenir aux études de terrain**, en intégrant les nouveaux outils disponibles : génétique des populations, génomique et protéomique de l'adaptation au milieu, géomatique et modélisation.
- **Développer de nouvelles méthodes de contrôle de la transmission**. Améliorer les méthodes qui ont fait leurs preuves et développer des méthodes innovantes à partir des résultats de la recherche (répulsifs, attractifs, combinaisons). Imaginer de nouvelles approches (lutte génétique).

- **Intégrer de nouvelles disciplines**. Alors que les partenaires traditionnels de l'entomologiste médical étaient le clinicien, l'épidémiologiste, l'ingénieur sanitaire, les recherches associant des généticiens, des spécialistes de génomique, des bio-informaticiens, des socio-anthropologues, des géographes, doivent être renforcées.
- **Développer les collaborations internationales**. La diminution de l'expertise en entomologie médicale n'est pas propre à la France. Il est donc urgent d'unir les compétences, naturellement à travers les réseaux historiques francophones, mais également par des réseaux européens.
- **Développer la formation**. Dans le contexte actuel de réforme des filières de l'enseignement supérieur, l'entomologie médicale est peu visible. Des formations internationales doivent se mettre en place, associant les universités du Sud. L'accueil de chercheurs et post-doctorants étrangers, doit être favorisé.
- **Assurer des débouchés**. Paradoxalement alors que la demande sociétale est forte, peu de débouchés sont offerts en France. Seule une augmentation des postes offerts par les instituts de recherche (Institut Pasteur, IRD, Cirad), les universités (françaises ou étrangères), les organismes de contrôle (Ddass, etc.), les organisations internationales (ONG, OMS, . . .) rendra de nouveau attractive cette profession.

Références bibliographiques

Académie des sciences (2000). *La systématique : ordonner la diversité du vivant.* Rapport sur la science et la technologie, RST n° 11, 257 pp., Tec et Doc Lavoisier, Paris.

Annales de l'Institut Pasteur (2005). *Changements climatiques, maladies infectieuses et allergiques*. Editeur F. Rodhain, 147 pp.

Christophides GK., Vlachou D., Kafatos FC. (2004). Comparative and functional genomics of the innate immune system in the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Immunol Rev*, **198** : 127-148.

Cuisance D., Rioux JA. (2004). Current status of medical and veterinary entomology in France. Endangered discipline or promising science ? *Comp Immunol Microb Infec Diseases*, **27** : 377-392.

Dimopoulos G. (2003). Insect immunity and its implication in mosquito-malaria interactions. *Cell Microbiol,* **5** : 3-14.

Les formations et la transmission du savoir en entomologie — Actes du colloque des 24 et 25 février 2000. Palais du Luxembourg, Paris 109 pp.

Greenwood BM., Bojang K., Whitty CJ., Targett GA. (2005). Malaria. *Lancet*, **365** : 1487-98.

Holt RA., *et al.*, (2002). The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, **298** : 129-149.

Hougard JM., Yameogo L., Seketeli A., Boatin B., Dadzie KY. (1997). Twenty-two years of blackfly control in the onchocerciasis control programme in West Africa. *Parasitol Today*, **13** (11) : 425-31.

Randolph SE. (2004). Evidence that climate change has caused « emergence » of tick-borne diseases in Europe ? *Int J Med Microbiol*, 293 Suppl, **37** : 5-15.

Rodhain F., Perez M. (1985). *Précis d'entomologie médicale et vétérinaire*. Maloine, Paris, 458 pp.

Takken W. et Knols BG. (1999). Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes. *Annu Rev Entomol*, **44** : 131-157.

SOUS-CHAPITRE 9.6

Vers de nouveaux antibiotiques

ANDRÉ BRYSKIER

Introduction

Avons-nous besoin de nouveaux agents antibactériens ? La réponse n'est pas univoque :

- les bactéries totalement résistantes à tous les agents antibactériens disponibles sont encore peu fréquentes ;
- le problème de l'accroissement du nombre de souches cliniques polyrésistantes se posera dans une dizaine d'années, du fait des courbes d'accroissement de la résistance bactérienne, devant atteindre dans la majorité des cas un plateau plus ou moins élevé rendant inopérant les traitements de première intention utilisant un ou plusieurs antibiotiques.

Pour cette dernière catégorie de souches bactériennes, une recherche intensive de nouveaux composés à usage thérapeutique doit être rapidement entreprise afin d'être prêt à répondre à cette demande en 2010-2015, en favorisant plusieurs voies pour essayer d'emblée de prévenir une adaptation trop rapide

des agents bactériens. À partir de cette constatation, les questions posées sont multiples : quels seront les problèmes de résistance à venir, comment les anticiper, comment les détecter, comment y apporter une solution ; quels sont les problèmes non réglés (exemple les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline, MRSA) ?

1 | Détection

La détection des problèmes à venir est très complexe et fait appel aussi bien à l'appréciation de la sensibilité bactérienne à travers les études épidémiologiques par des méthodes standardisées, qu'à la propension de ces bactéries à se multiplier, à garder leur potentiel de virulence (coût pour la bactérie) et surtout à se répandre dans l'écosystème.

1.1 Voies exploratoires pour la recherche de nouveaux antibiotiques

Ces voies sont nombreuses et certaines ont déjà porté leurs « fruits ». On peut grossièrement distinguer quatre voies principales :

- la voie la plus ancienne est le criblage des métabolites des micro-organismes, des protéines de défense des plantes, des mammifères, des amphibiens, des insectes. Citons les défensines qui proviennent de l'endolymphe des insectes, des plantes, du revêtement cutané des amphibiens. Certaines d'entre elles ont été modifiées chimiquement et sont en cours d'évaluation. La plupart sont destinées dans un premier temps à un usage topique, du fait de leur instabilité chimique dans l'organisme et des difficultés non encore contrôlées de leur administration par la voie parentérale. Tel est le cas des magainines et des protégrines :

- la fermentation dirigée est aussi une des voies explorées pour obtenir des dérivés plus actifs et pour mieux explorer le potentiel de certains micro-organismes ;

- plus classique est la modification chimique d'entités moléculaires connues ;

- la recherche plus récente de nouvelles cibles et de nouveaux composés grâce à la génomique et à la protéomique n'a cependant pour l'instant pas permis de découvrir de nouvelles molécules anti-infectieuses.

1.2 Objectifs de cette recherche

La philosophie de la recherche en matière d'antibiothérapie a connu une réorientation importante dans les années 1980.

Première période

Avant cette période, suite aux travaux menés à New York par le Français Roger Dubos en 1939 sur la thyrocidine, la première étape a été pendant près de vingt ans de tenter de découvrir de nouvelles entités thérapeutiques permettant de résoudre les problèmes millénaires de certaines infections comme la fièvre typhoïde (chloramphénicol) et la tuberculose (streptomycine, isoniazide, rifampicine). La deuxième étape, à partir des années 1960, fut radicalement différente. Elle a consisté en l'étude des produits de fermentation microbiens. Si elle s'est avérée peu rentable en matière de nouveaux médicaments, elle a été très productive en quantité de nouvelles entités moléculaires découvertes.

Deuxième période

La nature de cette recherche change d'optique, il faut répondre à plusieurs problèmes et souhaits du corps médical et des consommateurs :

- trouver des modifications chimiques permettant de contourner les résistances bactériennes. Cette quête a permis ainsi la naissance des céphalosporines présentant un spectre et une activité antibactérienne élargie ;
- répondre aux besoins pharmacocinétiques de bonne absorption par la voie orale des antibiotiques existants comme la pénicilline G, donnant ainsi naissance à la pénicilline V ou celle de l'érythromycine permettant la semi-synthèse des macrolides à 14 et 15 chaînons comme la roxithromycine, la clarithromycine ou l'azithromycine. Moins évidente est l'amélioration des rythmes d'administration et des posologies quotidiennes quel que soit l'état physiologique du patient. Ceci n'a pu être réalisé que partiellement avec le céfotaxime. L'absence de métabolites a été une voie de recherche pour obtenir des composés chimiquement et biologiquement stables, ce qui a pu être obtenu en connaissant mieux les propriétés chimiques des molécules ;
- dans certaines infections de l'arbre respiratoire comme celles qu'il est possible d'observer dans la mucoviscidose, dans les surinfections des bronchites chroniques ou des bronchiectasies, l'administration d'antibactériens

par inhalation sous la forme d'aérosols est utilisée avec succès. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées sont les bacilles à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa* ou les cocci à Gram positif comme *Staphylococcus aureus*. Les antibactériens les plus utilisés sont les aminoglycosides, la colistine ou les β-lactamines. Un effort de rationalisation (dose, rythme d'administration) au moyen de formulations galéniques adaptées a été réalisé avec certains antibactériens comme la tobramycine (Cole, 2001) ;

– pour répondre aux attentes des consommateurs, une recherche pour améliorer leur confort a été entreprise, masquer l'amertume de certaines formes orales par des mélanges avec des sels divers comme le propionate de josamycine, la réduction du nombre d'administrations quotidiennes à une seule prise, comme par exemple l'injection d'une dose quotidienne de ceftriaxone permettant d'accroître l'adhérence des patients à leur traitement, la réduction en ville de la durée du traitement. Ceci a été tenté avec certains macrolides comme l'azithomycine ou certaines céphalosporines orales comme le cefpodoxime-proxétil.

Troisième période

À partir des années 1980, l'objectif change, car il faut répondre à l'émergence croissante et rampante de la résistance bactérienne qui, si elle existait dès la conception des antibactériens, devient un facteur dominant dans la thérapeutique anti-infectieuse :

– les problèmes liés à la résistance bactérienne ne sont pas nouveaux et très rapidement il fallut se rendre à l'évidence que les bactéries pouvaient s'adapter et se défendre : citons deux exemples classiques, celui des agents antituberculeux et de la pénicilline G et *S. aureus*. Dans le premier cas, la réponse fut thérapeutique par l'administration d'association d'agents antituberculeux comme la streptomycine et l'acide *para*-aminosalicylique ; ce mode d'administration est toujours réalisé mais avec des médicaments plus efficaces. Pour répondre à la production de β-lactamases par *S. aureus*, une modification chimique de la structure des pénicillines conduisit à la méticilline et à l'oxacilline et ses dérivés. La recherche pharmaceutique jusqu'au milieu des années 1980 a toujours pu répondre à l'émergence de ces résistances, mais actuellement la recherche se heurte à des difficultés croissantes et de nombreux problèmes restent sans solution acceptable ;

– les années 1980 voient apparaître un autre phénomène lié à une amélioration des connaissances amenant à la mise en évidence d'agents

bactériens jusqu'alors inconnus, comme *Helicobacter pylori, Clostridium difficile* et *Legionella pneumophila*. Des antibactériens permettant leur éradication ont été nécessaires. Ces objectifs ont été atteints de façon satisfaisante pour certaines espèces, mais non pour d'autres et une recherche intensive n'a pas encore abouti sur un ou plusieurs médicaments prenant, par exemple, efficacement en charge le traitement de l'infection par *H. pylori* ;

– un autre phénomène inattendu, lié aux progrès de la médecine et de la chirurgie, a été l'apparition d'infections par des bactéries opportunistes sur la scène de l'infectiologie comme *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Acinetobacter baumannii, Alcaligenes* sp etc., pour lesquelles il n'existe souvent aucune réponse thérapeutique satisfaisante. Ces espèces bactériennes devront faire partie à l'avenir des panels d'appréciation des molécules produites en chimie médicinale ;

– cet exercice avait commencé avec la modification de certains aminoglycosides en bloquant les sites d'action des enzymes. Il s'agissait de restaurer une activité antibactérienne qui était bloquée par ces enzymes. Une molécule a vu ainsi le jour, l'amikacine, qui demeure un des piliers de l'antibiothérapie actuelle.

Période actuelle

Cette idée a été poursuivie, mais avec un autre objectif : préserver le mécanisme d'action de base inhérent à une famille donnée d'agents antibactériens et y adjoindre un mécanisme complémentaire permettant de conserver une activité sur les souches devenues résistantes. Souvent, l'adjonction d'un mécanisme supplémentaire a permis de transformer une série de molécules bactériostatiques en composés bactéricides. Citons trois exemples de ce type de modifications dont une des molécules est devenue un médicament, la télithromycine :

– la télithromycine est le résultat d'une double action chimique : retrait du L-cladinose, comme ce qui existe dans une molécule naturelle, la narbomycine et substitution par une chaîne carbamate du noyau lactonique. Ceci a permis d'obtenir une molécule possédant le mécanisme d'action de l'érythromycine A et en supplément un autre mode d'interaction avec l'ARN 23S du ribosome, l'ensemble permettant une activité sur les souches de pneumocoques résistantes à l'érythromycine A et ses dérivés ;

– le deuxième exemple est l'oritavacine. Il s'agit d'un glycopeptide bactéricide, obtenu par substitution du sucre vancosamine par un groupement bi-phényle. On obtient alors une molécule active et bactéricide sur les

souches de cocci à Gram positif résistantes à la vancomycine. Ce résultat est le fait de l'adjonction d'un mécanisme d'action par rapport à celui de la vancomycine sur la synthèse du peptidoglycane (D-ala-D-ala) ; elle agit, en effet, en supplément sur la transglycosylation au moment de la synthèse du peptidoglycane. Elle agit à deux niveaux de la biosynthèse : transpeptidation et transglycosylation ;

– le troisième exemple est la tigécycline (GAR-936). Cette molécule dérivée de la minocycline est active sur les souches bactériennes résistantes à la minocycline, notamment les résistances dues à un phénomène d'efflux. Cette molécule, en plus du mécanisme classique des tétracyclines, empêche l'extrusion de la molécule grâce à l'encombrement stérique dû au substituant volumineux en position 9 de la molécule et elle posséderait un deuxième site de fixation.

Une voie moins connue est l'utilisation comme point de départ de molécules antibactériennes à usage vétérinaire et agricole. Il en existe plusieurs exemples, mais l'un est devenu un médicament à usage humain. Il s'agit des oxazolidinones qui furent utilisées à l'origine pour le traitement des infections des tomates dues à *Agrobacterium tumefaciens*. Après beaucoup de recherches et de déboires, un médicament a été introduit en pratique médicale : le linézolide, actif sur les cocci à Gram positif comme les staphylocoques ou les entérocoques. Un autre exemple : les pleuromutilines, qui sont utilisées en médecine vétérinaire, comme la tiamuline et dont un dérivé est en cours d'exploration comme antibiotique topique chez l'homme. Deux dérivés de la pleuromutiline, SB-247386 et SB-268091 ont été présélectionnés (Rittenhouse *et al.*, 1999).

Une autre voie est la création d'hybrides moléculaires ou de chimères. Les hybrides moléculaires ont donné naissance, sous l'inspiration de Woodward en 1976, aux pénèmes. Il s'agit d'un hybride chimique entre les céphèmes (fonction énamine) et les pénèmes (Bryskier, 1995). Dans cette classe, après beaucoup de déconvenues, une molécule a été introduite en pratique médicale au Japon, le faropénème, mais du fait de la mauvaise pharmacocinétique nécessitant une administration toutes les 8 heures et du nombre important d'étapes pour sa synthèse, il n'a pas été développé en Europe et en Amérique du Nord. Il ne faut pas les confondre avec les carbapénèmes qui sont d'origine naturelle puis modifiés par semi-synthèse comme le fut la thiénamycine, donnant naissance à l'imipénème. Actuellement, les carbapénèmes sont totalement synthétiques. Les chimères comme l'association d'une molécule de fluoroquinolone et d'une molécule de β-lactamines (Bryskier, 1996), ou d'oxazolidinone (Hubshwerlen *et al.*, 2003) n'ont pas eu de suite en termes de développement. L'idée sous-jacente était de donner une double potentialité à la molécule en créant une synergie.

Pendant la décade 1980-1990, au moins deux familles d'antibiotiques issues des produits de fermentation des micro-organismes ont vu le jour, comme la mupirocine (acide pseudomonique modifié) et les β-lactamines monocycliques à partir de la sulfazécine, donnant naissance à deux médicaments : l'aztréonam et le carumonam. Cependant, cette voie de recherche fut sans lendemain en raison de la non-prescription de ces deux médicaments.

La découverte par hasard des propriétés antibactériennes inconnues de molécules déjà existantes fut le point de départ d'une recherche intensive. Un exemple en est le métronidazole, qui à l'origine est un antiprotozoaire et dont on découvre, vers la fin des années 1970, l'activité sur les bactéries anaérobies. Cette molécule « magique » a démontré une autre facette de son activité antibactérienne : *Mycobacterium tuberculosis* et notamment les « cellules bactériennes quiescentes » propriété connue du pyrazinamide. Une recherche a été entreprise dans ce domaine, donnant naissance à des molécules (PA 824) qui n'ont pas été développées, pour des raisons non spécifiées par les inventeurs.

Le criblage de toutes les molécules médicamenteuses, quelle que soit leur utilisation en clinique est souvent à l'origine de découvertes surprenantes. Par exemple, des modifications chimiques du squelette du captopril ont permis la synthèse de molécules ayant le pouvoir inhibiteur des β-lactamases de classe B (métallo-enzymes). La modification chimique des inhibiteurs de la pompe à protons (médicament de l'ulcère gastroduodénal) a permis de synthétiser des molécules ayant une double potentialité : antibactérienne sur *H. pylori* et sur l'acidité gastrique, simplifiant ainsi le traitement des ulcères, ces molécules, pour des raisons non précisées, n'ont pas été développées pour un usage thérapeutique.

Un phénomène nouveau est la redécouverte de molécules décrites parfois depuis plusieurs décades et ressorties de librairies chimiques pour un objectif précis. Un tel exemple, est la redécouverte des propriétés de certains glycopeptides n'ayant qu'une activité contre les bactéries à Gram positif et non développés il y a un demi-siècle devant l'absence de besoin médical. Ce type de molécule réapparaît actuellement, du fait de la non-résolution des problèmes posés par les souches de staphylocoques résistantes à la méticilline.

Une autre approche est l'étude des relations activité-structure des molécules afin de trouver le site actif et non transformable de l'activité antibactérienne. Dans le même ordre d'idée, une recherche des centres chimiques de la toxicité de certaines molécules a été entreprise pour les éliminer. Dans le premier, un exemple est la synthèse d'un inhibiteur de la sous-unité B de l'ADN gyrase par des dérivés de type coumarinique, connaissant tous les problèmes de tolérance associés à la novobiocine qui se fixe sur la sous-unité B de l'ADN gyrase en compétition avec une molécule d'ATP. Ces molécules sont à un stade très précoce de développement. RU 79115 n'inhibe pas l'uridine diphosphate

glycuronyl-transférase qui est responsable de la conjugaison de la bilirubine au niveau hépatique, de plus elle ne possède pas d'activité anti-vitamine K (Mauvais *et al.*, 1999). Deuxième exemple, la phototoxicité induite par certaines fluoroquinolones. Des études intensives, réalisées par les équipes de recherche du Laboratoire Chugai au Japon, ont montré que la substitution du carbone en position 8 par un atome de fluor serait l'une des causes de cette toxicité et cet atome est remplacé dans les nouvelles molécules par un groupement méthoxy (OCH_3). La recherche de molécules mieux tolérées par les patients est un des objectifs actuels, même si les nouvelles entités n'apportent pas de grande innovation sur le plan antibactérien.

Le criblage systématique des librairies chimiques des laboratoires pharmaceutiques, souvent très importantes du fait de plusieurs décades de recherche et de travail de synthèse, sans idée préconçue sur la cible intrabactérienne mais dirigées sur des bactéries test à Gram positif ou à Gram négatif, permet de découvrir et de présélectionner une série moléculaire et de l'optimiser. Cette méthode de criblage empirique à partir d'une librairie chimique est complémentaire de celles des métabolites bactériens. Un exemple est la mise en évidence de l'activité antistaphylococcique de certains dérivés hétérocycliques contenant un résidu de type urée (Kane *et al.*, 2003). Il faut connaître les limites de cette recherche, notamment sur le plan industriel. La connaissance des structures optimisées des céphèmes pourrait permettre en théorie de produire une céphalosporine idéale. Or, le blocage vient de la synthèse à l'échelle industrielle, comme cela fut démontré avec une céphalosporine de type catéchole comme RU 59863, qui, sur de petites quantités de principe actif synthétisé dans un laboratoire de recherche, s'est avérée très prometteuse, mais le passage au niveau industriel fut impossible. Un autre exemple est la préparation de HR 790, une β-lactamine monocyclique fluorée, dont l'insertion de l'atome de fluor sur la chaîne oxime s'est avérée dangereuse sur le plan industriel et fut donc abandonnée malgré ses qualités antibactériennes intrinsèques.

Un domaine important est l'obtention de molécules absorbables et solubles dans l'eau. En matière de molécules absorbables, on a tenté de faire traverser la barrière digestive aux céphalosporines de type 2-amino-5-thiazolyl céphalosporines (céfotaxime, ceftriaxone, ceftizoxime…) sans succès pour le céfotaxime, mais avec une biodisponibilité acceptable, permettant un traitement par la voie orale par le ceftizoxime. L'adjonction au groupement aminé du noyau thiazole d'une chaîne d'acides aminés a permis l'absorption orale de cette molécule qui est actuellement en essai de phase III au Japon. Des esters clivables permettant d'augmenter la solubilité ont été préparés pour des fluoroquinolones comme la tosufloxacine et plus récemment pour une céphalosporine antistaphylococcique (RWJ 54428).

L'un des moyens les plus efficaces de défense pour les entérobactéries et un certain nombre de bacilles à Gram négatif non fermentaires est la production d'enzymes comme les β-lactamases. Les enzymes à large spectre comme TEM-1, TEM-2 ou SHV-1 étaient bloqués par des molécules de type suicide tel l'acide clavulanique et les pénicillines sulfonées (sulbactam, tazobactam). Cependant, l'évolution du monde enzymatique par l'intermédiaire de mutations est à l'origine de l'augmentation du nombre des β-lactamases. Le monde de ces enzymes comporte des centaines de molécules, répertoriées en quatre classes A, B, C, D. La mise au point de molécules inhibant l'activité des métallo-enzymes (classe B) est rendue difficile par la diversité de ces enzymes. Aucune molécule permettant un usage thérapeutique n'a été développée. En revanche, des molécules ayant un potentiel inhibiteur sur les β-lactamases de type sérine de classe A et de classe C sont actuellement en cours d'évaluation.

Parmi les dérivés inhibant la dihydrofolate réductase, un dérivé, l'iclaprime, est en cours d'évaluation sur *S. aureus*. La résistance au triméthoprime chez *S. aureus* est due à la substitution d'un seul acide aminé (Phe 98 → Tyr) au niveau de la dihydrofolate réductase de *S. aureus*. Cette substitution, entraîne la perte d'une liaison hydrogène entre le groupement aminé en position 4 du triméthoprime et le groupement carbonyle de la leucine 5 (Dale *et al.*, 1997).

2 La recherche de demain

La recherche en matière d'agents anti-infectieux a beaucoup évolué au cours du demi-siècle écoulé, notamment ces deux dernières décades. De l'empirisme scientifique, nous sommes entrés dans une ère de réflexion et de recherche orientée. Auparavant, les tests de criblages d'activité étaient effectués et la meilleure molécule, en termes d'activité, de tolérance chez l'animal de laboratoire et de rendement chimique, était sélectionnée pour un développement plus complet conduisant éventuellement à un médicament.

Aujourd'hui les exigences sont plus complexes. Il faut que les molécules soient innovantes, à savoir actives sur les souches bactériennes polyrésistantes aux antibactériens disponibles, bien tolérées et d'un prix de revient compatible avec les ressources des systèmes de santé dans les différents pays, permettant leur remboursement par les systèmes mutualistes. Dans cette hypothèse nous nous trouvons au milieu du gué, avec de nombreuses cibles bactériennes mais pas de nouveauté médicamenteuse. Une meilleure connaissance de la physiologie bactérienne est indispensable afin de mieux appréhender les cibles létales des bactéries.

Malgré tous les efforts entrepris, la flexibilité et l'adaptabilité des bactéries sont parfois plus rapides que notre recherche. Il semblerait qu'une fois le phénomène d'expansion de la résistance enclenché, il soit difficile de l'arrêter, voire de le circonscrire, même avec des propositions de guides thérapeutiques de « bonne conduite et de prescription des antibiotiques ». Pour sortir de ce cercle infernal, il faudra probablement trouver d'autres cibles bactériennes et pourquoi pas de nouvelles formules de traitement que l'on n'appréhende pas encore.

La voie la plus dynamique est la recherche de nouvelles cibles bactériennes et des molécules les bloquant, cette voie est cependant longue et aléatoire.

2.1 Les cibles bactériennes

La connaissance de la physiologie bactérienne est un préalable à toute recherche de nouvelles entités thérapeutiques. L'amélioration importante des connaissances en matière de physio-anatomie des bactéries permet d'envisager des cibles. Nous commençons à disposer de banques de données des séquences du génome de nombreuses espèces bactériennes, ce qui permet d'explorer la présence ou l'absence de certains gènes et d'abandonner ou de persévérer dans un axe de recherche. L'étude de la biosynthèse de structures intégrées comme la paroi bactérienne permet d'envisager de nouvelles cibles.

Ces cibles potentielles sont nombreuses, mais combien feront l'objet de découvertes médicamenteuses demeure un mystère. Les plus étudiées sont la paroi des bactéries à Gram négatif et celle des mycobactéries (acide mycolique). Les ribosomes représentent une autre cible, non seulement pour l'inhibition de la synthèse des protéines (site peptidyltransférase), mais également pour d'autres fonctions ribosomales comme l'assemblage des protéines ribosomales. L'analyse des voies métaboliques à la recherche de sites vitaux pour les bactéries est une autre voie exploratoire. Un peu moins sollicité est l'ADN dont l'approche est plus difficile du fait de sa configuration tertiaire. Le blocage des systèmes de protection des bactéries est également une des voies de recherche.

Ajoutons à cette énumération la recherche de molécules agissant sur la virulence bactérienne, notamment sur le système de régulation central Mar.

2.2 Méthodes de recherche

Grâce à la connaissance du génome bactérien, il est possible de voir pour une cible donnée quelle est sa fréquence dans le monde bactérien. Une des difficultés est la mise au point de test(s) de criblage fiable(s), facilement reproductible(s) et validé(s) (permettant de certifier la validité des résultats) et sensible(s).

Vient ensuite, le plus souvent, le criblage sur une cible donnée des milliers de molécules que comportent les librairies chimiques des différents laboratoires pharmaceutiques. Si une ou plusieurs molécules émettent des « signaux » d'activité même faibles, des modifications chimiques permettront d'optimiser la ou les molécules candidates. Cette étape, si elle s'avère positive, sera suivie de tous les tests permettant une présélection puis une sélection pour le développement.

En dehors des librairies chimiques, on s'adressera à des molécules naturelles d'origines diverses comme celles des plantes, des mammifères, des produits de la mer, des insectes.

Des difficultés doivent être surmontées, car le criblage de produits d'origine naturelle nécessite un procédé de synthèse à fort rendement, parfois difficile à obtenir comme cela a été démontré avec les squalamines obtenues à partir de *Squalus acanthias* (requin) dont la synthèse est longue et coûteuse. Les squalamines sont des molécules multipotentes agissant sur les bactéries, les parasites, les champignons et les cellules cancéreuses (Khabnadideh *et al.,* 2000).

Les outils actuellement disponibles permettent une avancée importante en chimie médicinale. Deux exemples : les macrolides à 14 et à 15 chaînons dont certains groupements ne peuvent être acquis que par génie génétique. Deuxième exemple qui dérive de l'adjonction de constituants dans le milieu de fermentation, la flurithromycine par apport d'un atome de fluor comme élément isostère en position 8 du noyau érythronolide A et la daptomycine dont la chaîne lipidique a été obtenue par l'intermédiaire d'une fermentation spécifique. Cette même problématique se retrouve au niveau des modifications structurales des streptogramines par mutasynthèse.

2.3 Quelles molécules

La recherche actuelle de molécules à visée antibactérienne semble se diriger vers divers axes :

- vers un agent bactérien précis avec un criblage spécifique : antistaphylococcique (résistant à la méticilline) ou anti-*H. pylori*, anti-*M. tuberculosis*, etc. ;
- une recherche plus large, sans objectif bactérien précis apparent, sauf celui de trouver une cible létale et une série de composés potentiels inhibant l'activité de cette cible. Il faut ensuite optimiser la structure chimique de cette molécule afin qu'elle puisse agir sur la cellule bactérienne entière (spectre antibactérien plus ou moins large).

3 | État d'avancement de la recherche

Plusieurs voies de recherche en matière de nouvelles cibles bactériennes sont à l'étude, nous ne citerons que quelques exemples.

3.1 La paroi bactérienne

Peptidoglycane

Le peptidoglycane (muréine) est une macromolécule covalente située à l'extérieur de la membrane cytoplasmique, il est spécifique des bactéries. Sa principale fonction est le maintien de la pression osmotique interne afin de conserver la forme de la bactérie. La biosynthèse du peptidoglycane est un processus complexe et non encore totalement élucidé. Trois étapes interviennent, intracytoplasmique (formation des monomères), transfert des monomères au travers de la membrane cytoplasmique et polymérisation à la surface, chaque étape faisant intervenir plusieurs systèmes enzymatiques.

Des molécules à visée thérapeutique sont connues pour inhiber la synthèse du peptidoglycane : fosfomycine, β-lactamines, vancomycine et ses dérivés, D-cyclosérine. Actuellement, des recherches sont en cours pour trouver d'autres inhibiteurs agissant sur d'autres systèmes enzymatiques de cette synthèse tels des inhibiteurs de Mra Y, qui sont des composés inhibant la biosynthèse du lipide I. Citons le groupe tunicamycine : tunicamycines, streptovirudines, corynétoxines et les ribosamino-uridines (liposidomycines, muramycines, caprazamycines, la série FR-900493 et riburamycines) enfin les uridylpeptides (muréidomycines, pacidamycines, napsamycines) (Bryskier *et al.*, 2004).

Mycobactéries

La paroi des mycobactéries est particulière car elle comporte une partie lipidique (acide mycolique) importante et l'inhibition de sa biosynthèse est létale pour ce micro-organisme (Parrish *et al.*, 2001).

Porphyrines

L'activité des porphyrines est due à la capacité des réactions de peroxydation et d'oxydation. L'absorption des photons et des espèces réactives de l'oxygène par la partie lipidique de la paroi bactérienne entraîne une modification létale

de celle-ci. Des chimères de porphyrines ont été synthétisées par remplacement de l'atome de fer par d'autres éléments comme le gallium, le manganèse, l'indium, le ruthénium, le zinc. Ces dérivés possèdent une bonne activité antibactérienne contre les bactéries à Gram négatif et les mycobactéries (Stojiljkovic *et al.,* 2000).

3.2 Ribosomes

Au niveau des ribosomes, les cibles sont nombreuses, la déformylase, la ppGpp dégradase, les facteurs d'initiation (IF-1, IF-2, IF-3), les facteurs d'élongation (EF-tu, EF-Ts, EF-G), les facteurs de fin de synthèse (RF-1, RF-2, RF-3), l'assemblage des protéines du ribosome et le site peptidyltransférase.

Site A des ribosomes

Le site A des ribosomes peut être bloqué par les aminoglycosides. Des dérivés de type azépane-glycosides semblent avoir la même action (Barluenga *et al.,* 2004). Des dérivés de type benzoimidazoles se fixent sur le site A au niveau de l'ARN 16S (He *et al.,* 2004). Les benzoimidazoles bloquent l'activité de traduction bactérienne. Certains de ces dérivés possèdent une activité antistaphylococcique (CMI : 6-12 mg/l) mais elle est absente sur *E. coli.*

Aminoacyl-tARN

Les aminoacyl ARNt synthétases sont des enzymes essentielles dans la voie de synthèse des protéines car elles catalysent la fixation des acides aminés sur l'ARN de transfert avant leur captation au niveau du ribosome. Un antibiotique agissant sur l'isoleucyl ARNt comme la mupirocine a été introduit en thérapeutique. L'attachement se fait en deux étapes : fixation sur un adénylate suivie d'une attaque des groupements 2'OH ou 3'OH de l'ARN de transfert sur le groupement carboxylique. Cet intermédiaire peut être inhibé par des acylsulfamates. Les ARN de transfert I et II réagissent de façon différente avec les aminoalkyl ou les acylsulfamates. Une série de furanes spirocycliques présentant une activité inhibitrice sur la phénylalanyl ARNt synthétase a été synthétisée (Yu *et al.,* 2004).

Facteurs d'initiation

Il semble exister trois facteurs d'initiation :

– IF-1 faciliterait l'association/dissociation des sous-unités du ribosome et aiderait le facteur IF-2 à se fixer sur la sous-unité 30S du ribosome ;

– IF-2 stimule la fixation de l'ARN de transfert ayant fixé un fMet sur le site P du ribosome. IF-2 reconnaît spécifiquement le groupement formyl du fMet ARNt ;

– IF-3 agit comme un facteur de stabilisation au niveau de la sous-unité 30S.

Outre les aminoglycosides, il existe des antibactériens actifs sur le facteur IF-2 (Evans *et al.*, 2003).

Facteurs d'élongation

EF-Tu est un composant essentiel de la synthèse des protéines. Sa fonction est de reconnaître et de transporter l'ARN de transfert (non initiateur) avec son acide aminé vers le site A de l'ARN messager pendant le cycle d'élongation. Pendant ce cycle EF-Tu interagit avec le GTP, le GDP, RF-Ts et l'ARN de transfert ayant un acide aminé fixé. Plusieurs familles d'antibactériens sont connues pour interagir sur EF-Tu, les thiazolopeptides comme GE 2270 A (Heffron *et al.*, 2000), la kirromycine, la pulvomycine, et l'énacyloxine IIa. Le processus de reconnaissance du site A nécessite la présence du complexe EF-Tu-GTP-aminoacyl ARNt. Ce complexe pénètre au niveau du site T qui est adjacent au site A sur le ribosome. L'hydrolyse d'une molécule de GTP est indispensable pour assurer la lecture d'un ensemble correct codon-anticodon et le rejet de tout ARNt anormal.

Les aminoglycosides affecteraient la dissociation entre le ribosome et EF-G. EF-G est inhibé par l'acide fusidique.

Site peptidyltransférase

Les macrolides, les lincosamides, les oxazolidinones, l'évernimicine, les streptogramines sont connus pour interagir au niveau de la synthèse des protéines par blocage du site P à différents niveaux de l'ARN ribosomal 23S. Des composés comme les pleuromutilines en voie d'exploration agissent également à ce niveau.

Assemblage des ribosomes

Le blocage de l'assemblage de la sous-unité 50S des ribosomes est réalisé par les macrolides et apparenté sur les cocci à Gram positif et *Haemophilus influenzae*. D'autres agents antibactériens réalisent une inhibition de cet assemblage comme les streptogramines, l'évernimicine (Champney *et al.*, 2003).

Déformylases

Chez les bactéries, la synthèse des protéines est initiée par la N-formylméthionine. Le peptide naissant est transformé en protéine mature par l'intermédiaire d'un retrait séquentiel du groupement N-formyl et de la méthionine par une déformylase peptidique (PDF) et une méthionine aminopeptidase (Mazel *et al.,* 1994). Cette enzyme est absente dans les cellules des mammifères. La production de la protéine déformylase est gouvernée par deux gènes chez les cocci à Gram positif (*def A* et/ou *def* B) mais seulement un gène semble impliqué pour celle de *E. coli* (*def* A). Ces gènes sont essentiels pour la croissance bactérienne (Margolis *et al.,* 1999a, b). Le gène *def* A chez *E. coli* est sous le contrôle du gène *tol C* qui peut réguler le niveau de l'expression de PDF en faisant varier les concentrations en arabinose. La viabilité des cellules dépend du produit du gène *fmt* (produit du gène, ARNt-méthionyl formyltransférase). La protéine déformylase est une métallohydrolase. Deux molécules sont en cours de développement (LMB 415, et BB 83698).

GTPase

Era (*E. coli Ras-like protein*) est une GTPase présente chez les bactéries à Gram positif et négatif et chez les mycoplasmes. C'est une enzyme essentielle. Un inhibiteur de cette enzyme a été synthétisé, mais malgré sa bonne affinité enzymatique, il pénètre mal la paroi bactérienne. Un dérivé de cette tête de série possède une grande affinité (CI_{50} : 0,01 à 2 mg/l) et des CMI de l'ordre de 1,6 à 32 mg/l (Snyder *et al.*, 2000).

3.3 ADN

Hélicases

Les hélicases sont présentes dans tous les micro-organismes. Il s'agit d'enzymes ubiquitaires impliquées dans la formation des brins d'acides nucléiques. Chez *E. coli*, douze hélicases ADN ont été identifiées. Elles agissent en hydrolysant le triphosphate nucléosidique permettant la séparation de brins d'ADN-ADN, d'ADN-ARN, ou d'ARN-ADN (Singleton *et al.,* 2002).

DnaA est une hélicase possédant une grande affinité pour l'ATP qui agit sur la réplication de l'ADN par inhibition de la fixation de l'ATP. Des inhibiteurs comme les dérivés bis–indole ont été décrits.

DNA polymérase III

Dans la famille C des polymérases, la polymérase III se sous-divise en C-1 (*dna E*) et C-2 (*pol C*). Toutes les bactéries possèdent le gène *dna E*, mais le gène *pol C* se retrouve principalement chez les bactéries à Gram positif ayant un G+C faible. Ces enzymes interviennent principalement dans la réplication du chromosome. Des dérivés de type 6-anilino uraciles peuvent bloquer, par leur ressemblance, les purines (guanines) du GTP (Tarantino *et al.,* 1999).

Thymydine phosphatase

La thymydine phosphatase catalyse la phosphorylation de la thymydine. Des dérivés du type hydrazine carboxamide ont un pouvoir inhibiteur de cette enzyme chez *E. coli* (Mc Nally *et al.,* 2003).

3.4 Métabolisme

Le blocage des mécanismes de transport des solutés d'agents antibactériens par l'intermédiaire d'osmotransporteurs comme des inhibiteurs de la glycine bétaine (Cosquer *et al.,* 2004) est une des voies de recherche. Ces osmotransporteurs empêchent la pénétration de toxiques dans la bactérie et leur blocage permet de façon indirecte d'intoxiquer la bactérie.

Les pompes à efflux, que l'on a mis en évidence chez de nombreuses bactéries, sont un moyen physiologique pour ces dernières d'éliminer les xénobiotiques comme les agents antibactériens. Des recherches se poursuivent actuellement afin d'associer des molécules actives pour les expulser de la bactérie avec des composés bloquants leur sortie. Des propositions ont été faites pour associer la lévofloxacine à un inhibiteur pour *P. aeruginosa ;* ce type de molécules a été proposé pour les entérobactéries comme *Enterobacter aerogenes* **(**Chevalier *et al.,* 2004**)**. Des recherches plus complexes ont démontré que le mécanisme d'expulsion peut être différent dans une même famille d'antibiotiques (macrolides et entérobactéries).

Le métabolisme lipidique est complexe et représente une voie potentielle pour l'activité de nouveaux antibiotiques. La biosynthèse des acides gras est réalisée par un ou des systèmes ubiquitaires nommés FAS. Il existe deux systèmes FAS I et FAS II.

La biosynthèse des acides gras est réalisée au travers de plusieurs étapes qui sont catalysées par divers systèmes enzymatiques permettant

l'élongation de la chaîne d'acides gras. Le cycle synthétique est initié par un complexe enzymatique dénommé FabH (donnant l'étape initiale du malonyl-coA) ou FabD (malonyl ACP). Puis une cascade enzymatique, comprenant FabG suivi de FabA/Z, se referme sur Fab I et permet l'adjonction de deux atomes de carbone (Kaneda *et al.,* 1991 ; Choi *et al.,* 2000 ; Hoang *et al.,* 1997 ; Jackowski *et al.*, 1989). Certains dérivés sont connus pour leur interaction avec les différentes parties du cycle de synthèse comme l'isoniazide, le triclosan, la cérulénine ou la thiolactamycine (Heath *et al.*, 2002). Des investigations sont en cours et ont donné naissance à des dérivés exploratoires comme des molécules de type imidazole, des diazaborines, et HR 19 et HR 12 qui agissent sur FabH de *S. aureus* (He *et al.,* 2002). FabI (ACP) réductase catalyse la dernière étape du cycle d'élongation des acides gras. Un dérivé de type acrylamide a été synthétisé et possède une forte affinité pour FabI (IC_{50} : 0,047 μM) et une bonne activité antistaphylococcique (CMI : 0,06 mg/l) (Payne *et al.,* 2002).

Métabolisme du fer. L'impossibilité pour certains antibactériens de pénétrer la paroi bactérienne est responsable de la résistance de la bactérie à ces antibactériens. Les bactéries ont besoin du fer qui se trouve dans le milieu extérieur pour leur physiologie et elles utilisent pour le capter des sidérophores. Certains antibiotiques comme les céphalosporines de type catécole utilisent cette voie comme deuxième mécanisme d'action. Une autre solution est de permettre à certains antibactériens de se conjuguer avec un sidérophore. Cette dernière hypothèse a été réalisée par l'intermédiaire de composés de type isocyanurate ayant une valine comme ligand, tels les dérivés valine-5-fluorouridine (Gosh *et al.*, 1995).

3.5 Virulence

Adhérence

L'adhérence des bactéries peut se faire par l'intermédiaire des pilis pour les bacilles à Gram négatif ou des protéines positionnées covalentement en surface par les sortases pour les bacilles à Gram positif.

Des pilicides ont été synthétisés, ils sont de type β-lactamines, mais ils diffèrent de la structure pénames par la présence d'une liaison C-C au lieu de C-N en position 6 du core central et par une stéréochimie différente des pénames. Les sortases de tous les bacilles à Gram positif contiennent le motif LPXTGX, ce qui pourrait représenter une cible universelle chez ces bactéries.

Quorum Sensing

Le *quorum sensing* est un système de communication entre les bactéries qui est régulé par un ensemble génétique et sous la dépendance d'homosérines lactones qui sont auto-induites en situation de détresse et qui sembleraient être inhibées par les macrolides. Ce phénomène serait une des explications de leur activité dans la mucoviscidose. Le *quorum sensing* modifie et régule la virulence bactérienne, la production de métabolites secondaires, la formation du biofilm, module le passage en phase stationnaire de la croissance bactérienne.

Des inhibiteurs de l'homosérine lactone sont à l'étude, peut-être pour être administrés en association des antibactériens connus.

Systèmes à deux composants

Le système à deux composants est utilisé par les bactéries pour détecter et répondre aux stimulus de l'environnement.

Une histidine kinase et un régulateur sont utilisés par les bactéries pathogènes afin de réguler les facteurs de virulence qui sont nécessaires à la survie de la bactérie. Plusieurs séries de composés ont été synthétisées et inhibent le système à deux composants de KinA/Spo OF de *B. subtilis*.

Une série de dérivés de type guanidine ont permis d'identifier RWJ 49815. La CI_{50} pour Kin A/Spo OF est de 2,0 μM et elle possède une activité *in vitro* contre *S. aureus* ATCC 29213 (CMI : 2,0 mg/l), *S. aureus* OC 2089 (Méticilline-résistant (CMI : 1,0 mg/l), *E. faecalis* OC 3041 (CMI : 2 mg/l) et *E. faecium* van-R OC3312 (CMI : 1 mg/l) (Demers *et al.*, 1997).

Une série de dérivés de type benzoxazines, y compris RWJ 63093 et RWJ 63138, possèdent une bonne CI_{50} sur le système Kin A/Spo OF (53 et 13 μM respectivement), avec une CMI de 4,0 mg/l contre *S. aureus* OC 2878 (Licata *et al.*, 1997).

Une série de dérivés de type salicylanilides a été rapportée. Certains de ces composés possèdent un bon effet inhibiteur sur le système Kin A/Spo OF de même qu'une bonne activité antistaphylococcique *in vitro* (Macilag *et al.*, 1997).

Dna K

L'assemblage des différentes protéines ribosomales donne les sous-unités 50S et 30S. L'assemblage apparent et spontané se fait avec la participation de protéines dénommées chaperonines qui facilitent et accélèrent l'assemblage. Le couple DnaK/DnaJ et GroEls est impliqué dans la partie terminale de l'assemblage des ribosomes de *E. coli*. DnaK accélère le processus de conversion des particules 21S en sous-unités 30S, et des particules 32S et 45S en sous-unités 50S.

Cette molécule en association avec des antibactériens agit sur l'assemblage du ribosome bactérien qui pourrait de façon importante influencer l'activité de ces molécules en accélérant le processus d'inhibition.

Lipide A

Le lipide A ou endotoxine est spécifique des bactéries à Gram négatif. C'est un ensemble comprenant des disaccharides phosphatés sur lesquels viennent se fixer des chaînes d'acides gras. Il fait partie intégrante du lipopolysaccharide (LPS) dont la partie hydrophe est responsable de la toxicité. Sa biosynthèse nécessite au moins l'intervention de neuf systèmes enzymatiques dont la deuxième étape (LpxC) semble la plus sensible à l'action des inhibiteurs de sa synthèse. La biosynthèse du lipide A est nécessaire à la croissance de *E. coli*. Un certain nombre de dérivés sont actifs sur *E. coli* mais non sur *P. aeruginosa*. Cette enzyme est une métallo(zinc)-amidase qui serait inhibée par des composés de type L573655 et L 161240. Ces dérivés sont également actifs *in vivo* dans un modèle murin d'infection expérimentale. D'autres dérivés comme E-5532 agissent sur la sortie du TNFα. BB-78484 et BB-78485 sont des dérivés de l'acide α-(R) — aminohydroxamiques et ils possèdent une bonne activité inhibitrice de LpxC (Clements *et al.,* 2002).

Inhibiteur de la collagénase de *Clostridium histolyticum*

Clostridium histolyticum produit une collagénase qui détruit le collagène qui sert de cicatrisant dans les kératites de la cornée. Des hydroxamates sont des inhibiteurs de ces métallo-(zinc)-enzymes ; le plus actif parmi les cent dérivés préparés est une thiourée (Scozzafava *et al.*, 2000).

Sécrétion de type III

Les sécrétions de type III sont responsables de la pathogénicité des bactéries à Gram positif. Ces bactéries adhèrent à la paroi des cellules eucaryotes qu'elles paralysent ou reprogramment en leur injectant dans le cytoplasme des protéines. Il s'agit d'un système protéinique complexe comprenant environ 23 protéines et un injectisome (Galan *et al.,* 1999). Des dipeptides et des dérivés de type azoles ou thiazoles ont été montrés comme capable de bloquer ce système de virulence.

Conclusion

Le monde des agents anti-infectieux ne s'arrête pas aux agents antibactériens, mais une recherche intensive a été entreprise dans le monde des agents antifongiques, et beaucoup plus difficile à appréhender est celui des agents antiprotozoaires. Ce dernier est vaste et complexe. Il est urgent de trouver des agents contre *Plasmodium falciparum*, mais également d'augmenter le nombre d'agents actifs sur *Leishmania donovani, Trypanosomia gambiense* et de trouver des médicaments actifs contre la maladie de Chagas ou d'apporter de nouvelles molécules contre *Gardia lamblia*.

Moins de 20 % des cibles bactériennes sont exploitées comme site d'action des agents antibactériens, laissant de l'espoir pour l'avenir, même si la découverte et l'exploitation de nouvelles entités médicamenteuses restent difficiles, longues et aléatoires.

Actuellement, la situation n'est pas encore critique en ce qui concerne les agents antibactériens, mais pourrait le devenir si rien n'est trouvé rapidement. Des difficultés sont souvent liées au développement et le délai entre sa synthèse, sa sélection et sa mise à la disposition du corps médical demande environ six ans, rarement moins.

En dehors des médicaments, une approche importante est celle de la vaccination, qui malheureusement a ses limites en ce qui concerne le monde bactérien du fait de la complexité des structures antigéniques. De plus, il a été possible de constater que les vaccins polyvalents comme ceux utilisés contre *Streptococcus pneumoniae* ne règlent pas toujours les problèmes thérapeutiques et pourraient être un facteur favorisant l'émergence d'un sérotype résistant, notamment si celui-ci n'est pas inclus dans le vaccin, ou est peu immunogène (sérotype 19 par exemple). Cependant, les vaccins sont une des voies complémentaires de lutte contre l'émergence de souches résistantes.

Inhibition de Peptidoglycane	Molécules synthétisées
MurA	Fosfomycine, disulfide cyclique (RWJ 13981), purines (RWJ 140998), pyrazolopyrimydine (RWJ 110192)
MurB	Thiazolidinones
MurC	Phosphinates
MurD	Phosphinates, dérivés macrocycliques
MurE	Phosphinates
MurF	Dérivés de type cyano
MraY	Groupe des tunicamycines, groupes des uridino-ribosamines, groupes caprumarycine
MurG	Ramoplanine
Acide déxoribonucléique (ADN)	
Hélicase	Dérivés bis-indoles
pol#IIIc	Dérivés uracile-6-aniline
Thymidine phosphatase	Hydrazine carboxamide
Purine phosphatase	Formycine A
ADN gyrase B	Coumarin (RU 79115), iminobenzoimidazole (VX 692), 6-vinyl pyrazole
Topoisomérase IV	AVE 6971, AVE 4221
Ribosome	
Site A	Azépane aminoglycosides
ARN-*t* synthétase	SB 219383, Phénylthiazolourée
Facteurs d'initiation	
Facteurs d'élongation	Kirromycine
Site peptidoglycane	Pleutomutilines, kétolides, XRP 2868
GTPase	
Métabolisme	
Osmotransporteurs	Glycine bétaïne

Tableau 9.6-1
Recherche de nouvelles cibles et molécules.

Inhibition de Ribosome	Molécules synthétisées
Pompes d'efflux	Pyridoquinolines, MC02595, MC 207110, MC 510050, MC 04124? GG 918, UK 57562, 5-méthoxy hydrocarpine, flavolignane
Biosynthèse lipidique	
Acétyl CoA synthétase	Moiramide B
FabH	Diazaborines
FabI	Acylamides
Métabolisme du fer	Valine – 5-fluorouridine
Virulence	
Pili	β–lactamine-*like*
Quorum sensing	Inhibiteur de l'homosérine lactone
Système à deux composants	RWJ 49815 : guanidine, salicylamide
Lipide A –LpxC	L-573655, L 161240
Biofilm	Dérivés de type ansamycines
Système membranaire – FtsZ	CDI-538
Sécrétion de type III	Dipeptides, dérivés azolés, dérivés thiazolés
Collagénase de *Clostridium histolyticum*	Hydroxamates

Tableau 9.6-1
Suite.

Un paramètre souvent oublié, de nos jours, est l'hygiène, « un antibiotique ne doit pas remplacer le savon et l'eau de Javel ».

Une question reste pour l'instant très controversée, doit-on rechercher des antibiotiques à spectre large ou étroit? Si l'on regarde un passé relativement récent, l'introduction en clinique d'une céphalosporine à spectre étroit (*P. aeruginosa*-cefsulodine) n'a eu qu'un apparent succès, très limité dans le temps, du fait de l'apparition de la ceftazidime à spectre large. La technologie, le système de soins, et l'état d'esprit des médecins et des patients ne permettent pas l'introduction des antibiotiques à spectre étroit, sauf pour quelques exceptions comme le bacille tuberculeux, *H. pylori*, et peut-être *S. aureus* résistant à la méticilline.

Il faut noter que la recherche d'antibiotiques visant les agents intracellulaires est pour l'instant d'un intérêt restreint avec quelques exceptions comme *Brucella* où émergent de plus en plus de souches résistantes ou les ehrlichioses, car les souches résistantes de *Chlamydia* ou de *Legionnella* sont encore peu fréquentes.

Au total, la vraie difficulté n'est pas toujours de trouver des molécules présentant une activité antibactérienne, encore faut-il qu'elles soient transformables en médicaments, et c'est un des problèmes majeurs auxquels est confrontée la recherche de nouveaux agents antibactériens.

Références bibliographiques

Barluenga S., Simosen KB., Littlefeld ES., Ayida BK., Vourloumis D., Winters GC., Takahashi M., Shandrick S., Zhao Q., Han Q., Hermann T. (2004). Rational design of azepane-glycoside antibiotics targeting the bacterial ribosome. *Bioorg Med Chem Lett,* **14** : 713-718.

Bryskier A. (1996). Dual β-lactam-fluoroquinolone compounds : a novel approach to antibacterial treatment. *Exp Opin Invest Drugs*, **6** : 1479-1499.

Bryskier A. (1995). Penems : New oral B-1actarns drugs. *Expert Opin Invest Drugs*, **4** : 705-724.

Bryskier A., Dini C. (2005). Peptidoglycan synthesis inhibitors. *In : Antimicrobial agents : Antibacterial and antifungal,* Bryskier A. (ed.). ASM-Press 2004.

Champney WS. (2003). Bacterial ribosomal subunit assembly is an antibiotic target. *Curr Top Med Chem,* **3** : 453-460.

Chevalier J., Bredin J., Mahamoud A., Mallea M., Barbe J., Pages JM. (2004). Inhibitors of antibiotic efflux in resistant *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antimicrob agent Chemother,* **48** : 1043-1046.

Choi KH., Heath RJ., Rock CO. (2000). β-ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) is a determining factor in branched-chain fatty acid biosynthesis. *J Bacteriol,* **182** : 365-370.

Clements JM., Coignard F., Johnson I., Chandler S., Palan S., Waller A., Wijkmans J., Hunter MG. (2002). Antibacterial activities and characterization of novel inhibitors of LpxC. *Antimicrob agent Chemother,* **46** : 1793-1799.

Cole PJ. (2001). The role of nubilized antibiotics in treating serious respiratory infections. *J Chemother*, **13** : 354-362.

Cosquer A., Ficamos M., Jebbar M., Corbel JC., Choquet G., Fontenelle C., Uriac P., Bernard T. (2004). Antibacterial activity of glycine betaine analogues : involvement of osmotranporters. *Bioorg Med Chem Lett*, **14** : 2061-2065.

Dale GE., Broger C., D'arcy A., Hartman PG., DeHoogt R., Jolidon S., Kompis I., Labhardt PG., Langen H., Locher H., Page MGP., Stüber D., Then RL., Wipf B., Oefner CA. (1997). Single amino acid substitution in *Staphylococcus aureus* dihydrofolate reductase determines trimethoprim resistance. *J Mol Biol,* **266** : 23-30.

Demers JP., Bernstein JI., Fernandez JA. *et al.* (1997). The identification of RWJ 49,815, a novel inhibitor of bacterial two component regulatory systems and a potent Gram positive antibacterial. *In* : Program and Abstracts of the thirty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC. *American Society for Microbiology*, Abstract F-227 : 185.

Evans JM., Turner BA., Bowen S., Ho AM., Sarver RW., Benson E., Parker CN. (2003). Inhibition of bacterial IF-2 binding to fMet-tRNA(fmet) by aminoglycosides. *Bioorg Med Chem Lett,* **13** : 993-996.

Galan J., Collemer A. (1999). Type III secretion machines : bacterial devices for protein delivery into host cells. *Science*, **284** : 1322-1328.

Ghosh M., Miller MJ. (1995). Design, synthesis and biological evaluation of isocyanurate-based antifungal and macrolide antibiotic conjugates : iron transport-mediated drug delivery. *Bioorg Med Chem*, **3** : 1519-1525.

He X., Reynolds KA. (2002). Purification, characterization, and identification of novel inhibitors of the β-ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agent Chemother*, **46** : 1310-1318.

He Y., Yang J., Wu B., Risen L., Swayze EE. (2004). Synthesis and biological evaluations of novel benzoimidazoles as potential antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, **14** : 1217-1220.

Heath RJ., White SW., Rock CO. (2002). Inhibitors of fatty acid synthesis as antimicrobial chemotherapeutics. *Appl Microb Biotecnol*, **58** : 695-703.

Heffron SE., Jurnak F. (2000). Structure of an EF-Tu complex with thiazolyl peptide antibiotic determined at 3.5 Å resolution : atomic basis for GE 2270. A inhibition of EF-Tu. *Biochemistry,* **39** : 37-45.

Hoang TT., Schweizer HP. (1997). Fatty acid biosynthesis in *P. aeruginosa* : cloning and characterization of the *fabAB* operon encoding β-hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase (Fab A) and β-ketoacyl-acyl carrier protein synthase I (FabB). *J Bacteriol,* **179** : 5326-5332.

Hubshwerlen C., Specklin DL., Baeschlin DK., Borer Y., Haefeli S., Sigwalt C., Schroeder S., Locher HH. (2003). Structure activity relationship in the oxazolidinone-quinolone hybrid series : influence of the central spacer on the antibacterial activity and the mode of action. *Bioorg Med Chem Lett,* **13** : 4229-4233.

Jackowski S., Murphy CM., Cronan JE., Rock CO. (1989). Acetoacetyl-acyl carrier protein synthase. *J Biol Chem*, **264** : 7624-7629.

Kaneda T. (1991). Iso and antiiso-fatty acids in bacteria : biosynthesis, function, and taxonomic significance. *Microb Rev*, **55** : 288-302.

Khabnadideh S., Tan CL., Croft SL., Kendrick H., Yardley V., Gilbert IH. (2000). Squalamine analogues as potential anti-trypanosomial and anti-leishmanial compounds. *Biooorg Med Chem Lett,* **10** : 1237-1239.

Khane JL. Jr, Hirth BH., Liang B., Gourlie BB., Nahill S., Barsomian G. (2003). Ureas of 5-aminopyrazole and 2-aminothiazole inhibits growth of gram positive bacteria. *Bioorg Med Chem Lett,* **13** : 4463-4466.

Licata L., Melton JL., Fernandez JA. *et al.* (1997). In vitro characterization of a novel class of antibacterial agent that inhibit bacterial two-component systems. *In* : Program and Abstracts of the thirty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC. *American Society for Microbiology Abstract* F-226 : 184.

Macielag MJ., Bernstein J., Demers JP. *et al.* (1997). Antibacterial salicylamides that inhibit bacterial two-component regulatory systems. *In : Program and Abstracts of the thirty-seventh Intersci Conf on Antimicrob Agent and Chemother* – Washington DC. *American Society for Microbiology Abstract* F-228 : 185.

Mauvais P., Dupuis-Hamelin C., Lassaigne P., Bonnefoy A., Shoot B., Musicki B., Haesslein J., Ferroud D., Klich M., Rowlands D., Lorenzon G., Vicat P., Julien P., Hamon G. (1999). Novel coumarin antibiotics : II. In vitro and in vivo activity of RU 79115. *In : Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco*. Washington, DC. *American Society for Microbiology Abstract* **563** : 309.

Mazel D., Pochet S., Marliere P. (1994). Genetic characterization of polypeptide deformylase, a distinctive enzyme of bacterial translation. *Embo J,* **13** : 514-923.

Margolis P., Hackbarth C., Lopez S., White R., Trias J. (1999). Resistance to deformylase inhibitor VRC483 is caused by mutation in formyl transferase. *In : Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco. Washington, DC. *American Society for Microbiology Abstract*, **1795** : 334.

Margolis P., Young D., Yuan Z., Wang W., Trias J. (1999). Peptide deformylase as a target for discovery of novel antibacterial agent. *In : Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco. Washington, DC. *American Society for Microbiology Abstract*, **1793** : 333.

Mc Nally VA., Gbaj A., Douglas KT., Stratford IJ., Jaffar M., Freeman S., Bryce RA. (2003). Identification of a novel class of inhibitor of human and *E. coli* thymidine phosphorylase by in silico screening. *Bioorg Med Chem Lett*, **13** : 3705-3709.

Parrish NM., Houston T., Jones PB., Towsend C., Dick JD. (2001). In vitro activity of a novel antimycobacterial compound, N-octanesulfonylacetamide and its effects on lipid and mycolic acid synthesis. *Antimicrob Agent Chemother*, **45** : 1143-1150.

Payne DJ. *et al.* (2002). Discovery of novel and potent class of FabI directed antibacterial agent. *Antimicrob Agent Chemother*, **46** : 3118-3124.

Rittenhouse S., Moore T., Donald B., Hunt E., Woodnutt G. (1999). In vitro activity of two novel pleuromutilin derivatives, SB-247386 and SB-268091. *In : Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Francisco. Washington, DC. *American Society for Microbiology*, *Abstract*, **1805** : 337.

Scozzafava A., Supusan CT. (2000). Protease inhibitors : synthesis of Clostridium hystolyticum collagenase inhibitors incorporating sulfonyl-L-alanine hydroxamate moieties. *Bioorg Med Chem Lett*, **10** : 499-502.

Singleton MR., Wigley DB. (2002). Modularity and specialization in superfamily 1 and 2 helicases. *J Bacteriol,* **184** : 1819-1826.

Snyder NJ., Meier TL., Wu CE., Letourneau DL., Zhao G., Tabbe M. (2000). Discovery of a series of compounds that demonstrate potent broad spectrum antibacterial activity and inhibition of Era, an essential bacterial GTPase. *In : Program and Abstract of 40th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto (Canada), Washington, DC. *American Society for Microbiology*, *Abstract,* **2028** : 225.

Stojiljkovic I., Evavold BD., Kumar V. (2000). Antimicrobial properties of porphyrins. *Exp Opin Invest Drugs*, **10** : 309-320.

Tarantino PM. Jr, Zhi C., Wright GE., Brown NC. (1999). Inhibitors of DNA polymerase III as novel antimicrobial agents against Gram-positive eubacteria. *Antimicrob Agent Chemother*, **43** : 1982-1987.

Wright GE., Brown NC. (1999). DNA polymerase III : Anew target for antibiotic development. *Curr Opin Antiinfect Invest Drugs,* **1** : 45-48.

Yu XY., Finn J., Hill JM., Wang ZG., Keith D., Silverman J., Oliver N. (2004). A series of spirocyclic analogues as potent inhibitors of bacterial phenylalanyl tRNA synthetas. *Bioorg Med Chem Lett,* **14** : 1339-1342.

SOUS-CHAPITRE **9.7**

Nouvelles approches vaccinales : quels défis ?

PAUL-HENRI LAMBERT

1 | Introduction

La vaccination est l'approche préventive qui se révèle en général la plus efficace et la moins coûteuse pour le contrôle d'une maladie infectieuse. Elle est donc particulièrement adaptée à la situation des pays en développement et à la solution de grands problèmes mondiaux de santé publique. La vaccination a fait ses preuves en permettant d'éviter 3 millions de morts chaque année par la prévention de maladies telles que poliomyélite, coqueluche, diphtérie, tétanos et rougeole (Plotkin, 2005). La recherche en matière de vaccins est cependant loin d'avoir atteint son terme. Un programme bien conduit aurait le potentiel de développer des outils vaccinaux permettant de sauver annuellement des millions de morts et de réduire significativement la morbidité liée aux grands fléaux infectieux. Cela demande une intervention du secteur public car on ne peut attendre de l'industrie des investissements suffisants pour développer des produits de relativement faible rentabilité commerciale.

2 | Vaccination du jeune enfant : priorités de recherche

2.1 Maladies cibles

Au début de ce XXIe siècle, il persiste un fossé considérable entre la mortalité infantile observée dans les pays industrialisés et dans les pays en développement. Dans ces derniers, en 2002, la mortalité en dessous de 5 ans y était de 90/1 000 naissances viables (plus de 150/1 000 dans les pays les moins développés) à comparer à 5/1 000 dans les pays industrialisés (Unicef, 2004). Cette mortalité élevée affecte essentiellement la première année de vie et est largement due à l'impact des maladies infectieuses pour lesquelles une vaccination n'est pas encore disponible. Selon le rapport annuel de l'OMS (2004), la mortalité annuelle globale due aux maladies infectieuses chez les enfants de 0 à 4 ans était de 4 900 000 par an en 2002. Les causes principales en étaient : les infections respiratoires aigues, les maladies diarrhéiques, le paludisme, la rougeole, et le VIH (figure 9.7-1).

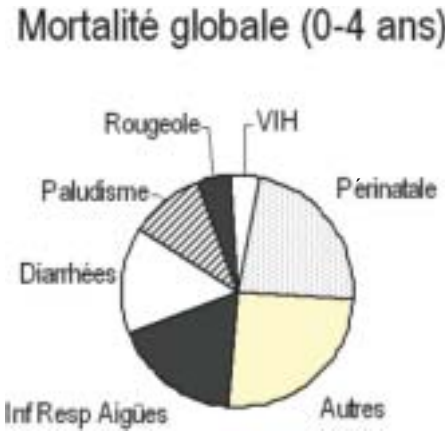

Figure 9.7-1
Cause de mortalité infantile (0-4 ans) dans le monde, selon le rapport annuel de l'OMS.

L'impact relatif de ces infections diffère considérablement suivant les régions du monde. En Afrique, la mortalité infantile d'origine infectieuse (2 800 000 en 2002) est dominée par les affections sus-mentionnées tandis qu'en Europe les 32 000 décès enregistrés en 2002 reflètent surtout l'impact des infections respiratoires aiguës. Il faut noter l'importance de la rougeole dans ces statistiques. Grâce à l'existence d'un vaccin efficace et surtout à l'augmentation massive de son utilisation (12 % en 1980 ; plus de 70 % dès 1991), la mortalité globale de la rougeole est passée de 4 000 000 en 1980 à 530 000 en 2003 (OMS, 2004). Cependant, la rougeole représente encore 8 % de la mortalité infantile en

Afrique et, de façon très surprenante, près de 2 % en Europe (OMS, 2004). Ces chiffres reflètent l'importance non seulement des stratégies vaccinales et des systèmes d'administration de vaccins (Clemens, 2005) mais aussi de l'information appropriée du public. Il est frustrant de noter que les principaux « réservoirs » européens de rougeole se situent en Suisse, en Italie, en Allemagne et en France.

2.2 Période néonatale

La période néonatale, de 0 à 28 jours d'âge, pourrait être une première cible pour de nouvelles stratégies vaccinales. Les infections par pneumocoques et streptocoques du groupe A dominent le tableau dans les pays en développement tandis que les nouveau-nés de pays industrialisés sont plus souvent exposés au risque d'infection par streptocoques du groupe B, de virus respiratoire syncytial (VRS), cytomégalovirus (CMV) et herpès de type 2. Cependant, les stratégies vaccinales de l'enfance n'ont guère de chance d'influencer ces maladies vu le délai nécessaire pour l'induction d'une réponse protectrice. C'est donc la vaccination maternelle qui serait la mieux adaptée à ces problèmes. Aujourd'hui, cette approche est utilisée avec succès pour la prévention du tétanos néonatal et, dans certaines régions, à la grippe, mais son application aux autres infections néonatales cibles causées par le pneumocoque, le VRS ou le CMV nécessite un important effort de recherche.

2.3 Période post-néonatale

La période post-néonatale précoce (0-6 mois d'âge) représente une autre cible très actuelle pour la recherche vaccinale. On estime que 2 à 2,2 millions d'enfants meurent chaque année à la suite de maladies infectieuses touchant cette période de vie. Cela reflète une fenêtre de vulnérabilité liée au déclin de l'immunité d'origine maternelle dans un contexte de maturation progressive du système immunitaire de l'enfant (Siegrist, 2001). Trois groupes de maladies cibles caractérisent cette période de vie :

- infections respiratoires aiguës ;
- maladies diarrhéiques ;
- formes infantiles de malaria, tuberculose et VIH.

2.3.1 Infections respiratoires

Parmi les infections respiratoires, le pneumocoque est la cible principale dans les pays en développement, tandis que le VRS et l'influenza dominent le tableau dans la plupart des pays industrialisés. Bien qu'un nouveau vaccin (« vaccin

conjugué ») existe pour la prévention des infections pneumococciques chez l'enfant, ce vaccin ne comporte qu'un nombre limité de sérotypes et ne protège donc que partiellement dans le contexte de la diversité antigénique du pneumocoque et de la variation de la distribution de ces sérotypes selon les régions géographiques concernées. En outre, il apparaît maintenant que l'immunité conférée par le vaccin pourrait influencer l'épidémiologie du pneumocoque et, à moyen terme, permettre l'émergence de sérotypes non « couverts » par le vaccin (Lambert, 2005). Ce phénomène de remplacement implique la nécessité d'une adaptation régulière du vaccin aux changements épidémiologiques locaux et représente un défi non négligeable. La porte reste donc ouverte pour de nouveaux vaccins, éventuellement protéiques, susceptibles d'échapper ou d'être plus facilement adaptés à l'évolution épidémiologique. La recherche de nouvelles approches vaccinales pour le pneumocoque demeure certainement une priorité de santé publique.

Par ailleurs, il faut noter l'importance croissante de la coqueluche du nourrisson, qui apparaît avant l'âge habituel de la vaccination et prend la forme d'une maladie sévère et parfois létale. Le nombre de cas de coqueluche sévère observés dans les premières semaines de vie aux États-Unis et en Europe a augmenté de plus de 60 % en 10 ans (Tanaka, 2003). Cela reflète les modifications épidémiologiques liées à une diminution de l'immunité d'origine maternelle. La coqueluche du nourrisson est donc une cible réémergente pour de nouveaux vaccins. Cette priorité est globale car on note encore à ce jour 48 millions de cas annuels de coqueluche dans le monde et l'on estime à 295 000 la mortalité qui y est associée dans les six premiers mois de la vie (Crowcroft, 2003). La recherche de nouvelles stratégies vaccinales qui permettraient d'induire une immunité partielle dès les premières semaines de vie devrait apporter une solution à ce problème.

Un autre défi important est celui du VRS. Ce virus est une des premières causes d'hospitalisation du jeune enfant, mais il n'y a pas de vaccin efficace contre cette infection. Les deux tiers des enfants hospitalisés ont moins de 6 mois. Tant l'impact humain que la charge financière sont donc considérables (2,6 milliards de dollars par an aux États-Unis). Il est à noter que des données récentes suggèrent que le VRS affecte également de nombreux pays en développement. Le VRS est une des premières causes d'hospitalisation infantile en fin de saison humide tant en Gambie (Weber, 2002) que dans des zones rurales d'Indonésie (Djelantik, 2003).

2.3.2 Maladies diarrhéiques

Bien que leur morbidité et mortalité demeurent élevées, l'impact global des maladies diarrhéiques de l'enfant a diminué au cours des 20 dernières années.

La mortalité annuelle est ainsi passée de 4 600 000 en 1980 à 2 197 000 en 2002 (Bryce, 2005). Cela reflète une meilleure prise en charge des malades car la mortalité est plus affectée que la morbidité liée à ces maladies (Kosek, 2003). Les causes principales sont :

– les infections par rotavirus (111 millions de cas, 2 millions d'hospitalisations, 440 000 morts annuellement (Parashar, 2003) ;

– les shigelloses ;

– les *E. coli* pathogènes. Plusieurs vaccins contre le rotavirus sont actuellement à un stade avancé de développement et leur efficacité protectrice est très prometteuse. Les vaccins contre les shigelloses (Sansonetti, 2004) et les infections à *E. coli* sont encore au stade de recherche et leur développement représente une priorité essentielle en santé publique. La disponibilité de vaccins efficaces permettrait de compléter le succès relatif des approches thérapeutiques et de réduire encore le fardeau sanitaire et économique lié aux maladies diarrhéiques.

2.3.3 Paludisme du jeune enfant

Le développement de vaccins contre le paludisme, le VIH et la tuberculose est bien sûr d'importance primordiale et les efforts entrepris dans ce domaine font l'objet d'autres chapitres de ce rapport. Le besoin de tels vaccins pour l'adulte ne fait l'objet d'aucune discussion (voir ci-dessous). Il faut cependant noter l'intérêt de disposer de vaccins susceptibles d'induire dès l'enfance une protection de longue durée. On sait par exemple que, dans des régions de haute endémie, l'infection malarique peut être décelée dès les premières semaines de vie (Riley, 2000).

2.3.4 Considérations stratégiques

L'intérêt de développer de nouvelles stratégies vaccinales adaptables à la période néonatale ou post-néonatale précoce est également renforcé par des considérations stratégiques. En effet, pour des raisons d'accès aux structures sanitaires, il est habituel, dans les pays en développement, d'obtenir des taux de couverture vaccinale beaucoup plus élevés dans les jours ou semaines qui suivent la naissance que plus tard dans l'enfance (figure 9.7-2).

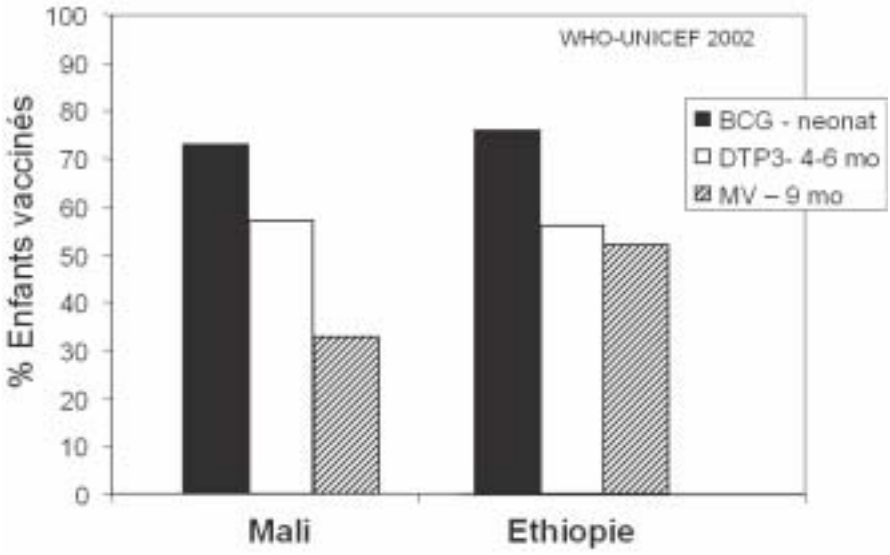

Figure 9.7-2
Couverture vaccinale (% d'enfants vaccinés) au Mali et en Éthiopie pour des vaccins donnés à la naissance (BCG), à 4-6 mois (3e dose du vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche, DTP3), ou à 9 mois (rougeole).

3 | Vaccination de l'adolescent et de l'adulte : où en est-on ?

3.1 Les grandes cibles prioritaires

Au niveau mondial, on reconnaît l'importance primordiale des trois grandes maladies infectieuses qui touchent différentes tranches d'âge dans les pays en développement : paludisme tuberculose et sida. Les efforts visant au développement de vaccins sont considérables mais encore insuffisants.

3.1.1 Paludisme et autres maladies parasitaires

Plusieurs candidats-vaccins contre le paludisme (mortalité annuelle en 2002 : 1,1 millions), ont atteints le stade des essais cliniques et les données récentes obtenues avec l'un d'entre eux, RTS-S, permettent d'entrevoir un espoir de succès (Alonso, 2004). Il ne faut cependant pas se leurrer car l'obtention de 30-50 % de protection pendant quelques mois ne peut encore être considérée comme une solution à cette maladie. Des équipes françaises sont directement impliquées dans la recherche vers une nouvelle génération de vaccins antimalariques et ces efforts devraient permettre d'augmenter les effets protecteurs obtenus à ce

jour (Ballou, 2004). Le développement de vaccins contre les autres maladies parasitaires d'importance mondiale est malheureusement négligé par les grands organismes internationaux. Cela est particulièrement regrettable dans le cas de la schistosomiase où cette situation freine considérablement la concrétisation de très fructueux efforts de recherche (Capron, 2005).

3.1.2 Tuberculose

La tuberculose (mortalité annuelle en 2002 : 1,8 millions) est un autre défi majeur pour lequel un nouveau vaccin serait hautement désirable. On sait que le BCG est largement utilisé dans le monde mais, bien que son efficacité soit reconnue chez le jeune enfant, le BCG n'est pas suffisamment efficace à long terme pour influencer significativement l'épidémiologie de la tuberculose chez l'adulte. Son efficacité dans cette tranche d'âge est faible dans les conditions rencontrées dans la plupart des pays en développement. Cependant, des progrès spectaculaires ont été enregistrés dans la recherche fondamentale consacrée à *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) et à ses interactions avec l'hôte infecté. Le déchiffrage du génome de la bactérie, auquel ont contribué des équipes françaises de premier plan, a permis d'élaborer des stratégies de recherche de vaccins très innovatrices (figure 9.7-3). Elles illustrent la révolution biotechnologique qui caractérise la recherche actuelle en vaccinologie. Deux grandes stratégies dominent le tableau (Kaufmann, 2005). Une première approche consiste à identifier les molécules d'antigènes mycobactériens susceptibles d'induire une protection, puis à cloner les gènes et produire les antigènes correspondants par génie génétique et à évaluer leur capacité protectrice. Une deuxième approche vise à développer des vaccins mycobactériens vivants. En partant de la connaissance du génome de Mtb ainsi que de celui du BCG, on peut soit insérer des gènes de Mtb dans le BCG afin d'augmenter son efficacité protectrice, soit « enlever » des gènes de virulence de Mtb et développer des souches atténuées *de novo* de Mtb. Les résultats obtenus à ce jour (dont certains, en France) nous démontrent qu'il est effectivement possible de développer des candidats-vaccins ayant une efficacité supérieure au BCG chez l'animal. Ces données sont extrêmement encourageantes mais elles doivent être confirmées chez l'homme.

3.1.3 VIH et sida

Le sida (mortalité annuelle en 2003 : 3 millions) s'est jusqu'à présent révélé un défi quasi impossible de la vaccinologie contemporaine. Cette situation n'est pas irrémédiable. D'autres chapitres de ce rapport s'étendent largement sur cette maladie et aux besoins de recherche qu'elle suscite. Il faut signaler que les efforts actuels auxquels participent très activement des équipes françaises mettent en évidence des points faibles du virus VIH et les opportunités préventives

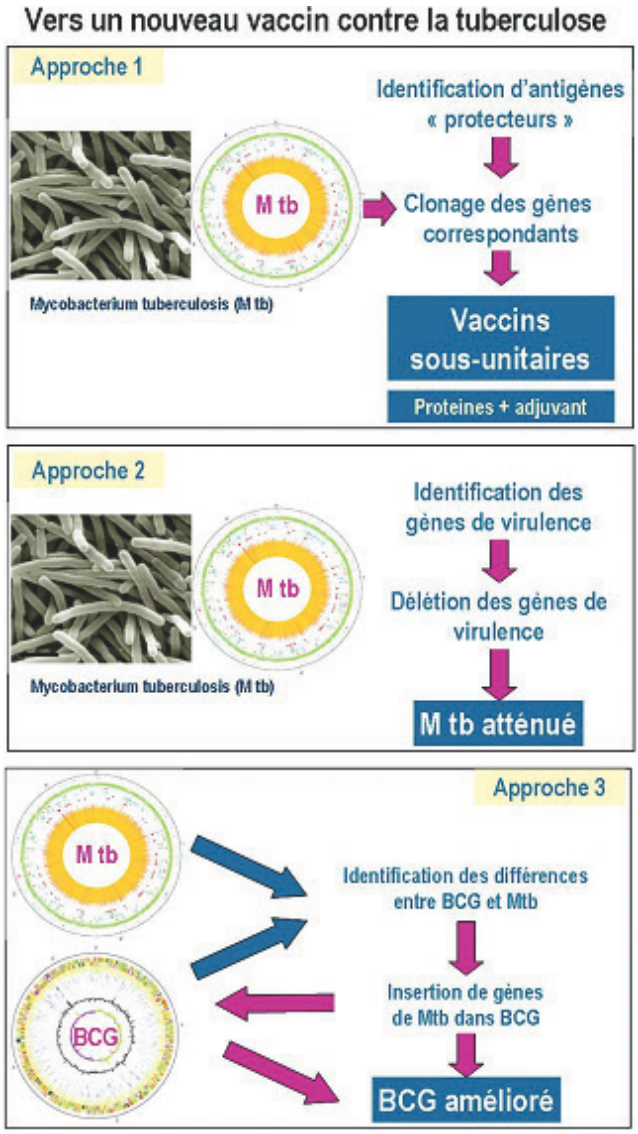

Figure 9.7-3
Approches actuelles visant au développement d'un nouveau vaccin contre la turberculose.

ou thérapeutiques qui en résultent. La variabilité antigénique, qui est à la base de la capacité du virus à échapper aux défenses immunitaires, semble pouvoir être contournée par des stratégies appropriées. Il est donc primordial de poursuivre et de renforcer les efforts de recherche entrepris dans ce domaine.

3.2 Maladies émergentes

Un autre défi global qui mérite une attention particulière est celui des maladies émergentes. L'apparition régulière de micro-épidémies de fièvres hémorragiques sévères en Afrique est une préoccupation très actuelle. Seuls des efforts concertés des secteurs public et privés permettraient le développement de vaccins « orphelins » contre ces maladies et de limiter leur impact local souvent dramatique. Par ailleurs, l'apparition récente du Sras, puis de la grippe aviaire, démontre la réalité du risque global d'épidémies et même de pandémies dont les conséquences seraient désastreuses. L'approche vaccinale est une des rares ayant la capacité d'enrayer de telles épidémies mondiales et d'éviter le piège constitué par l'émergence attendue de souches virales résistantes aux médicaments antiviraux. Il faut être conscient de la nécessité de mettre sur pied des systèmes de développement accéléré de vaccins adaptés à ces agents caractérisés par une fréquence élevée de mutations. Cela implique des nouvelles approches vaccinales (par exemple « *reverse genetics* ») et un investissement de recherche approprié.

Certaines maladies bactériennes peuvent également réémerger à la faveur de l'explosion épidémique de nouveaux sérotypes. C'est le cas d'infections causées par le méningocoque de groupe B observées récemment en Nouvelle-Zélande. Certaines stratégies de recherche d'un vaccin contre cet agent démontrent la possibilité d'utiliser au mieux les données récentes résultant des investissements faits en génomique bactérienne ; elles sont très innovatrices. La « vaccinologie inversée » se base initialement sur la caractérisation du génome. Celle-ci est suivie d'une analyse bio-informatique systématique de tous les gènes identifiés puis d'une évaluation, en expérimentation animale, des effets protecteurs de tous les produits de gènes susceptibles d'induire une protection contre tous les sérotypes connus du micro-organisme. Il s'agit de la stratégie de vaccinologie « inversée » (figure 9.7-4).

3.3 Prévention de cancers associés à des infections

Un domaine en évolution rapide est celui des vaccins dirigés contre des infections associées au développement de cancers. On connaît le succès remarquable de la vaccination contre l'hépatite B dans la prévention du cancer primitif du foie. Il est maintenant essentiel de poursuivre les efforts de recherche en vue de vaccins contre l'hépatite C, autre cause importante de tumeurs hépatiques malignes. L'obstacle majeur est celui de la variabilité antigénique mais cet obstacle ne semble pas absolu. Par ailleurs, les efforts actuels vers des stratégies vaccinales à visée thérapeutique devraient ouvrir encore plus encore le champ

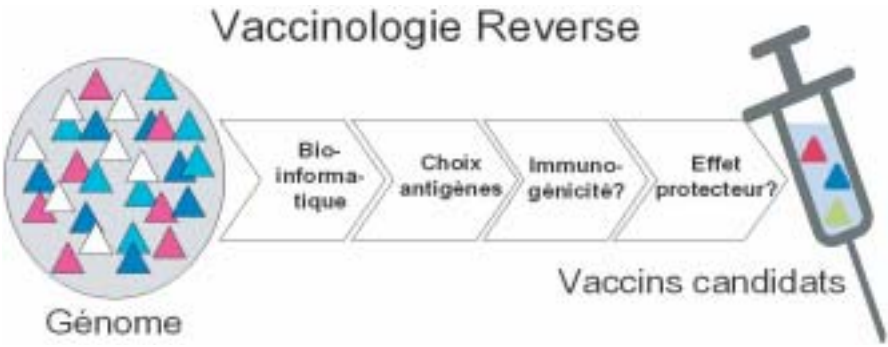

Figure 9.7-4
Stratégie de vaccinologie réverse pour le développement de nouveaux vaccins.

d'application des vaccins contre les hépatites B et C. D'autres vaccins « anti-cancer », visant également à la prévention de l'infection qui en est le facteur étiologique majeur, sont en voie de développement. Il est très stimulant de voir les résultats préliminaires obtenus avec des candidats-vaccins contre le virus du papillome (HPV). Ceux-ci semblent exceptionnellement efficaces dans la prévention des stades initiaux du cancer du col utérin. De même, un vaccin contre *Helicobacter pylori* pourrait avoir un impact significatif sur l'apparition de cancers gastriques.

4 | Nécessité de vaccins mieux adaptés à l'état immunologique de l'individu vacciné

4.1 Vaccination dans le très jeune âge

La vaccination dans le jeune âge est très souvent la clé du succès des stratégies préventives. Elle peut cependant se heurter à des obstacles techniques liés à l'immaturité relative du système immunitaire. On sait qu'un vaccin efficace chez l'adulte peut s'avérer sans effet protecteur chez le jeune enfant. C'est le cas, par exemple, d'un vaccin contre le méningocoque du groupe B développé à Cuba : son efficacité, de 73 % chez l'adulte, passe à 47 % chez l'enfant de 5 ans et devient nulle chez le nourrisson (Tappero, 1999). Ces résultats reflètent la difficulté d'induire une réponse suffisante dans un contexte d'immaturité immunologique auquel s'ajoutent souvent des effets inhibiteurs liés à la persistance d'anticorps d'origine maternelle.

On sait également que le très jeune enfant présente une susceptibilité accrue aux infections par des organismes intracellulaires, tels que certains virus (herpès,

CMV, varicelle) ou bactéries (*listeria*, tuberculose). Cela reflète une immaturité des réponses immunitaires innées ainsi qu'une réponse suboptimale des lymphocytes T.

Cette immaturité du système immunitaire limite la capacité de l'enfant à répondre de façon optimale aux vaccins qui lui sont le plus nécessaires. Des données récentes, chez l'animal, indiquent cependant la possibilité de court-circuiter ces déficits en utilisant de nouveaux types de formulations vaccinales. Des recherches fondamentales devraient permettre de mieux comprendre la dynamique du développement du système immunitaire et de mieux définir les déficits à circonvenir par des approches vaccinales appropriées. On sait que la réponse de l'enfant à des vaccins polysaccharidiques, tels que des vaccins constitués de capsules de pneumocoques, est particulièrement déficiente avant deux ans d'âge. Cela correspond à une incapacité des lymphocytes B immatures de répondre à des antigènes indépendants de lymphocytes T. Une première solution à ce problème a été trouvée en construisant des vaccins dans lesquels le polysaccharide est conjugué à un autre vaccin protéique. Cependant, ces vaccins nécessitent plusieurs administrations chez le nourrisson et la production d'anticorps induite ne persiste que pendant quelques mois. Par exemple, trois doses de vaccin contre le méningocoque de groupe C confèrent une protection efficace à huit mois d'âge mais les anticorps induits ne sont plus décelables à quinze mois. Cet exemple démontre la nécessité de mieux comprendre les bases moléculaires et cellulaires de ces réponses vaccinales et de mieux définir les stratégies permettant d'induire des réponses suffisantes dans un contexte d'immunodéficience fonctionnelle partielle (Lambert, 2005). Ces réponses précoces sont caractérisées par un déficit d'expression d'un des gènes codant pour une cytokine, l'IL-12, essentielle au stade initial de la réponse immune (Gans, 1999). Seule une stimulation avec des molécules adjuvantes appropriées permet de déclencher l'expression de ce gène. De même, la migration et la persistance de cellules formatrices d'anticorps au niveau de la moelle osseuse sont déficientes dans le très jeune âge. Seules des stratégies vaccinales appropriées seraient susceptibles de contourner ce problème mais elles restent à définir.

4.2 Vaccination chez les personnes très âgées

Au moment où la population âgée prend une importance croissante en santé publique, il est urgent de bénéficier de vaccins mieux adaptés au système immunitaire affaibli par l'âge. Le vieillard est la cible préférentielle de certaines infections virales (influenza, VRS) et bactériennes (pneumocoque). Les vaccins existants n'ont qu'une efficacité partielle qui diminue généralement au cours du vieillissement. Il n'est donc pas raisonnable d'espérer résoudre ces problèmes sans en connaître les déterminants. Un phénotype d'« immunosénescence » est maintenant reconnu (Lambert, 2005). Il est défini par le caractère évanescent

des réponses anticorps induites par un vaccin et par une restriction du répertoire de cellules T capables de participer à ces réponses. Des recherches sur l'optimisation des stratégies vaccinales dans ces groupes d'âges sont essentielles pour limiter l'impact des infections qui les affectent.

Conclusions

La vaccination a pris une place essentielle en santé publique car cette approche permet de contrôler des maladies infectieuses avec un rapport coût-efficacité inférieur à celui de toutes les autres stratégies disponibles. Cela est particulièrement vrai dans la situation critique de nombreux pays en développement mais c'est également le plus souvent applicable dans les pays industrialisés. On peut se réjouir de voir aujourd'hui un nombre croissant de maladies prévenues par la vaccination. On est cependant très loin de réaliser le potentiel offert par la recherche dans ce domaine. À long terme, seuls des vaccins permettront d'intervenir efficacement contre le sida, paludisme ou la tuberculose ou de prévenir le fléau pédiatrique majeur que représentent les infections respiratoires aiguës et les diarrhées causées par des shigelles ou des rotavirus. Seuls des vaccins nous permettront d'arrêter l'évolution des pandémies attendues d'influenza ou d'autres maladies émergentes. Il serait donc quasi suicidaire de ne pas investir dans la recherche nécessaire à la réalisation des objectifs majeurs en vaccinologie. Cela nécessite une participation active du secteur public tant en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée, et une collaboration étroite avec le secteur privé.

Références bibliographiques

Alonso PL. *et al.* (2004). Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children : randomised controlled trial. *Lancet*, **364** : 1411-1420.

Ballou WR. *et al.* (2004). Update on the clinical development of candidate malaria vaccines. *Am J Trop Med Hyg*, **71** : 239-247.

Bryce J. *et al.* (2005).WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*, **365** : 1147-52.

Capron A. *et al.* (2005). Schistosomes : the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol*, **21** : 143-9.

Clemens J., Jodar L. (2005). Introducing new vaccines into developing countries : obstacles, opportunities and complexities. *Nat Med,* **11** : S12-5.

Crowcroft NS. *et al.* (2003). How best to estimate the global burden of pertussis ? *Lancet Inf Dis*, **3** : 413-8.

Djelantik IG. *et al.* (2003). Incidence and clinical features of hospitalization because of respiratory syncytial virus lower respiratory illness among children less than two years of age in a rural Asian setting. *Pediatr Infect Dis J*, **22** : 150-7.

Gans HA. *et al.* (1999) IL-12, IFN-gamma, and T cell proliferation to measles in immunized infants. *J Immunol*, **162** : 5569-5575.

Kaufmann SH., McMichael AJ. (2005). Annulling a dangerous liaison : vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med*, **11** : S33-44.

Kosek M. *et al.* (2003). The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*, **81** : 197-20.

Lambert PH. *et al.* (2005). Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses ? *Nat Med*, **11** : S54-62.

OMS (2004). Rapport sur la santé dans le monde. Organisation mondiale de la santé.

Parashar UD. *et al.* (2003). The global burden of diarrhoeal disease in children. *Bull World Health Organ,* **81** : 236.

Riley EM., Plotkim SA. *et al.* (2005). Vaccines : past, present and future. *Nat Med*, **11** : S5-S11. (2000). Lack of association between maternal antibody and protection of African infants from malaria infection. *Infect Immun*, **68** : 5856-63.

Sansonetti PJ. (2004). War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol*, **4** : 953-64.

Siegrist CA. (2001). Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine*, **19** : 3331-3346.

Tanaka M. *et al.* (2003). Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA*, **290** : 2968-75.

Tappero JW. *et al.* (1999). Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines : a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*, **281** : 1520-7.

Unicef (2004). La situation des enfants dans le monde 2004.

Weber MW. *et al.* (2002). An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. *Bull World Health Organ*, **80** : 562-8.

CHAPITRE 10

L'enseignement

SOUS-CHAPITRE 10.1

L'enseignement à l'Université et à l'Institut Pasteur

JEAN-FRANÇOIS BACH ET XAVIER NASSIF

Introduction

L'enseignement des maladies infectieuses est dispensé dans de nombreuses facultés et établissements. Cette multiplicité est justifiée par l'importance du sujet et pose néanmoins le problème de la cohérence de ces divers enseignements. Cette difficulté est significativement amoindrie en Île-de-France depuis le rapprochement très intéressant des enseignements de l'Institut Pasteur, des universités Paris V, Paris VI et Paris VII. Pour ce qui concerne la microbiologie et l'immunologie, le problème persiste pour la pathologie infectieuse dans les différentes facultés parisiennes et pour l'ensemble des enseignements dans les villes de province. L'état actuel de la situation en Île-de-France est présenté dans les pages qui suivent en séparant l'enseignement des maladies infectieuses à proprement parler de celui de l'immunologie qui est étroitement apparenté mais dont le champs déborde très largement de celui des infections.

1 | Enseignement des maladies infectieuses

L'enseignement des maladies infectieuses se décline en trois composantes :

- au sein des UFR médicales ;
- au sein des UFR scientifiques ;
- à l'Institut Pasteur.

1.1 Enseignement des maladies infectieuses aux étudiants en médecine

L'enseignement à la faculté de médecine est divisé en modules obligatoires qui se déroulent lors du 2e cycle des études médicales. Les maladies infectieuses sont regroupées au sein d'un module, dont le titre est « Santé et environnement – Maladies transmissibles ». Cet enseignement se déroule habituellement en DCEM 1, à distance de la fin des études médicales, alors que les étudiants sont encore très peu expérimentés.

Les objectifs généraux de ce module sont d'amener les étudiants à pouvoir analyser les grands problèmes de santé publique en France et dans le monde, l'influence de l'environnement et du travail sur la santé, et appliquer la prévention des risques. À l'issue de ce module, l'étudiant doit connaître les principales maladies transmissibles, leur prévention, leur traitement et pouvoir formuler les recommandations précises d'hygiène pour limiter le risque nosocomial. Les objectifs plus spécifiques de cet enseignement sont :

- de donner la possibilité aux étudiants d'analyser, de hiérarchiser les données cliniques afin qu'ils puissent argumenter les principales hypothèses diagnostiques ;
- d'identifier les situations d'urgences et notamment les signes de gravité imposant des décisions thérapeutiques immédiates et d'être capable de planifier la prise en charge de ces urgences ;
- d'argumenter l'attitude thérapeutique et de planifier le suivi des patients y compris les principes éventuels de la prise en charge au long cours.

Ce module de « Santé et environnement – Maladies transmissibles » est divisé en deux grandes parties. Une première partie « Santé publique » dans laquelle les aspects épidémiologiques et les méthodes de surveillance des maladies transmissibles sont envisagés. L'essentiel de l'enseignement sur les maladies

transmissibles est effectué lors d'une deuxième partie qui regroupe une centaine d'heures d'enseignement magistral et qui porte sur tous les aspects des maladies transmissibles. Ce module permet un enseignement intégré avec un volet microbiologique qui introduit les grandes notions fondamentales en bactériologie, virologie et parasitologie. Mais cet enseignement reste très clinique et porte sur les différents aspects des maladies infectieuses, à savoir les infections ORL et pulmonaires, les infections cutanées, osseuses, du système nerveux central, digestives, urinaires et néonatales, mais aussi les septicémies, endocardites, les maladies sexuellement transmissibles, les infections d'origine animale ou par piqûre et les infections chez les immunodéprimés. L'aspect thérapeutique est bien entendu envisagé sous l'angle à la fois prophylactique et curatif. Il permet d'introduire l'ensemble des notions de pharmacologie nécessaires à la prescription des anti-infectieux. Enfin, des enseignements dirigés peuvent venir compléter cet enseignement magistral et portent volontiers sur des grands problèmes en pathologie infectieuse, telles que les infections nosocomiales et la transmission des agents infectieux à l'hôpital, le maniement des antibiotiques...

Enfin, au sein des facultés de médecine, cet enseignement obligatoire peut être complété par différents modules optionnels, qui donneront la possibilité à l'étudiant de venir compléter un aspect particulier de cet enseignement, par exemple, l'infection à VIH, la prescription d'antibiotiques, la médecine du voyage.

1.2 Enseignement des maladies infectieuses aux étudiants scientifiques

Avec la mise en place du dispositif LMD, l'enseignement au cours des trois premières années (niveau L) reste très théorique et fondamental. À partir de la première année de master, la formation que reçoivent les étudiants se spécialise un peu mais reste très fondamentale, la spécificité n'apparaît réellement qu'en deuxième année de master. Cet enseignement a été mis en place pour la première année à la rentrée 2004-2005. À Paris, les universités Paris V et Paris VII ont constitué une mention infectiologie, microbiologie, virologie, immunologie (IMVI) d'un master des sciences de la vie. L'université Paris VI, bien que non cohabilitée, s'associe très fortement à cet enseignement puisque de nombreux modules sont communs à ces trois universités.

Cette mention IMVI vise notamment à former des étudiants scientifiques, ingénieurs et médecins en microbiologie et/ou virologie. Au sein de cette spécialité sont favorisés les axes de recherche visant à l'étude des micro-organismes dans leur environnement naturel et à comprendre leur fonctionnement (physiologie), et leur impact sur les écosystèmes. Les études font largement appel aux technologies de la biologie moléculaire, de la biologie cellulaire et de la génomique sous

ses différents aspects, fonctionnels, physiologiques, comparatifs et structuraux. Plus spécifiquement, sont abordées les notions de biodiversité et de phylogénie, de régulation de l'expression génétique, les relations hôtes-pathogènes incluant les réponses de l'hôte, l'identification des facteurs de virulence, les mécanismes de pathogénicité et les moyens de les contrôler, la transduction de signaux et les mécanismes adaptatifs chez les micro-organismes procaryotes et eucaryotes. Des aspects plus finalisés comme l'identification bactérienne, la résistance aux antibiotiques et les moyens de contrôle antimicrobien ainsi que les biotechnologies microbiennes, sont également pris en compte. Les micro-organismes étudiés sont les bactéries et les virus pathogènes pour l'homme, l'animal et les plantes.

Dans les deux spécialités microbiologie et virologie, cet enseignement est divisé en deux filières une dite « fondamentale » et une dite « moléculaire et médicale ». Ces deux filières débutent par un tronc commun de deux semaines. L'enseignement dit « fondamental » se déroule ensuite à l'Institut Pasteur sur cinq semaines. La filière « moléculaire et médicale » comporte un enseignement sur les interactions hôtes-pathogènes, la génétique bactérienne, l'épidémiologie et la résistance aux anti-infectieux. Dans tous les cas, cette partie théorique est complétée par un stage de plusieurs mois dans un laboratoire d'accueil. Ces laboratoires sont des structures reconnues pour leur production scientifique et leur capacité d'encadrement et de formation.

Le but de cet enseignement est de favoriser une recherche fondamentale en microbiologie-virologie, en sélectionnant les étudiants pour leur motivation et leur compétence pour ces disciplines afin de les encourager à réaliser des thèses d'université. Un flux soutenu d'étudiants en thèse abordant des problématiques touchant l'infectiologie est le meilleur garant d'une poursuite de l'amélioration de nos connaissances dans ce domaine, qui est en perpétuelle évolution et nécessite une constante amélioration des techniques diagnostiques et des principes thérapeutiques.

Seuls les étudiants ayant validé une première année de master sont autorisés à s'inscrire en M2. Une filière santé a donc été prévue pour permettre aux étudiants en médecine de valider sur deux ans cette première année de master durant leur deuxième cycle des études médicales et ainsi leur permettre pendant leur troisième cycle de s'inscrire directement en M2. Cette filière est indispensable pour continuer à attirer des médecins vers une étude plus fondamentale des maladies infectieuses.

1.3 Enseignement des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur

L'enseignement est une des missions de l'Institut Pasteur, qui a toujours occupé une place importante dans l'enseignement fondamental ou appliqué de

disciplines associées à l'infectiologie. Actuellement, l'Institut Pasteur dispense cet enseignement sous une forme modulaire. Certains de ces modules abordent des problèmes importants en infectiologie tels que les traditionnels cours de bactériologie médicale, microbiologie générale, mycologie médicale, virologie systématique et virologie fondamentale ; d'autres ont été plus récemment introduits : il s'agit des cours de Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque, Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales, Pharmaco-épidémiologie et risque infectieux. Ces trois derniers enseignements sont uniques en France.

Ces modules se déroulent sur le campus Pasteur ; leur durée est variable sur plusieurs semaines. Ces enseignements nécessitent une participation à temps plein des étudiants et comportent éventuellement une combinaison de cours magistraux et d'enseignement pratique.

Ces cours sont parfois une des composantes des enseignements de master, c'est le cas des cours de microbiologie générale et de virologie fondamentale et ceux-ci sont donc majoritairement suivis par des étudiants de M2 des universités Paris V, VI et VII. Les autres enseignements ont des audiences plus larges et peuvent éventuellement donner lieu à la délivrance d'un diplôme d'université.

2 Enseignement de l'immunologie

L'enseignement de l'immunologie est organisé de façon très similaire à celui des maladies infectieuses présenté plus haut, avec les trois volets de l'enseignement des facultés de médecine, des facultés de sciences et de l'Institut Pasteur. Le champ de l'immunologie déborde très largement la défense anti-infectieuse pour ce qui concerne la physiologie mais, peut être plus encore, la pathologie. Il n'en reste pas moins que les défenses immunitaires anti-infectieuses représentent un secteur très important de l'immunologie fondamentale et de l'immunologie pathologique. La confirmation récente de l'importance de l'immunité innée, première barrière anti-infectieuse mais aussi phase préliminaire indispensable à l'établissement de l'immunité adaptative, a encore renforcé la place de l'immunité anti-infectieuse dans la discipline.

Dans les facultés de médecine, l'immunologie fondamentale est habituellement enseignée dans le DCEM1 et l'immunopathologie en DCEM2 ou en DCEM3. Une fraction très significative de la centaine d'heures (20 % à 30 %) est consacrée aux défenses anti-infectieuses et à ses dérèglements (déficits immunitaires). Les vaccinations sont également traitées en détail.

L'immunologie occupe une place importante dans le LMD de plusieurs universités, notamment à Paris et dans quelques grandes villes de province. Comme

en microbiologie, il existe à la fois un enseignement de M1 scientifique, dispensé sur une année et un enseignement de M1 santé réparti sur 2 ans. Ces deux enseignements de M1 comptent plus de 15 heures spécifiquement consacrées à l'immunologie anti-infectieuses, indépendamment des autres cours plus fondamentaux, où l'immunité anti-infectieuse apparaît de façon sous-jacente.

S'agissant du M2, enseigné à Paris en commun pour les scientifiques, les médecins, les pharmaciens, les vétérinaires et les élèves de grandes écoles, trois modules (9 ECTS) sont consacrés à l'immunité anti-infectieuse (un pour l'immunité antibactérienne, un pour l'immunité antivirale et un pour l'immunité antiparasitaire).

L'immunologie est également enseignée à l'Institut Pasteur, là aussi comme en microbiologie, en étroite concertation avec les universités Paris V, VI et VII. L'ensemble des étudiants de M2 se retrouve à l'Institut Pasteur pour un enseignement commun pendant deux semaines (6 ECTS) ou les bases approfondies de l'immunologie fondamentale leur sont présentées. Selon leur choix, les étudiants peuvent ensuite s'orienter vers les modules finalisés mentionnés plus haut ou continuer l'enseignement fondamental de l'Institut Pasteur, avec une place importante donnée aux travaux pratiques.

SOUS-CHAPITRE **10.2**

L'enseignement dans les écoles vétérinaires

BERNARD TOMA

1 | État de l'art dans le domaine

Le nombre de maladies infectieuses, provoquées par des virus, des bactéries, des prions, des champignons, des parasites, est considérable .

Indépendamment de leur agent causal, on peut les classer en fonction de leur spectre d'hôtes. On distingue ainsi classiquement :

- des maladies infectieuses atteignant exclusivement l'homme ;
- des maladies infectieuses n'atteignant que des animaux (une seule espèce, un petit nombre d'espèces ou de nombreuses espèces) ;
- et des maladies infectieuses atteignant l'homme et l'animal, auxquelles on attribue le qualificatif de zoonoses lorsqu'elles se transmettent de l'un à l'autre.

Diverses tentatives de recensement ont établi que la majorité des maladies infectieuses de l'homme était de nature zoonotique : 61 % d'après Taylor *et al.* (2001).

Ces mêmes auteurs ont affirmé que la majorité des maladies infectieuses « émergentes » chez l'homme était de nature zoonotique.

L'enseignement des maladies infectieuses aux étudiants se fait, très logiquement, en fonction de (des) l'espèce(s) cible (s) concernant ces étudiants, l'homme pour les étudiants en médecine, les animaux pour les étudiants vétérinaires.

Toutefois, étant donné le sens habituel de la transmission des zoonoses, c'est-à-dire des animaux (ou de leurs produits) vers l'homme et de la logique préventive, c'est-à-dire d'actions prophylactiques commençant dès l'amont (« de la fourche à la fourchette » et « de l'étable à la table »), les zoonoses, alimentaires ou non, sont très logiquement l'objet d'une attention particulière au sein de l'enseignement vétérinaire.

2 | Situation en France : forces et faiblesses

Les quatre écoles nationales vétérinaires françaises (Alfort, Lyon, Nantes et Toulouse) assurent l'enseignement des maladies infectieuses, tant des maladies spécifiquement animales que des zoonoses.

L'organisation en unités pédagogiques et en départements dans les quatre écoles n'est pas identique. Quoi qu'il en soit, différentes unités pédagogiques enseignent la pathologie infectieuse : unités de maladies contagieuses, de parasitologie, de microbiologie, de médecine. . .

Il semble que, malgré le fonctionnement en départements, la concertation entre unités pédagogiques intervenant dans l'enseignement de la pathologie infectieuse, au sein d'une même école, soit relativement limitée (même si des exemples de collaboration peuvent être cités). Entre unités pédagogiques semblables de différentes écoles, des échanges existent ; ils sont néanmoins sporadiques. Une exception concerne les unités de maladies contagieuses des quatre écoles qui ont produit depuis plus de 20 ans, utilisent et actualisent chaque année des polycopiés communs portant sur l'ensemble des maladies animales réputées contagieuses (c'est-à-dire à déclaration obligatoire) et sur les zoonoses infectieuses. Ces polycopiés sont disponibles sur un site Internet : www.vet-alfort.fr et sont fournis chaque année aux étudiants vétérinaires français par un sponsor.

En plus de cette formation initiale à la pathologie infectieuse, existent des actions de formation complémentaire ou de formation continue effectuées par des écoles vétérinaires ou des associations.

On peut illustrer ceci par l'exemple de l'École nationale vétérinaire d'Alfort qui, depuis 20 ans, dispense des enseignements complémentaires d'épidémiologie (diplôme d'épidémiologie animale appliquée, certificat d'études spécialisées en épidémiologie des maladies infectieuses humaines et animales, organisé pendant plusieurs années avec l'Institut Pasteur, puis actuellement avec le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement) et depuis trois ans assure un enseignement à distance par ordinateur sur les bases en épidémiologie, ainsi que par l'exemple de l'Association pour l'étude de l'épidémiologie animale (AEEMA) qui a édité un livre d'épidémiologie appliquée utilisé par les étudiants de plusieurs écoles vétérinaires francophones.

En revanche, il semble que les occasions de collaboration entre les quatre écoles vétérinaires et les facultés de médecine pour l'enseignement des zoonoses soient réduites, voire actuellement inexistantes (par exemple à Alfort).

3 Les grands défis et enjeux pour le futur

Dans les domaines de la pathologie infectieuse animale et zoonotique, ces grands défis et enjeux sont de plusieurs ordres :

- la diminution, voire la disparition, chez les animaux domestiques, de certaines maladies infectieuses animales ou de zoonoses ayant été l'objet de luttes collectives longues et coûteuses comme la tuberculose bovine, la brucellose bovine, voire porcine, la maladie d'Aujeszky, la peste porcine classique. . ., accompagnée du risque de les voir réapparaître à tout moment, soit par importation, soit à partir de la faune sauvage ;

- l'importance croissante du rôle joué par la faune sauvage comme source ou comme réservoir de ces maladies infectieuses pour les animaux domestiques ;

- une même évolution vers le risque croissant pour l'homme représenté par la faune sauvage comme source directe ou relayée par les animaux domestiques de diverses zoonoses infectieuses (la rage est un exemple bien connu, la peste aviaire une menace majeure, on peut également citer la maladie de Lyme et l'infection à virus West Nile. . .) ;

– le développement de maladies vectorielles, en relation avec des modifications climatiques (l'infection à virus West Nile, la fièvre catarrhale ovine, etc.) ;

– enfin, l'attention croissante portée à la pathologie infectieuse humaine conditionnée par l'alimentation d'origine animale : les salmonelles, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157 :H7, *Listeria, Mycobacterium paratuberculosis*, etc., sont et seront de plus en plus « traqués » dans l'alimentation humaine et à l'origine de mesures de prévention très coûteuses.

Ces différents défis conduisent à envisager l'organisation d'un échange d'informations entre les différents partenaires qui interviennent dans l'enseignement des évènements se déroulant de l'étable à l'hôpital et la mutualisation des moyens disponibles, en vue d'une meilleure efficacité.

4 | Recommandations

Ces recommandations portent sur l'instauration et/ou le développement de collaborations entre les enseignants de médecine humaine et les enseignants de médecine vétérinaire dans le domaine de l'enseignement de la pathologie infectieuse zoonotique qui est leur champ de compétence complémentaire.

Le niveau de collaboration et ses modalités peuvent être variés.

En ce qui concerne le niveau, il peut s'agir :

– *a minima*, d'un échange d'idées, d'informations, de conceptions et de documents d'enseignement (statistiques, clichés. . .) ;

– mieux, de la production concertée d'outils pédagogiques.

En ce qui concerne les modalités, il peut s'agir :

– de la production de polycopiés, de la mise en commun de documents iconographiques ;

– de la création d'un site Internet, comprenant le texte des polycopiés, des statistiques, des informations d'actualité, et d'un forum de discussion. . . ;

– de l'instauration d'un réseau des unités d'enseignement de la pathologie infectieuse des facultés de médecine et des écoles vétérinaires, en vue d'une meilleure connaissance réciproque, de l'établissement de relations entre collègues et, éventuellement d'interventions ponctuelles et bien ciblées, croisées.

Référence bibliographique

Taylor LH., Latham SM., Woolhouse ME. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Phil Trans R Soc Lond B*, **356** : 983-989.

RECOMMANDATIONS

Gérard Orth et Philippe Sansonetti

Il y aura toujours des maladies infectieuses. Des infections animales, les zoonoses, jouent et joueront un rôle croissant dans l'émergence des infections humaines. Nous avons les moyens de relever le défi si nous donnons aux maladies infectieuses le statut de « Grande Cause » nationale et internationale. Cette ambition nécessite de mobiliser des ressources financières, humaines et technologiques sans précédent au service d'une recherche multidisciplinaire en biologie, en épidémiologie, en sciences sociales, humaines et économiques.

Cet effort est seul garant de l'acquisition des connaissances indispensables à la maîtrise. Ceci implique :

- une collaboration approfondie entre une recherche académique de pointe et la recherche industrielle ;
- une meilleure coordination des systèmes nationaux et transnationaux de veille, d'alerte et d'intervention ;
- une prise de conscience de la nécessité d'intégrer l'ensemble de la pathologie animale et humaine dans un concept global d'enseignement et de recherche ;
- une meilleure éducation de la population afin de l'aider à percevoir, comprendre et maîtriser le risque infectieux.

L'émergence des maladies infectieuses est par définition imprévisible. Seul un effort global de recherche, portant en particulier sur la virologie, en raison du rôle majeur des virus dans l'émergence, permettrait d'assurer la transition de l'approche réactive actuelle vers une approche anticipatrice et proactive.

Un certain nombre de recommandations plus spécifiques nous semblent indispensables :

1. Développer de nouveaux outils diagnostiques, agents anti-infectieux et vaccins. Ceci nécessite une liaison étroite entre la recherche académique et l'industrie pharmaceutique, afin de renouveler leur intérêt pour ces champs essentiels de recherche et de développement.

Mettre en place des mécanismes innovants de financement et de soutien, particulièrement avec les gouvernements nationaux, les organismes internationaux et de grandes fondations privées.

Valoriser le potentiel des acteurs industriels dans les pays émergents.

2. Renforcer l'épidémiologie : surveillance, modélisation des épidémies, algorithmes prédictifs, recueil et mise à disposition des informations. Évaluer le coût de santé publique que représentent les maladies infectieuses. Ceci suppose des progrès dans la cohérence et l'intégration des systèmes nationaux et transnationaux, en tenant compte du nouveau *European Center for Disease Control*.

   Faire porter un effort particulier sur l'intégration des systèmes de surveillance des maladies infectieuses humaines et vétérinaires.

3. Soutenir la recherche en microbiologie et en parasitologie fondamentales.

   Tirer profit de la génomique et de la métagénomique d'écosystèmes pertinents pour élargir notre connaissance de la diversité du monde microbien auquel nous sommes confrontés.

   Développer des outils de haut débit pour étudier la phylogénie et la taxonomie des espèces microbiennes.

   Mettre au point des outils diagnostiques innovants pour l'isolement, l'enrichissement et l'identification rapide d'agents infectieux, en particulier d'agents émergents ou responsables de pathologies suspectées d'être d'origine infectieuse.

   Renouveler nos efforts dans l'étude de la physiologie et du métabolisme des micro-organismes afin de stimuler la recherche de nouveaux agents anti-infectieux.

4. Soutenir l'étude de la physiopathologie des maladies infectieuses et des réponses immunitaires de l'hôte.

   Encourager la fusion de la microbiologie avec l'immunologie, la biologie cellulaire et la biologie structurale, afin de déchiffrer les mécanismes moléculaires des interactions entre effecteurs microbiens et cellules. Intégrer ces données cellulaires dans le schéma global de l'infection.

   Ouvrir la microbiologie à d'autres disciplines, comme la génétique (variation de sensibilité de l'hôte à certains agents infectieux) et la biologie du développement (réparation des tissus infectés).

   Développer de nouveaux outils d'analyse, particulièrement l'imagerie en temps réel de l'infection à l'échelle de la cellule, de l'organe et de l'hôte.

   Étudier les mécanismes homéostatiques permettant la tolérance des flores commensales.

Encourager l'étude des processus infectieux chroniques, compte tenu de leur rôle dans l'étiologie de certains cancers et, vraisemblablement, de maladies auto-immunes.

5. Encourager la recherche sur les vecteurs et réservoirs des pathogènes.

   Approfondir la connaissance de la biologie des vecteurs, en particulier arthropodes, et comprendre les processus de leur interaction avec les pathogènes.

   Identifier les réservoirs des pathogènes et comprendre les mécanismes de la survie de ces agents dans l'environnement ou chez les animaux.

   Modéliser des environnements complexes comme l'environnement hospitalier ou l'environnement de l'industrie agroalimentaire.

   Compte tenu de l'importance du passage de barrières d'espèces dans l'émergence de nouveaux pathogènes humains, renforcer la surveillance des infections animales dans nos régions comme dans les pays en voie de développement et comprendre les mécanismes de ces passages.

6. Stimuler la recherche sur la résistance aux agents anti-infectieux et ses mécanismes d'émergence, en raison de son poids en santé publique. Ceci concerne particulièrement la connaissance des mécanismes et du support génétique de la résistance aux anti-infectieux et la mise en place de systèmes de veille et d'anticipation.

7. Intégrer les maladies infectieuses et parasitaires prévalentes dans les pays en développement dans nos priorités de recherche.

   Développer la part des sciences sociales et humaines dans la définition des moyens nécessaires au contrôle de ces maladies.

   Ne pas réduire les efforts de recherche à trois grandes maladies (sida, tuberculose, paludisme), même si leur poids en santé publique est très important. Prendre en compte, en particulier, les infections respiratoires aiguës, les infections entériques, les infections parasitaires (leishmaniose, trypanosomiases, filarioses, bilharziose) et les fièvres hémorragiques.

   Encourager la recherche sur les maladies infectieuses vétérinaires, du fait de leur impact sur l'économie et de leur potentiel d'émergence chez l'homme.

   Soutenir des actions concertées entre les différents partenaires français de l'aide au développement, en particulier l'IRD, le Cirad et le Réseau international des instituts Pasteur, et favoriser les partenariats avec des équipes étrangères.

8. Renforcer la recherche clinique, y compris dans les pays en développement, dans ses différents aspects, diagnostiques, thérapeutiques, physiopathologiques et vaccinaux.

Chercher à corriger les points faibles : insuffisance des infrastructures, nombre trop limité de médecins ayant reçu une formation scientifique et de personnels infirmiers, paramédicaux et administratifs.

Faire porter un effort majeur sur la formation scientifique des médecins et des vétérinaires.

9. Adapter l'enseignement de la microbiologie et des maladies infectieuses aux évolutions rapides de ces disciplines dans les facultés de sciences comme dans les facultés de médecine et de pharmacie et les écoles vétérinaires.

   Renforcer les composantes de recherche fondamentale de ces structures d'enseignement.

   Porter une attention particulière sur quelques domaines clés :

   – l'épidémiologie et la santé publique dans leurs aspects fondamentaux, ce qui exige un concept multidisciplinaire, intégrant l'informatique, les biomathématiques, les sciences de l'information et les sciences humaines ;
   – la fusion de la microbiologie, de l'immunologie et de la génétique et la prise en compte de la pathologie comparée dans un concept global d'enseignement des maladies infectieuses et parasitaires ;
   – le renforcement de l'enseignement des aspects biotechnologiques de ces maladies, comme le diagnostic, la vaccinologie et la thérapeutique.

   Faciliter les échanges d'étudiants et de chercheurs à l'échelle européenne et mettre en place une École supérieure d'infectiologie.

RECOMMENDATIONS

Gérard Orth and Philippe Sansonetti

There will always be infectious diseases. Animal-acquired infections, or zoonoses, will become an increasingly significant factor in the emergence of human infections. The challenge posed by zoonoses can only be met if we give infectious diseases the status of an utmost important national and international cause. Such an objective requires the mobilisation of unprecedented financial, human and technological resources in the service of multi-disciplinary research bringing together biology, epidemiology, social sciences, human studies and economics.

Such an effort is the only guarantee that the knowledge that is indispensable for controlling infectious diseases will be acquired. This implies:

- encouraging a close collaboration between leading academic research and industrial research structures;
- ensuring better coordination between national and international surveillance, warning and intervention systems;
- realising that animal and human pathology must be integrated into a single global concept for education and research purposes;
- educating the general public to better recognize, understand and respond to an infectious risk.

The emergence of infectious diseases is by definition unpredictable. Only a global research effort would ensure a shift from the current reactive approach to an anticipatory and proactive approach, especially in the field of virology.

The following specific recommendations are indispensable:

1. New diagnostic tools, anti-infectious agents and vaccines should be developed. This requires a close link between academic research and the pharmaceutical industry in order to revive an interest in these essential fields of research and development.

Innovative funding and support mechanisms need to be created, involving in particular national governments, international institutions and major private foundations.

The potential of industrial partners in emerging countries should be developed.

2. All aspects of epidemiology should be strengthened: surveillance, model-building of epidemics, predictive algorithms, data collection and dissemination. We recommend also evaluating the public cost of infectious diseases. Progress in the integration of national and international systems and efforts to make them coherent must be made taking into account the newly created *European Center for Disease Control*.

   Specific effort should be made towards integrating the surveillance systems of human and animal infectious diseases.

3. Research in fundamental microbiology and parasitology should be supported.

   Genomics and metagenomics of pertinent ecosystems should be used as tools to further our knowledge of the diversity of the microbial world that confronts us.

   High-throughput tools should be developed to study the phylogeny and the taxonomy of microbial species.

   Innovative diagnostic tools need to be developed to isolate, enrich and identify infectious agents rapidly, in particular emerging agents and agents likely to cause infectious diseases.

   Efforts to study the physiology and metabolism of micro-organisms should be revived in order to enhance research in new anti-infectious agents.

4. The study of the physiology and the pathology of infectious diseases and the immune responses of the hosts should be supported.

   The fusion of microbiology, immunology, cell biology and structural biology should be encouraged so that the molecular mechanisms at the basis of the interactions between microbial effectors and cells can be unravelled. Such data should be integrated in our models of the overall infection process.

   Microbiology should be opened to other disciplines, such as genetics (host variability to certain infectious agents) and developmental biology (repair of infected tissues).

   New analytical tools, in particular real-time imaging of the infection process at the level of the cell, the organ and the host should be developed.

   The study of homeostatic mechanisms allowing tolerance to commensal flora should be encouraged.

The study of chronic infectious processes should be encouraged because of their role in the etiology of some cancers and likely role in some autoimmune diseases.

5. Studies aimed at identifying pathogen vectors and reservoirs should be encouraged.

   Current knowledge on the biology of vectors, in particular arthropods, and their interaction with the pathogens should be strengthened.

   Pathogen reservoirs should be identified and the mechanisms at the basis of their survival in the environment or in animals should be studied.

   Computer models of complex environments such as the hospital environment and the food industry environment need to be developed.

   The crossing of species barrier is an important phenomenon leading to the emergence of new human pathogens. Therefore, the surveillance of animal infections in our regions as well as in developing countries should be strengthened. The mechanisms allowing for species crossing must be investigated.

6. Research on resistances to anti-infection agents and the mechanisms underlying the appearance of such resistances should be enhanced because of the importance of these processes to public health. Of particular importance is the understanding of the mechanisms and genetic basis of resistance to anti-infectious agents and the implementation of surveillance and early warning systems.

7. Infectious and parasite-born diseases that are prevalent in developing countries should be integrated into our research priorities.

   The contribution of social sciences and human studies should be integrated into the development of tools used in the control such diseases.

   Research efforts should not be limited to three main diseases (AIDS, tuberculosis and malaria) even if they have a significant weight on public health. More attention should be paid to severe respiratory infections, enteric infections, parasitic infections (leishmanioses, trypanosomiases, filarioses, bilharziosis) and hemorrhagic fevers.

   Research on veterinary infectious diseases should be encouraged because of the impact of these diseases on the economy and their potential for moving into humans.

   Coordinated actions between the various French institutions providing help to developing countries, in particular IRD, Cirad and the international network of Pasteur institutes should be supported and partnerships with foreign laboratories should be encouraged.

8. All aspects of clinical research, diagnostic, therapeutic, physiological, pathological and immunological, should be strengthened worldwide.

   Weaknesses should be addressed: insufficient infrastructure, insufficient number of doctors, nurses, paramedical and administrative personnel with scientific education.

   More effort should be made towards the scientific education of doctors and veterinarians.

9. Teaching of microbiology and infectious diseases should be adapted to the rapid evolution of these disciplines in scientific universities and medical, pharmaceutical and veterinary schools.

   More importance should be given to fundamental research within these structures of academic education.

   Specific attention should be given to some key areas:

   – fundamental aspects of epidemiology and public health should be considered as part of a multidisiplinary concept that integrates computer sciences, biomathematics, information sciences and human studies;
   – microbiology, immunology, genetics and comparative pathology should be taught within a global academic course on infectious and parasitic diseases;
   – teaching of the biotechnological aspects of the diseases, such as diagnostic, immunology and therapeutics, should be strengthened.

   Student and researcher mobility should be encouraged in Europe and a specialized School of Infectiology should be created at the university level.

Groupe de lecture critique

COMPOSITION DU GROUPE DE LECTURE CRITIQUE

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)

Marc SAVEY	Directeur scientifique et conseiller scientifique

Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts)

Philippe RICORDEAU	Médecin conseil — Chef de service

CNRS

René BAILLY	Département des sciences de la vie

Cirad

Patrice DEBRÉ	Président du Conseil d'administration

CEA

Jacques GRASSI	Chef du service de Pharmacologie et d'immunologie — CEA Saclay

Conférence des présidents d'université (CPU)

Catherine CHIROUZE	Praticien hospitalier universitaire, service des Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Besançon
Bruno HOEN	Professeur, service des Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Besançon

Direction générale de la santé (DGS)

Yves COQUIN	Responsable du service Prévention, gestion des risques et programmes de santé

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (Dhos)

Éliane APERT	Sous-directrice de la Qualité et du fonctionnement des établissements de santé

École nationale vétérinaire d'Alfort

Jean-Jacques BÉNET	Professeur à l'unité pédagogique Maladies contagieuses

Inra

Bernard CHARLEY	Directeur scientifique Animal et produits animaux

Inserm

François VANDENESCH	Professeur à l'université Claude Bernard, Lyon I

Institut de recherche pour le développement (IRD)

Vincent ROBERT	Directeur de recherche — Chargé de mission au département Sociétés et santé

Les entreprises du médicament (LEEM)

Chrystel JOUAN-FLAHAULT	Directeur médical à la direction des Affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales

Ministère de l'Agriculture de l'alimentation, de la pêche et des affaires rurales

Monique ELOIT	Directrice générale adjointe de l'alimentation — Chef des services vétérinaires français

Les membres du Groupe de lecture critique, désignés par le président ou le directeur général de leur établissement, ont examiné le texte du rapport puis, au cours d'une réunion qui s'est tenue à l'Académie des sciences le 26 octobre 2005, ont entendu la présentation de MM. Gérard Orth et Philippe Sansonetti, animateurs du groupe de travail, et se sont exprimés.

Ils ont formulé des remarques, dont certaines ont été intégrées, avec leur accord, dans le rapport ; cinq commentaires font l'objet de contributions signées : elles sont présentées ci-après.

COMMENTAIRE DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA)

Marc Savey

Directeur scientifique et conseiller scientifique

Le rapport de l'Académie des sciences consacré à la maîtrise des maladies infectieuses vient rappeler, à un moment crucial de leur histoire, l'actualité et l'importance d'une catégorie d'affections où émergences et réémergences transforment en permanence depuis plus de quinze ans, les problématiques de recherche et de contrôle.

À ce titre, l'Afssa souhaite souligner l'intérêt du rapport dans le cadre d'une mise en perspective des enjeux propres aux maladies infectieuses, aussi bien humaines qu'animales, autant dans notre pays que sur un plan plus global.

En effet, dépassant le simple « état des lieux », le groupe de travail a d'une part, illustré l'indispensable apport du développement de la connaissance, donc de la recherche, pour l'évaluation des risques associés aux maladies infectieuses et d'autre part, souligné, à juste titre, le rôle essentiel des systèmes et réseaux de surveillance des maladies infectieuses chez l'homme comme chez l'animal. Il a pu ainsi illustrer la synergie existant entre ces deux types d'activité pour la maîtrise des processus infectieux, notamment au travers de l'exemple des maladies à prions.

Dans cette perspective, il est intéressant d'attirer l'attention sur trois aspects qui pourraient mériter un développement plus structuré, dans ce rapport ou dans la suite de la réflexion. Ils concernent les zoonoses, la recherche, l'enseignement supérieur en infectiologie.

En ce qui concerne les **zoonoses** le terme lui-même est très souvent remplacé par « franchissement (ou passage) des barrières d'espèces » traduction du concept de *species barrier* lui-même étroitement lié aux maladies à prions. Or, le domaine des zoonoses est très large et très divers. Des concepts spécifiques existent et permettent par exemple de mieux comprendre les différents rôles des hôtes animaux et humains (hôte-réservoir, hôte-messager, hôte-incident) qui peuvent varier considérablement en fonction de l'affection zoonotique. De la même façon, ils apportent une vision large, dans une perspective écologique,

des interactions entre milieux et activités des hôtes. L'existence d'un chapitre entièrement dédié aux zoonoses faciliterait l'identification de leur spécificité et permettrait aussi une meilleure prise en compte des problématiques propres aux maladies n'affectant que les animaux, qui sont distinctes de celles des zoonoses, tout en clarifiant le chapitre 2 et certains aspect du chapitre 1. On pourrait dans ce cadre mieux discuter la hiérarchie des grands axes de recherche.

Concernant la **recherche**, le rapport souligne à juste titre la nécessaire implication des CNR et LNR dans les activités de recherche. Les conséquences organisationnelles de ce positionnement, largement entamé mais qui devrait continuer à être encouragé, mériteraient un développement plus important que celui (excellent) qui figure dans le chapitre Virus émergents (chapitre 3). En effet, la question soulevée pour les maladies émergentes et réémergentes d'origine virale, quant à la façon de définir et de choisir les priorités et les questionnements de recherche afférents, se pose pour toutes les maladies infectieuses quelqu'en soit l'étiologie. Une approche combinant des abords *bottom-up* et *top-down* permettrait probablement une réactivité et une pertinence accrues des efforts de recherche en dépassant les clivages quelquefois contraignant qui peuvent exister entre recherche finalisée et recherche académique, comme le montre l'actualité en matière d'influenza aviaire.

De la même façon, un renforcement des liens existant entre laboratoires et réseaux traitant des mêmes pathogènes chez l'homme et les animaux, à l'exemple du réseau européen Med-Vet-Net devrait permettre de développer des synergies significatives, aussi bien pour la définition que la mise en œuvre des programmes de recherche.

En ce concerne **l'enseignement supérieur**, l'Afssa s'associe pleinement aux conclusions du chapitre 9.5 (vecteurs et contrôle) puisqu'elle a pu mesurer les difficultés liées à la pénurie d'entomologistes et la nécessité de leur expertise, notamment pour évaluer les risques d'émergence (par exemple dans le cadre du réchauffement climatique) ou les conséquences d'une émergence réussie (par exemple pour la fièvre catharrale ovine) des maladies transmises par les Arthropodes.

Il apparaît en outre à la lecture du chapitre 10 (consacré à l'enseignement) la nécessité de redonner une place significative à une véritable école de pensée en matière de microbiologie et d'épidémiologie des maladies transmissibles dans une perspective multidisciplinaire (pathologie comparée) qui permettrait au pays de Claude Bernard, Louis Pasteur, Gaston Ramon et Charles Nicolle, de retrouver au cours du XXI^{e} siècle la place qu'il occupait au début du siècle précédent. Dans ce cadre, un véritable effort national en termes d'enseignement supérieur et de recherche paraît nécessaire, il pourrait inclure un investissement significatif

en termes d'évaluation et de retour d'expérience en matière de contrôle des maladies infectieuses. L'expérience acquise dans ce domaine, notamment pour les zoonoses, qu'elles soient pour l'homme d'origine alimentaire (listériose) ou non (rage), est réelle et mériterait probablement, pour améliorer sa lisibilité, principalement au plan européen, un effort spécifique en matière d'enseignement et de recherche.

L'ensemble des constations, réflexions et propositions contenues dans ce rapport devraient contribuer de façon très significative à la construction de stratégies de connaissance et de maîtrise des maladies infectieuses du présent et de l'avenir.

COMMENTAIRE DU CIRAD (CENTRE DE COOPÉRATION INTERNATIONALE EN RECHERCHE AGRONOMIQUE POUR LE DÉVELOPPEMENT)

Patrice Debré

Président du Conseil d'administration

La maîtrise des maladies infectieuses est certes, avant tout, un défi de santé publique pour l'Europe et le reste du monde, notamment les **pays les plus déshérités** où sévissent les principales épidémies mortelles et l'émergence de nouveaux agents infectieux. C'est une gageure médicoscientifique qui nécessite **l'interaction de nombreuses disciplines** : épidémiologie, virologie, bactériologie, parasitologie, immunologie, pharmacologie, etc., entre des chercheurs spécialisés en science fondamentale et modèles animaux précliniques, en suivi de cohortes et d'essais cliniques, en épidémiologie et sciences humaines et sociales. Mais c'est aussi une **ambition** : engager les scientifiques des diverses institutions françaises autour de programmes novateurs dans la constitution d'une **Europe mobilisée vers les pays du Sud**, au profit d'une **recherche pour le développement**, où la lutte contre les maladies infectieuses est au cœur de la **lutte contre la pauvreté**.

Ces trois aspects nécessitent tout à la fois une réflexion sur les **moyens d'actions**, **l'interaction régionale, nationale et européenne des recherches**, leur maillage avec une véritable **stratégie géopolitique**, enfin la diffusion des connaissances en **information et communication** avec les sociétés du Nord et du Sud.

1 Développer des moyens d'actions

La recherche des maladies infectieuses est effectuée en France dans de **nombreuses institutions** telles notamment les EPST qu'intéressent une **recherche fondamentale** (CNRS) ou **appliquée** (Inserm, Inra, CEA), d'autres qui ont vocation à intervenir au Sud telles IRD, Cirad, et des agences sanitaires (InVS, Afssa), des agences de programmations de recherches (ANR, ANRS), des institutions

semi-publiques (Institut Pasteur), de nombreuses universités, des hôpitaux, mais aussi des programmes soutenus par les académies, ceux des ministères de tutelle concernés, Recherche, Santé, Affaires étrangères et Coopération.

Nombre de ces institutions ont une stratégie propre, rarement concertée avec leurs partenaires, notamment dans les interventions au Sud. Les maladies infectieuses représentent d'ailleurs, à des titres divers, un pourcentage plus ou moins important de leurs activités.

Compte tenu de la multiplicité des opérateurs et de leurs programmes, trois ordres de mesures devraient pouvoir être envisagés.

1.1 La coordination des stratégies de lutte contre les maladies infectieuses

S'il est difficile d'imaginer regrouper des acteurs de lutte contre les maladies infectieuses dans une structure unique, une **coordination** devrait cependant être recherchée pour l'élaboration de **stratégies** communes, la **mobilisation de ressources**, ou la **réponse** à **des grands programmes** et leur **élaboration**. La création du **Comité d'Initiative pour les maladies émergentes**, initiée par le Cirad et l'IRD, devrait être mobilisée de manière plus pérenne autour de certaines de ces missions, telle la veille, l'expertise, l'élaboration de programmes, etc.

Cette coordination pourrait s'inscrire dans les réflexions du Comité interministériel de coopération internationale et de développement (Cicid), qui a placé l'étude des maladies émergentes dans les secteurs prioritaires de la coopération française. Elle devrait tenir compte de la structuration du dispositif national de recherche et ainsi entrer dans le cadre des réflexions sur la loi organique sur les lois de finance (Lolf), celles des pôles de recherche et d'enseignement supérieur (PRES) qui sont en train d'être définis, et dans la politique industrielle de grande envergure que créent les **pôles de compétitivité**.

1.2 La création d'un programme national des maladies émergentes et réémergentes

La mobilisation de différents acteurs pourrait se faire autour d'un ou des programmes dédiés aux maladies infectieuses et aux causes de leur émergence. La proposition faite par le **Comité d'initiative sur les maladies émergentes** à l'Agence nationale de recherche, pour la création d'un programme particulier, est à cet égard exemplaire. L'effort devrait être poursuivi dans ce sens et soutenu

par les agences de programmation à travers une réflexion commune telles l'ANR et, pour le sida et les hépatites, l'ANRS. De tel(s) programme(s) doit(vent) favoriser la collaboration entre équipes, car la faiblesse que peut représenter la diversité des approches, peut aussi être une force dans une action intégrée comme l'est aujourd'hui celle dédiée au cancer. Dans ce cadre, une attention plus particulière doit être portée à l'étude des **relations hôtes/pathogènes** d'une part, et à celle des facteurs favorisant **l'émergence** des maladies infectieuses d'autre part, qui sont pour près des deux tiers dues à une zoonose.

1.3 Un continuum entre différents types de recherche

La lutte contre les maladies infectieuses est l'exemple même de la nécessité d'un continuum depuis les **recherches** les plus fondamentales jusqu'au **lit des patients** à travers des recherches cognitives et appliquées : **physiopathologiques**, **cliniques** et **thérapeutiques**, **épidémiologiques**, en **science humaine et sociale**. Il faut ainsi favoriser la mise en relation entre les acteurs des laboratoires plus fondamentaux, EPST et universitaires, et ceux qui effectuent des recherches appliquées, liées à la pratique clinique. Dans ce cadre, il est indispensable de **valoriser la recherche translationnelle** qui a pour but de promouvoir les acquis des laboratoires pour le bénéfice des patients, et, réciproquement, dégager des thèmes d'études à promouvoir et développer en laboratoire, à partir des observations cliniques. La recherche translationnelle trouve aujourd'hui un contour dans un certain nombre de structures qui ont été identifiées, plus particulièrement en biologie, imagerie, et physiologie hospitalières, telles les centres d'investigations biomédicales de l'AP-HP à Paris. Ces structures doivent être reconnues, aidées et développées. Ils sont le lieu des passages du savoir clinique, notamment en microbiologie et immunologie.

1.4 Le développement des plates-formes interdisciplinaires permettant des études à haut débit

Afin de pouvoir favoriser l'étude des relations hôtes/pathogènes d'une part, les causes de l'émergence d'autre part, mais aussi rapprocher les différents types de recherche, il nous apparaît important de pouvoir disposer de **plates-formes à haut débit** permettant des corrélations entre les composantes des génomes (hôtes et pathogènes), avec les différentes manifestations cliniques, évolutives et thérapeutiques des maladies infectieuses. Il est ainsi nécessaire de pouvoir permettre l'accès et doter des techniques les plus performantes des plates-formes de génomique et de protéomique à haut débit, mais aussi de corréler les données obtenues, à travers des **études biostatistiques et bio-informatiques** à large

échelle, aux multiples paramètres cliniques et biologiques qui caractérisent l'évolutivité des maladies infectieuses.

2 | Favoriser un cadre régional, européen et international

2.1 Un cadre régional

Certains domaines, tel le cancer, ont montré l'intérêt d'une **structuration régionale** par une mise en réseau des différents acteurs régionaux. Cette stratégie devrait également pouvoir s'appliquer aux équipes qui travaillent dans le domaine des maladies infectieuses. Outre l'intérêt de rapprocher des acteurs appartenant à des institutions différentes, et travaillant sur des programmes à différents niveaux (recherche fondamentale clinique et translationnelle), la mise en réseau à l'échelle régionale pourrait représenter un avantage à plusieurs niveaux :

- permettre une interaction entre les équipes concernées au sein d'une même région, voire d'institutions différentes ;
- valoriser une accessibilité des ressources notamment autour des plates-formes technologiques ;
- mettre en place une politique régionale des recherches permettant notamment une meilleure visibilité pour les partenaires publics (**collectivités locales**) ou industriels (**pôles de compétitivité**).

2.2 Un cadre européen

Une réflexion actuelle sur le 7e PCRD crée des opportunités pour renforcer les recherches sur les maladies infectieuses et, au-delà, favoriser une recherche pour le développement. L'expérience tentée lors du 6e PCRD par l'application de l'article 169, favorisant la mise en réseau des **programmes nationaux** consacrés aux recherches sur le sida, tuberculose et paludisme, permet aujourd'hui d'évoquer des **actions multinationales** entre partenaires engagés par leur stratégie propre. Cet effort devrait se poursuivre dans la recherche de partenaires européens communs capables de répondre aux appels d'offres du 7e PCRD, mais aussi s'engager dans la réflexion sur d'autres outils dédiés aux maladies infectieuses, tel ERA-NET, ou tout autre politique coordonnée à l'échelle européenne. L'avantage d'une politique française tournée vers l'Europe serait aussi de valoriser des liens entre des institutions françaises et/ou européennes avec d'autres institutions internationales publiques, telle l'OMS, ou privées (Fondation Gates).

2.3 Un cadre international

Outre les liens nécessaires et confrontations stratégiques entre les principaux acteurs institutionnels du Nord, une attention doit être portée au **partenariat avec les pays du Sud** tout à la fois dans le choix des régions et des pays partenaires, qu'il s'agisse de pays en développement, émergés ou émergents. Seule une stratégie de partenariat raisonné peut s'y appliquer. À cet égard, la France, qui bénéficie d'institutions dites « dédiées » telles le Cirad et l'IRD, et des possibilités de programmation à travers certaines de ses agences, telles l'ANR et l'ANRS, dispose d'atouts particuliers. La mise en place **des partenariats** doit être réfléchie et consolidée, par exemple à travers l'établissement au Sud de dispositifs en région. Ces « Conseils de partenariat Régionaux » (exemple : Asie de l'Est, Afrique subsaharienne, etc.) pourraient recueillir un avis des partenaires sur les stratégies ou les modes d'interventions et pourraient permettre des initiatives de type Nord-Sud sur des **programmes de recherche**, sur le **renforcement des capacités**, et sur la **formation**. C'est dire l'importance d'une stratégie géopolitique.

3 Définir une stratégie géopolitique

Les pays tropicaux sont aujourd'hui des lieux d'émergences ou de réémergences des principales épidémies mondiales. La mondialisation des enjeux sociaux, économiques, environnementaux, sanitaires, montre combien il est important de renforcer ces recherches dans le cadre d'une véritable **stratégie géopolitique** incluant les recherches sur les maladies infectieuses dans le cadre de celles dévolues au **développement**. Il s'agit en effet d'une **recherche stratégique** au cœur de relations Nord-Sud : les pays développés évoluent vers une économie où la connaissance et ses processus de diffusion revêtent une importance stratégique. Compte tenu des ravages créés par les grandes épidémies telles par exemple le sida, la tuberculose et le paludisme, la recherche des maladies infectieuses représente l'un des facteurs clés du développement.

Or, les **transferts de technologies ne suffisent plus** car la production des connaissances, qui s'effectue pour l'essentiel dans les pays du Nord, n'est pas suffisamment orientée vers les besoins des PED et, quand les compétences locales sont insuffisantes, leur mise en application est peu efficace. Il est donc essentiel que les pays en développement soient partie prenante des programmes concernant les maladies infectieuses qui sont conduits chez eux. Ils doivent être normalement associés et bénéficiaires, c'est-à-dire en tirer partie pour le développement et pour la consolidation de leurs dispositifs scientifiques.

Les recherches sur la cause de **l'émergence des maladies infectieuses**, comme sur nombre de recherches qui s'y appliquent, nécessitent une aide directe au renforcement des capacités scientifiques des pays en développement. Une bonne connaissance de ces pays et une certaine expérience des conditions dans lesquelles peut s'y pratiquer une recherche finalisée sur les maladies infectieuses doit également être prise en compte. Enfin, si l'on admet que les maladies infectieuses sont une **cause de déséquilibre Nord-Sud** et par conséquent facteur d'instabilité et d'insécurité au niveau international, la recherche sur les maladies infectieuses revêt un caractère particulier dans le contexte de globalisation des économies et d'interdépendance croissante de ces pays.

L'intérêt pour les institutions françaises de développer une recherche sur les maladies infectieuses, dans le cadre d'une recherche pour le développement, se justifie pour des raisons tout à la fois **d'efficacité**, car la recherche française dispose d'avantages comparatifs importants, **d'influence**, car l'existence d'une recherche en partenariat participe à la formation des élites, et à l'approfondissement de relations privilégiées avec les partenaires du Sud, et de **légitimité**, car elle dispose d'un réseau de relations et de partenariats avec de nombreuses institutions de recherches d'enseignement supérieur et d'universités du Sud.

Ces arguments légitiment l'application d'une stratégie qui permette un maillage entre les avancées des recherches et leur programmation, dans ce cadre d'une politique de recherche pour le développement du Sud, c'est-à-dire celle d'une véritable stratégie géopolitique. Celle-ci doit tenir compte des nouveaux mécanismes de gouvernance internationale, tels la définition des Objectifs de Millénaire, les conclusions des divers sommets concernant les relations entre pays émergents et pays développés. La communauté internationale reconnaît explicitement le besoin de créer une nouvelle science du développement durable pour résoudre les problèmes de la pauvreté. La lutte contre les maladies infectieuses, doit ainsi participer à la définition, par la France, d'une véritable politique sur sa volonté et moyens d'intervention au Nord et au Sud.

4 | Diffusion des connaissances, information, communication

Les nombreuses disciplines concernées, la multiplicité des approches fondamentales, cliniques, biologiques, etc., nécessitent un bon cheminement des connaissances, des confrontations régulières, et plus généralement une information scientifique partagée entre spécialistes du domaine. Mais, au-delà, la prise en compte des problèmes en recherche et santé posés par les maladies infectieuses, et la mise en place d'une **politique de recherche ambitieuse par les décideurs**, légitiment un relais pour que la **société française** toute entière se sente **concernée par ces recherches** et fasse sienne leur stratégie. Il apparaît

ainsi important de mettre en interaction le monde scientifique, politique et administratif autour des maladies infectieuses qui pourraient dès lors devenir une grande **cause nationale** dans un effort de **solidarité**. Cette valorisation de la recherche doit ainsi dépasser les scientifiques pour s'étendre à un publique plus large, capable de s'intéresser aux différents aspects de ces recherches, qu'elles soient épidémiologiques, cliniques ou plus fondamentales. L'étude des maladies infectieuses pourrait ainsi être, à l'aube du XXIe siècle, l'origine d'une **nouvelle révolution pasteurienne, scientifique et de société**.

CONTRIBUTION DE LA DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

Jean Castex

Directeur de l'Hospitalisation et de l'organisation des soins

Le projet de rapport sur *La maîtrise des maladies infectieuses, un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique* appelle de notre part les commentaires suivants :

Le texte du chapitre 8.1, *Les infections nosocomiales*, reprend les grandes lignes du programme national 2005-2008 de lutte contre les infections nosocomiales (circulaire DHOS DGS E2/5C n° 599 du 13 décembre 2004) et les attendus qui le précèdent.

Concernant la description des structures nationales chargées de la lutte contre les infections nosocomiales, nous tenons à mieux préciser d'une part qu'au sein du ministère chargé de la Santé est formalisée une organisation du travail transversale à la DGS et la DHOS, sous la forme d'une cellule chargée des infections nosocomiales, en place depuis 1995, et d'autre part que depuis 2004, ont succédé au CTIN deux nouvelles instances : le Groupe de pilotage du programme national, coordonné par le professeur Christian Brun-Buisson et le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS), chargé exclusivement d'expertise du risque infectieux et présidé par le professeur Gilles Beaucaire.

La section « Forces et faiblesses », suivie des « Recommandations », est globalement pertinente puisqu'elle reprend dans ses grandes lignes, mais dans un ordre différent et de manière non exhaustive, ce programme national. Le paragraphe « Recherche » porte sur l'intérêt de développer des programmes de recherche essentiellement microbiologiques.

L'annexe ci-après propose des compléments d'informations.

Commentaires sur le chapitre 8.1 — Les infections nosocomiales

Introduction du chapitre

Il serait utile d'informer de l'évolution du dispositif national : l'évolution des structures nationales dans le champ de l'expertise en santé publique, la veille sanitaire et la surveillance épidémiologique, et l'arrivée à maturité du programme national ont conduit à la transformation du CTIN en deux instances, l'une d'expertise du risque infectieux (CTINILS), l'autre de suivi (Groupe de pilotage du programme national de la lutte contre les infections nosocomiales).

- Le CTINILS, composé d'experts, a pour mission de fournir une expertise en matière d'évaluation et de gestion du risque infectieux chez l'homme en milieu de soins.

- Les missions du groupe de pilotage du programme consistent à faire des propositions pour renforcer les actions prévues dans le programme national ; il est consulté sur l'organisation du dispositif de lutte contre les infections nosocomiales et fait des propositions sur les méthodes d'évaluation du programme.

Enfin, il serait utile de mentionner le programme national 2005-2008 qui a été diffusé aux établissements de santé par la circulaire DGS/DHOS n° 599 du 13 décembre 2004. Il s'articule autour de cinq grandes orientations, déclinées en objectifs opérationnels pour les différents acteurs du dispositif local, régional, inter-régional et national :

1. adapter les structures et faire évoluer le dispositif de lutte contre les infections nosocomiales ;

2. améliorer l'organisation des soins et les pratiques des professionnelles ;

3. optimiser le recueil et l'utilisation des données de surveillance et du signalement des infections nosocomiales ;

4. mieux informer les patients et communiquer sur le risque infectieux lié aux soins ;

5. promouvoir la recherche sur les mécanismes, l'impact, la prévention et la perception des infections nosocomiales.

Les infections nosocomiales acquises en milieu hospitalier

À la fin de cette section, d'autres rapports ou recommandations importants pourraient être cités, notamment :

- *Maîtrise de la diffusion des BMR, recommandations pour les établissements de santé* (ministère de l'Emploi et de la Solidarité, secrétariat d'État à la Santé et à l'Action sociale, Comité technique des infections nosocomiales – 1999) ;

- *Recommandations sur l'isolement septique dans les établissements de santé* (Comité technique national des infections nosocomiales, Société française d'hygiène hospitalière, ministère de l'Emploi et de la Solidarité, secrétariat d'État à la Santé, 1998) ;

- l'avis du CTIN sur la place des produits hydro-alcooliques (ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Avis du Comité technique national des infections nosocomiales du 5 décembre 2001 sur la place des SHA dans l'hygiène des mains lors des soins. *Bulletin Officiel* 2001 ; 52 : 2).

Forces et faiblesse

Forces

L'Onerba est une association et non pas une structure publique. Elle n'est pas au même niveau que le Raisin ou les CNR.

Faiblesses

Le principe de précaution est loin d'être un obstacle ; les crédits dégagés en 2001 et 2002 pour la prévention du risque de transmission interhumaines des maladies à prions ont permis une progression sans précédent de la qualité de la stérilisation, de la désinfection des endoscopes (plus de 2 millions d'actes par an) et le renforcement des équipes d'hygiène hospitalière. Cela a également permis un renforcement des Drass par la création des postes transversaux en charge de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et de la sécurité sanitaire.

Recommandations

On trouvera ci-dessous, au regard de chacune des quatre premières recommandations qui concluent le chapitre, les principales actions mises en place.

Extension des programmes à la ville

Quelques actions parmi celles réalisées :

- l'expertise nationale s'est élargie : et le CTINILS comprend aujourd'hui cette évolution du champ d'actions en matière de prévention du risque infectieux ;
- recommandations nationales en ligne : *Guide de bonnes pratiques pour la prévention des infections liées aux soins réalisés en dehors des établissements de santé* ;
- dispositif réglementaire lors de la mise en danger d'autrui.

Formation

Une mission est en cours sur le sujet. Par ailleurs, si le sujet doit encore se développer, un certain nombre de dispositions existent :

- introduction de notions de base d'hygiène lors du stage infirmier réalisé par les étudiants en médecine (1995) ;
- création d'un module de santé publique dans les études conduisant au diplôme de cadre de santé (1995) ;
- introduction du thème « infections nosocomiales » dans le programme du concours de l'internat (1996) ;
- formation sur les infections nosocomiales prévue dans l'enseignement de deuxième cycle des études médicales (1997) ;
- modification du concours de praticien hospitalier permettant aux pharmaciens non biologistes d'accéder aux postes en hygiène (1999) ;
- augmentation de 20 heures du module « Hygiène hospitalière et prévention des infections nosocomiales » (100 heures à 120 heures) dans la formation conduisant au diplôme d'État d'infirmier de bloc opératoire (2001) ;

– création du diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière comprenant un module « Hygiène hospitalière » qui traite des infections nosocomiales, de l'origine et la propagation des biocontaminations ainsi que de la prévention et le traitement des biocontaminations (2001) ;

– inscription du thème « Principes de la stérilisation et prévention des infections nosocomiales » aux épreuves de vérification des connaissances des aides opératoires (2002) ;

– inscription du thème « Hygiène, infections nosocomiales » aux concours d'accès au corps des directeurs de soins (2002).

Mise en place d'indicateurs de qualité

Le programme national en cours aborde le sujet avec la création du tableau de bord des infections nosocomiales reposant sur des indicateurs. Les résultats des établissements de santé pour le premier indicateur disponible (ICALIN) seront prochainement en ligne sur www.sante.gouv.fr.

Évaluation des stratégies de prévention

Programme national en cours (page 5 et pages 10-11). Par exemple, la circulaire du 11 août 2005 relative à la stratégie nationale d'audit des pratiques en hygiène hospitalière est une incitation des établissements de santé à la réalisation d'audit en hygiène hospitalière et plus particulièrement sur l'emploi des solutions hydro-alcooliques pour l'hygiène des mains, en lien avec l'indicateur du tableau de bord des IN.

– Renforcement de la coopération entre épidémiologistes et cliniciens : cet axe est envisagé de façon plus large dans le programme national (pages 9-10).

– Identification de personnes ressources. Cet axe est prévu dans le programme national et une expertise CTINILS est en cours.

– Information du public. Cet axe, inscrit dans le programme national (pages 16-17), est en cours de mise en œuvre notamment par l'actualisation du site Internet en vue de la parution du premier indicateur du tableau de bord des infections nosocomiales.

COMMENTAIRE DE L'INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT (IRD)

APPORTS DES RECHERCHES CONDUITES DANS LES PAYS DU SUD SUR LES MALADIES ÉMERGENTES INFECTIEUSES

Vincent Robert et Bernadette Murgue

Chargés de mission au département Sociétés et santé, IRD, Paris

Contexte

Les maladies transmissibles ne connaissent pas les frontières. Cet adage répété à l'envi est particulièrement vérifié dans le domaine des maladies émergentes infectieuses (MEI) dont une des caractéristiques est sa dimension internationale. Ces maladies, par définition, ne sont pas confinées dans leurs zones géographiques d'origine. Les MEI originaires des zones tropicales peuvent être importées et parfois se développer dans les zones tempérées (la peste aviaire, la fièvre catarrhale ovine). À l'inverse, les MEI originaires de zones tempérées semblent moins enclines à se disperser dans les zones tropicales (encore qu'un biais puisse exister du fait de la fréquente absence d'un système de surveillance performant). D'autres MEI se manifestent à la fois en zones tempérées et tropicales (West Nile, la grippe, . . .). Les MEI concernent, de fait, l'ensemble de la planète.

Les zones de la surface du globe riches en biodiversité, y compris en termes d'agents pathogènes, se situent en zones tropicales. L'émergence des MEI est souvent un fait d'observation locale, dans le sanctuaire naturel de l'agent pathogène ou sur ses marges, en relation avec son réservoir ou son vecteur. Il en découle que les recherches nécessaires tant sur les maladies émergentes que sur l'émergence des maladies doivent être intégratives, avec une forte implication des pays du Sud. La thématique des MEI représente une opportunité autour de laquelle peut se construire un modèle de collaboration internationale. C'est par la constitution d'un réseau transdisciplinaire et multinational qu'une recherche pourra être créative et à la hauteur des enjeux.

Vu le nombre et l'importance des maladies zoonotiques impliquées, les MEI présentent aussi la caractéristique de relever de façon indissociable autant de la santé humaine que de la santé animale. Il en résulte qu'à l'interdisciplinarité et à la collaboration internationale s'ajoute l'indispensable nécessité d'un rapprochement des instituts traitant des questions de santé humaine et animale. Ces trois notions sont centrales dans la recherche sur les MEI. Mais c'est plus particulièrement sur la dimension internationale impliquant le Sud, que les auteurs de cette note souhaitent insister.

La recherche sur les MEI dans les pays du Sud

La recherche sur les maladies émergentes infectieuses n'est pas à ce jour à la hauteur des enjeux au Sud. Comment s'en étonner ? La recherche, bien qu'étant un moyen important du développement, représente une préoccupation à long terme, éloignée des urgences des pays du Sud que constituent la lutte contre la pauvreté et l'accession à la sécurité alimentaire. De plus, les pays du Sud ne sont pas homogènes, les contextes et les situations politiques sont divers et souvent peu propices à la mise en place d'une recherche de qualité.

Malgré ce constat, des recherches sont effectivement réalisées dans et avec les pays du Sud, prenant en compte l'état de l'environnement, et les implications qui en découlent sur l'état de santé des populations et des individus. L'IRD, le Cirad et le Réseau international des instituts Pasteur sont les trois principaux acteurs français qui, avec leurs partenaires du Sud et du Nord, consacrent une part importante de leurs ressources humaines et de leurs moyens matériels, pour œuvrer dans cette thématique. Dans le cadre du 6e PCRD, ces trois Instituts se sont récemment associés pour élaborer le Projet européen EDEN (Emerging Diseases in a Changing European Environment). Ce programme accepté en 2004 dans le cadre du 6e PCRD, associe une cinquantaine d'équipes de recherche européennes et africaines pour l'étude des risques de maladies émergentes ou réémergentes, principalement en Europe et dans le bassin méditerranéen, à la faveur de changements environnementaux.

Propositions

L'émergence de maladies nouvelles est un phénomène complexe et dynamique qui amène à s'intéresser aussi bien aux maladies elles-mêmes, qu'aux conditions de leur émergence et de la diffusion des agents infectieux responsables. Au cœur de ces émergences, on s'accorde à considérer le rôle majeur

joué par les changements, de tous ordres, sans doute sans précédent, qui interviennent dans les sociétés et leurs environnements. La croissance démographique, le vieillissement de la population, la concentration de sous-populations dans des niches *a priori* à risque, l'augmentation des voyages internationaux, le tourisme, l'urbanisation incontrôlée sont des changements récents des sociétés, en lien avec l'émergence des maladies. Les mécanismes qui sous-tendent l'émergence restent mal connus, mais il est établi qu'ils sont en relation avec des changements de pratiques et avec des modifications de l'environnement. Les besoins de recherche sont importants pour apprécier les impacts ou évaluer des options de gestion.

La question de l'émergence impose une approche interdisciplinaire, pluricentrique et comparative. Interdisciplinaire parce que les approches isolées, qu'elle soient épidémiologique, biologique, ou de sciences sociales ne sont pas à même de rendre compte du caractère toujours multifactoriel de l'émergence. Pluricentrique et comparative, parce que les niveaux de développement, les contextes naturels, sociaux et culturels, sont très différents, et que la comparaison des processus d'émergence est un moyen d'éclairer de façon originale ceux qui sont en cours, et de conduire, parfois, vers des solutions communes. Cette recherche couvre schématiquement trois domaines prioritaires relevant conjointement des sciences du vivant et des sciences sociales et humaines :

- la compréhension des déterminants, paramètres et mécanismes d'introduction, de maintien, de diffusion et d'évolution des agents infectieux à différentes échelles spatiales et temporelles et à différents niveaux d'organisation dans les écosystèmes ;
- les recherches finalisées à développer en amont des phénomènes d'émergence (épidémiosurveillance, détection d'événements rares ou inattendus, biotechnologies idoines) ;
- l'analyse des conséquences écologiques, sociales, politiques et économiques.

Remarque conclusive

Les maladies émergentes infectieuses posent des questions à l'échelle de la planète. Une réponse purement locale dans les pays du Nord, même si elle est la bienvenue dans le cadre d'un besoin de gestion de crise, ne saurait avoir un caractère exhaustif. La collaboration internationale et un fonctionnement en réseau constituent probablement la seule option organisationnelle cohérente des équipes de recherche et se place sinon en amont des crises, au moins en complément indispensable de leur gestion.

La France, avec ses traditions séculaires d'ouverture au Sud, garde une position privilégiée pour jouer un rôle proéminent. Les relations que nouent l'IRD, le Cirad, le Réseau international des instituts Pasteur et d'autres organismes de recherche comme l'Afssa, ou de surveillance comme l'InVS, dans la zone tropicale, y compris dans la France d'outre-mer, constituent des atouts à exploiter et à valoriser.

La mobilisation et le positionnement d'une part significative de la recherche française sur cette thématique, menée en partenariat avec d'autres recherches nationales ou internationales, mais surtout menées avec les acteurs de la recherche des pays tropicaux, devraient trouver dans les maladies émergentes infectieuses un champ d'activité dont bénéficieraient à la fois le développement des pays du Sud et nos régions du Nord.

PRÉSENTATION DU COMITÉ D'INITIATIVE SUR LES MALADIES ÉMERGENTES INFECTIEUSES

Vincent Robert, Bernadette Murgue* et Stéphane de La Rocque**

*Chargée de mission du Département sociétés et santé, IRD, Paris

**Chargé de mission, Cirad, Montpellier

Un comité, nommé comité d'initiative, a été créé en juin 2005. Il désigne une assemblée consultative composée de représentants nommés par leurs institutions respectives afin de stimuler une réflexion française sur le thème des maladies émergentes et de proposer à l'ANR la mise en place d'un programme spécifique en 2006. Il n'a cessé au cours du temps de s'enrichir de nouveaux membres, et rassemble aujourd'hui une large représentation des sciences du vivant et des sciences sociales et humaines. Il est ainsi composé d'une vingtaine de personnes issues de la recherche institutionnelle et universitaire, de l'industrie et d'ONG : Afssa, CEA, Cirad, CNRS, Ifremer, Inra, Inserm, Institut Pasteur, IRD, InVS, Service de Santé des Armées, Sanofi, Epicentre . . .

Tous les organismes contactés ont répondu favorablement et ont délégué un ou deux représentants. De même, tous les représentants des instituts ont manifesté leur soutien à cette initiative, et se sont déclarés intéressés pour accompagner l'évolution des travaux.

Une tâche essentielle du comité d'initiative a été de définir le périmètre du projet de programme à proposer à l'Agence nationale de la recherche :

- la limitation au domaine infectieux ;
- la prise en compte de la santé humaine, animale et des plantes ;
- l'équilibre entre les sciences du vivant et les sciences humaines et sociales ;
- la dimension internationale incluant la zone tropicale.

Un consensus a été dégagé. Il a été rendu visible sous la forme d'un document de format court, prenant en compte les recommandations des participants tout en préservant la cohérence du projet (voir ci-après des extraits de la fiche : « Les maladies émergentes infectieuses : maladies humaines, animales et végétales »). Ces caractéristiques ont également été présentées d'une autre façon, sous une forme synoptique qui décline les domaines pertinents (voir ci-après le tableau : « Recherches sur les maladies émergentes infectieuses »).

Le comité d'initiative reste mobilisé pour rédiger un programme détaillé visant à préciser les domaines qui relèveraient de ce thème, et ceux qui en seraient exclus. Le moment venu, il pourrait préfigurer un éventuel comité de pilotage d'un programme ANR. Quelle que soit la réponse de cette agence à la proposition du comité d'initiative, ce dernier pourrait mettre à profit les nombreux avis et contributions recueillis, alimentant une réflexion d'une grande richesse, pour jouer un rôle dans la nécessaire articulation entre les opérations de recherche et les organisations impliquées dans la surveillance des émergences de pathogènes. Par ailleurs, dans le domaine de la grippe aviaire abondamment alimenté par l'actualité, le comité pourrait trouver un vaste champ d'application et ainsi apporter sa réponse à l'importante demande sociale et aux évidents besoins de recherches, tant sur les aspects de médecine vétérinaire que sur les aspects zoonotiques avec éventualité de transmission interhumaine.

Les maladies émergentes infectieuses (maladies humaines, animales et végétales)

Contexte et enjeux

De nombreuses maladies transmissibles affectent encore lourdement **la santé de l'homme, des animaux et des plantes**. Aujourd'hui, des agents pathogènes totalement nouveaux émergent dans le monde, pendant que d'autres, identifiés

de longue date et considérés jusqu'alors comme maîtrisés, voient leur importance s'accroître. Les maladies liées à ces agents infectieux émergents peuvent avoir des conséquences majeures en termes de santé publique, de sécurité sanitaire, d'équilibre de filières agroalimentaires et d'échanges économiques. Elles influent déjà fortement sur les décisions politiques locales, nationales ou internationales, alors que les stratégies et les outils spécifiques adaptés à ces fléaux sont peu efficaces ou n'existent pas.

Ces maladies émergentes constituent un cadre nosologique particulier. Elles correspondent :

- soit au développement d'une maladie nouvelle, conséquence d'un agent pathogène nouveau, dans sa nature même, dans son mode de transmission, dans son expression et/ou son adaptation aux espèces hôtes ;
- soit à une maladie précédemment identifiée mais dont les manifestations sont nouvelles, associées à une augmentation brusque de l'incidence, de la gravité ou de l'aire géographique dans un pas de temps allant de quelques semaines/mois à une ou plusieurs décennies. Cette définition inclut donc la résurgence de maladies endémiques dans des populations plus sensibles ou moins surveillées et l'apparition de formes d'agents pathogènes résistants aux traitements.

Pour illustrer l'importance et l'actualité des maladies émergentes infectieuses (et sans insister sur la pandémie de sida qui a tué au cours de ces 25 dernières années plus de 25 millions de personnes), rappelons que :

- le Sras (syndrome respiratoire aigu sévère), avec 10 000 cas humains dont un peu moins de 1 000 décès, a eu un coût global estimé plus de 100 milliards de dollars pour l'économie mondiale ;
- l'éventualité d'une pandémie de grippe aviaire à transmission interhumaine interpelle les responsables du monde entier ;
- l'épidémie de la vache folle a entraîné 182 500 cas confirmés d'encéphalite spongiforme bovine au Royaume-Uni et l'embargo sur les produits d'origine bovine ;
- le virus de la panachure jaune du riz, la principale maladie qui affecte la riziculture irriguée en Afrique et à Madagascar, peut détruire la quasi-totalité d'une récolte.

L'**émergence** de maladies nouvelles est un phénomène complexe et dynamique qui amène à s'intéresser aussi bien aux maladies elles-mêmes qu'aux

conditions de leur émergence et de la diffusion des agents infectieux responsables. Au cœur de ces émergences, on s'accorde à considérer le rôle majeur joué par les changements, de tous ordres, sans doute sans précédent, qui interviennent dans les sociétés et leur environnement. Les mécanismes de ces phénomènes restent méconnus et les besoins de recherche sont importants pour apprécier les impacts ou évaluer des options de gestion.

Une particularité des maladies émergentes réside dans la difficulté d'appréciation des risques qui y sont associés. On constate parfois leur faible importance en santé humaine, vétérinaire ou agronomique et leur impact considérable sur l'**économie** mondiale et sur les mentalités et les peurs collectives. À l'inverse, la sous-estimation de la dangerosité des émergences constitue un facteur aggravant le danger. Cette spécificité inquiète les responsables intervenant dans le cadre de dispositifs légaux précis, contraints de se référer au principe de précaution (inscrit dans la Constitution française depuis mars 2005).

Objectifs

L'objectif du programme de recherche sur les maladies émergentes et les mécanismes impliqués dans l'émergence est de développer nos **connaissances scientifiques** en s'appuyant sur une recherche transdisciplinaire à la fois fondamentale et finalisée. Ce programme doit permettre à terme d'améliorer la surveillance et la lutte contre ces maladies, en intégrant les partenaires économiques et industriels impliqués dans le diagnostic, la production de médicaments et de vaccins, et la gestion des espèces hôtes et de leurs milieux.

C'est par la constitution de ce réseau transdisciplinaire qu'une recherche pourra être créative et à la hauteur des enjeux pour ces maladies planétaires impliquant évidemment les zones tropicales.

Justification d'un énoncé spécifique de recherche sur les maladies émergentes

La problématique des maladies émergentes infectieuses en santé humaine, animale et végétale est suffisamment vaste, originale et importante pour justifier une recherche spécifique. Cette recherche couvre schématiquement trois domaines prioritaires relevant conjointement des sciences du vivant et des sciences sociales et humaines :

– la **compréhension des mécanismes**, déterminants et paramètres d'introduction, de diffusion, d'évolution des agents infectieux à différentes

échelles spatiales et temporelles et à différents niveaux d'organisation dans les écosystèmes ;

– les **recherches finalisées** à développer en amont des phénomènes d'émergence (épidémiosurveillance, détection d'événements rares ou inattendus, biotechnologies idoines) ;

– l'**analyse des conséquences** écologiques, sociales, politiques et économiques.

De nombreuses équipes de recherche consacrent déjà une partie de leurs activités à l'étude des maladies émergentes infectieuses. L'annonce d'un financement pluri-annuel permettrait à la recherche française de se consacrer davantage à cette thématique et de s'afficher sur la scène internationale afin de bénéficier de crédits complémentaires, notamment au niveau européen et international.

Proposition d'un programme sur les maladies émergentes et délimitation des champs

Le programme porte sur les maladies émergentes telles que définies précédemment, (i) humaines, zoonotiques, animales ou végétales, (ii) dues à tout agent pathogène ou parasite : un prion, un virus, un procaryote, un eucaryote, (iii) sévissant dans les écosystèmes terrestres ou aquatiques.

Les domaines ci-après (liste non limitative) semblent pertinents :

1. **l'histoire** des maladies infectieuses, l'identification d'éléments récurrents au cours des émergences ;
2. la **description** des nouveaux agents pathogènes (diversité, phylogénie, variabilité génétique . . .) ;
3. les **mécanismes** moléculaires et physiopathologiques ;
4. la détection de **syndromes** rares, le dépistage précoce, les biais de recensement ;
5. l'**épidémiologie**, l'écologie des agents infectieux et leur expression phénotypique dans le contexte de changements globaux ou locaux et/ou d'écosystèmes particuliers, sans oublier les maladies nosocomiales ;
6. l'**écologie** des réservoirs d'agents pathogènes et des vecteurs éventuels, les modalités de circulation des agents pathogènes et le franchissement de la barrière d'espèce ;

7. les conditions et les mécanismes d'**émergence** et de **diffusion** des maladies dans leurs dimensions temporelles et spatiales, les pressions évolutives et leurs empreintes sur la génétique des populations de l'hôte, du réservoir, du vecteur et de l'agent causal ;
8. l'apparition des mécanismes de **résistance** aux médicaments anti-infectieux et traitements phytosanitaires ; les aspects culturels, sociaux et épidémiologiques de cette résistance, les **cibles** thérapeutiques ;
9. la **modélisation** de l'introduction et de la diffusion des agents émergents dans les populations et des **stratégies de prévention** et de lutte ;
10. les **moyens diagnostiques**, la veille microbiologique, les capacités d'intervention contre ces maladies incluant les vaccins et les stratégies de lutte intégrée ;
11. les aspects humains, **sociaux, économiques**, et de communication qui sous-tendent la compréhension, la perception et la gestion des maladies émergentes ;
12. la mise à disposition d'éléments scientifiques destinés aux organismes chargés d'aider les responsables politiques dans leur **communication et** leur **prise de décisions** en situation inhabituelle, les **politiques préventives**.

Recherches sur les maladies émergentes infectieuses

Définition du champ thématique

1. Aspects historiques, pathocénose, maladies disparues
2. Agents pathogènes
3. Identification de l'émergence : de l'origine du phénomène à l'épidémie
4. Définition des maladies émergentes : émergence, réémergence, émergence de pathogènes résistants, émergence vs. épidémie
5. Émergence chez l'homme, l'animal et le végétal
6. L'émergence, un phénomène planétaire (tropical/changement global/hot spots de biodiversité/Sud)

Histoire naturelle et caractérisation de l'émergence

1. Écosystèmes et changements globaux (climat, biodiversité, paysage, milieu très anthropisé. . .)
2. Dynamiques des populations, échelle spatiotemporelle
3. Modes de transmission
4. Franchissement de la barrière d'espèce
5. Physiopathologie et pathogenèse
6. Impacts des déterminants anthropiques, économiques, sociaux et culturels
7. Mutations et résistances
8. Dynamique des génomes

Risques et gestion des risques

1. Définition et perception du risque, disparités Nord-Sud
2. Facteurs de risque : échanges internationaux, mobilités, urbanisation. . .
3. Évaluation politique du risque
4. Le risque en termes de coût
5. Efficience des systèmes d'alerte et de l'accès aux soins
6. Poids et impact social, culturel et économique
7. La communication et l'attente sociétale

Recherche, prévention et contrôle

1. Analyse comparative : géographique/épidémiologique/clinique. . .
2. Études intégratives et transversales
3. Communauté d'espèces : homme/animal/végétal
4. Innovation des méthodes de détection, de diagnostic et de contrôle (vaccins et nouveaux médicaments. . .)
5. Épidémiosurveillance
6. Valorisation des banques de données
7. Modélisation : invasion biologique, épidémie, événements rares, signaux faibles. . .

8. Inventaire et identification des pathogènes émergents, paléomicrobiologie
9. Maladies orphelines et implication potentielle avec des pathogènes
10. Stratégies de contrôle

CONTRIBUTION DE L'INRA, DE L'INSERM ET DE L'INSTITUT PASTEUR

LA RECHERCHE SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

LA FRANCE ET L'EUROPE DANS LA COMPÉTITION : FORCES ET FAIBLESSES, DES PISTES POUR UN FINANCEMENT PERTINENT ET ADAPTÉ[1]

Philippe Kourilsky*, Christian Bréchot** et Marion Guillou***

*Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur Paris
**Directeur général de l'Inserm
***Présidente de l'Inra

Les maladies infectieuses sont responsables des désastres sanitaires majeurs dans le monde. Plus de 17 millions d'individus, dont 5 millions d'enfants, en meurent chaque année, essentiellement dans les pays en voie de développement. De surcroît, de nouvelles menaces sanitaires apparaissent aujourd'hui avec l'émergence, voire la réémergence de pathologies humaines et animales, le développement des zoonoses, le phénomène croissant de résistance des agents pathogènes aux traitements anti-infectieux, la recrudescence des maladies nosocomiales et la montée en puissance du bioterrorisme.

Malgré les progrès importants du siècle dernier dans la lutte contre les maladies infectieuses, les inquiétudes sanitaires actuelles imposent d'accélérer la recherche, source potentielle de progrès en termes de prévention, de dépistage et de traitements. Au-delà des efforts de la recherche, l'urgence sanitaire exige la mise en œuvre, — au niveau national voire européen et, dans certains cas, mondial —, d'une coordination efficace entre les acteurs concernés : acteurs de

[1] Article rédigé avec la collaboration de Brigitte Amiranoff, directrice de recherche Inserm et de Gilles Aumont, directeur de recherche Inra, et mis à jour par Bernard Charley, directeur scientifique Animal et produits animaux, Inra.

la recherche en santé, animale et humaine, acteurs de la surveillance et de la gestion du risque, acteurs du système de santé et décideurs politiques.

Un dispositif de recherche riche et complexe

Dans le champ de la recherche sur les maladies infectieuses humaines et vétérinaires, la France dispose d'atouts puissants — humains, scientifiques et technologiques — qui lui permettent de réaliser des recherches de pointe, dans les domaines fondamental, épidémiologique, thérapeutique et clinique. Des maladies infectieuses qui touchent les pays en voie de développement, aux maladies émergentes ou réémergentes, aux zoonoses, aux risques biologiques du bioterrorisme, le champ de la recherche est particulièrement étendu. Les progrès espérés dans la mise au point de traitements préventifs et de thérapeutiques innovantes pour l'homme et pour l'animal nécessitent aujourd'hui des évolutions dans la structure et dans le fonctionnement du dispositif de recherche.

En France, le dispositif national de recherche en sciences du vivant est particulièrement morcelé, aux plans institutionnel et géographique comme aux plans des thématiques et des disciplines. Le champ des maladies infectieuses, en particulier, ne concerne pas moins d'une dizaine d'institutions, tels l'Institut Pasteur à Paris et son Réseau international, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), l'institut Pasteur de Lille, l'Institut national de la recherche agronomique (Inra), le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), l'Institut de recherche pour le développement (IRD), le Commissariat à l'énergie atomique (CEA), les universités, et les structures hospitalières. Pour autant, ce dispositif important ne facilite pas toujours le rapprochement des acteurs de la recherche dans les domaines médical, animal et agronomique. Des efforts sont actuellement réalisés dans ce sens. Ainsi, dans le domaine infectieux, en particulier, l'Institut Pasteur et l'Inserm ont signé un accord de coopération. De plus, à l'initiative de l'Inserm, de l'Inra, du CNRS et du CEA, une évolution de la structuration du dispositif en sciences du vivant a été amorcée autour des grandes infrastructures de recherche. Enfin, l'Inra et le Cirad organisent leurs dispositifs en totale complémentarité. Ces évolutions se concrétisent aujourd'hui par la mise en œuvre d'un véritable réseau de plates-formes technologiques ; elles posent les principes d'une politique scientifique fondée sur la cohérence thématique et la synergie des acteurs.

La recherche en infectiologie humaine

L'Institut Pasteur et l'Inserm, avec le CNRS, l'institut Pasteur de Lille, l'Université et l'Hôpital, sont les principaux acteurs de la recherche sur les maladies

infectieuses humaines. Des recherches fondamentales aux recherches finalisées axées sur la prévention, le dépistage et la thérapeutique, ces organismes coopèrent étroitement. L'existence de nombreuses unités de recherche mixtes créées en partenariat en témoigne.

L'Institut Pasteur à Paris mobilise plus de 1 000 chercheurs et ingénieurs dans la recherche sur les maladies infectieuses, — à laquelle il consacre la moitié de son budget — et dans la recherche sur des disciplines connexes, telles la biologie structurale et l'immunologie. Les recherches couvrent les maladies émergentes et réémergentes ainsi que les maladies des pays en voie de développement — dont les maladies négligées. L'Institut Pasteur coopère étroitement avec ces pays grâce au Réseau international des instituts Pasteur. Au-delà de sa mission de recherche, l'Institut Pasteur est aussi un acteur important du dispositif français en matière de surveillance sanitaire, notamment grâce aux 22 centres nationaux de référence qu'il héberge et aux 8 centres collaborateurs OMS dont il est responsable, sans compter les actions de santé publique dans le Réseau international.

À l'Inserm, une quarantaine d'unités de recherche sont impliquées dans la recherche sur les maladies infectieuses, mobilisant plus de 400 chercheurs, ingénieurs et techniciens statutaires. Le budget consacré à ce domaine représente 11,6 % du budget de l'Inserm. Dans ce champ de recherche, comme dans d'autres, l'Inserm doit faire face à la dispersion géographique des laboratoires, au manque de médecins-chercheurs et au trop grand cloisonnement entre les scientifiques et les cliniciens. Dans le cadre de la politique mise en œuvre à l'Inserm au cours de ces dernières années, un certain nombre de mesures ont été adoptées pour répondre à ces situations.

Autre acteur important dans le domaine de la recherche en infectiologie, le CNRS développe des programmes dans cinq axes majeurs, la microbiologie fondamentale, les interactions hôtes-pathogènes, la microbiologie des écosystèmes et la microbiologie à visée thérapeutique, le bioterrorisme. Pas moins de 22 % du budget du département des Sciences de la vie du CNRS sont dédiés à ces recherches.

L'IRD, pour sa part, oriente ses recherches en santé vers l'étude des moyens prophylactiques et thérapeutiques pour les grandes endémies, qu'elles soient d'origine parasitaire, virale ou bactérienne. Les maladies émergentes font également partie des priorités de l'organisme.

Le CEA, enfin, consacre une partie de ses ressources aux recherches en sciences du vivant. Celles-ci s'étendent des études sur les prions, avec notamment la mise au point du test de diagnostic de la maladie de la vache folle, aux études sur les mécanismes de défense bactérienne.

Du fait de la multiplicité des acteurs engagés dans l'infectiologie humaine, ce domaine a fait l'objet de progrès considérables cette dernière décennie, grâce à l'avènement de la génomique, en particulier. Malgré cela, de nombreux efforts restent à faire dans des domaines majeurs comme l'épidémiologie, la recherche clinique et thérapeutique, et le transfert des technologies et des savoir-faire vers l'industrie. En outre, il est essentiel de veiller à ce que ne s'étiolent pas des domaines fragilisés ou sous-représentés comme la virologie et la mycologie.

La recherche thérapeutique, qui conduit à l'élaboration de nouveaux vaccins et de nouveaux médicaments anti-infectieux, nécessite de rapprocher des disciplines complémentaires, telles la biologie structurale, l'immunologie ou encore la chimie. Le secteur de la chimie thérapeutique, particulièrement prometteur, se fonde sur une véritable collaboration entre les biologistes et les chimistes. Il connaît aujourd'hui un nouvel essor, notamment du fait du développement de plates-formes de criblage moléculaire à haut ou moyen débit, et grâce au soutien des chimiothèques, à l'échelle nationale.

La recherche clinique, réalisée chez l'homme sain ou malade, est une étape incontournable — mais onéreuse — pour tester les vaccins et les méthodes diagnostiques et thérapeutiques innovantes. En France, les 31 centres d'investigation clinique créés conjointement par l'Inserm et par le ministère en charge de la Santé, permettent la réalisation d'essais précliniques et cliniques de phase 1 et 2, des études de pharmacovigilance et d'épidémiologie clinique. Ces centres ont vocation à se multiplier dans les prochaines années.

D'autres initiatives sont en cours actuellement pour impulser le développement de la recherche clinique et thérapeutique en France. Parmi elles, le financement, par l'Inserm et par ses partenaires, de programmes de recherches en vaccinologie, incluant notamment des approches innovantes d'immunomonitorage. Citons encore la création, par l'Inserm et sa société filiale Inserm Transfert, d'une fondation dédiée aux innovations thérapeutiques. À l'Institut Pasteur, un centre de recherche clinique a récemment été mis en place pour aider à la réalisation d'essais cliniques en vaccinologie, à l'image du Centre de vaccinologie Pasteur-Cochin (hôpital Cochin, à Paris) dédié aux essais vaccinaux, anti-VIH en particulier. Par ailleurs, des plates-formes d'immunologie clinique sont en cours de développement à l'Institut Pasteur à Paris et dans certains laboratoires du Réseau international des instituts Pasteur. En outre, un projet de plate-forme « santé publique » est à l'étude pour permettre l'identification rapide des agents pathogènes ; cette plate-forme devrait permettre aux centres nationaux de référence de bénéficier des technologies de pointe.

Dans l'ensemble des secteurs de la recherche biomédicale, la traduction des avancées des recherches fondamentales et finalisées en tests diagnostiques et

en méthodes thérapeutiques nécessite leur transfert vers les secteurs biotechnologique et pharmaceutique. En matière de diagnostic et de vaccins, l'Institut Pasteur entretient des relations avec de grands groupes industriels, dont certains sont d'anciennes filiales. Tous les organismes de recherche poursuivent leurs efforts pour se rapprocher davantage du monde industriel et en nourrir le tissu par des créations d'entreprises. L'Inserm, pour sa part, s'est doté d'un « Comité d'orientation stratégique et de suivi des essais cliniques ». Celui-ci a pour mission essentielle de soutenir des projets de recherche préclinique et clinique issus des recherches menées à l'Inserm — éventuellement dans un contexte européen — et d'interagir avec les partenaires financiers et institutionnels concernés.

La recherche en infectiologie animale

L'Inra est, en France, l'acteur principal de la recherche agronomique, environnementale et alimentaire. Des recherches en sciences du vivant aux études des couverts végétaux et du climat, l'Inra contribue à prévenir et à limiter les risques infectieux d'origines alimentaire et environnementale, pour l'animal et l'homme. Il contribue à maîtriser les maladies zoonotiques ayant des impacts majeurs en santé publique vétérinaire et humaine. Grâce à son expertise dans ces domaines, l'Inra participe à l'analyse du risque sanitaire et apporte un appui à la décision politique dans le domaine de la santé publique vétérinaire.

Dans le champ de l'infectiologie animale, pas moins de six cents chercheurs et enseignants sont mobilisés : chercheurs de l'Inra et d'autres institutions, tels l'Afssa, les écoles nationales vétérinaires, le CNRS, l'Institut Pasteur et les universités. Le dispositif de recherche en santé animale de l'Inra, qui inclut ses partenaires des unités de recherche mixtes, est le plus important en France. L'expertise reconnue de l'Inra dans la recherche en infectiologie, en immunologie et en microbiologie se traduit par l'acquisition d'importantes connaissances fondamentales et par des innovations dans de nombreux domaines, concernant notamment les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles ou les agents pathogènes zoonotiques (salmonelles, *E coli*. . .), pour n'en citer que quelques-uns.

Le dispositif de recherche en santé animale de l'Inra s'appuie sur un ensemble conséquent de ressources, en particulier sur la plate-forme d'infectiologie expérimentale pour animaux de rente, actuellement en développement à l'Inra de Tours. Celle-ci a vocation à acquérir une dimension européenne. Néanmoins, force est de reconnaître qu'aujourd'hui plusieurs facteurs contribuent à limiter l'optimisation de ce dispositif général. Ils concernent plus particulièrement la dispersion géographique et thématique des laboratoires et le trop faible développement de certaines disciplines, telles l'immunologie fonctionnelle et génétique des

animaux de rente, l'anatomie pathologique des espèces d'élevage, la parasitologie vétérinaire, l'entomologie médicale, ou encore l'épidémiologie. En outre, des espèces animales d'élevage, de compagnie ou de la faune sauvage sont aujourd'hui encore considérées comme « orphelines » en l'absence de recherches physiopathologiques et pharmacologiques. Enfin, la recherche publique française en pharmacologie vétérinaire reste peu développée, ce qui est d'autant plus préoccupant que l'industrie pharmaceutique européenne délaisse aujourd'hui ce secteur.

Une des conditions essentielles pour assurer le développement de la recherche en infectiologie animale repose sur le renforcement de la formation par la recherche des vétérinaires, et sur la capacité de les inciter à s'impliquer dans la recherche. D'ores et déjà, différentes mesures ont été prises dans ce sens, notamment avec la création d'unités de recherche Inra au sein des écoles nationales vétérinaires et leur renforcement par le recrutement de trente-deux chercheurs par l'Inra en 2001 et 2002. Enfin, l'intégration d'une formation à la recherche des vétérinaires dans le cursus des écoles nationales vétérinaires devrait aussi contribuer à cette évolution.

Une autre condition de l'essor de la recherche en infectiologie animale est le rapprochement de toutes les disciplines scientifiques — microbiologie, immunologie, biologie structurale et à haut débit, pharmacologie — et leur mise en synergie dans un dispositif coordonné et reconnu au niveau européen. Enfin, la volonté publique de renforcer la sécurité sanitaire, pour faire face à l'accroissement des menaces infectieuses animales et des zoonoses, exige aujourd'hui plus que jamais d'accroître la coordination entre les acteurs de la recherche, les agences de santé, telle l'Afssa, et les décideurs politiques. De fait, une convention-cadre a été signée entre l'Inra et l'Institut Pasteur, et l'Inra a apposé son label à des unités de recherche de l'Institut Pasteur.

Au niveau européen, par ailleurs, le rapprochement des laboratoires compétents dans le domaine des maladies émergentes est une priorité majeure pour mieux couvrir le spectre, particulièrement étendu, de cet important champ de recherches.

Des financements et des engagements nationaux

Depuis quelques années, les pouvoirs publics français font de la lutte contre les maladies infectieuses une de leurs priorités. L'effort financier consenti par l'État dans ce domaine est important. Il permet aux différents organismes de développer des recherches dans le cadre de leurs missions spécifiques et de financer des projets à vocation plus fondamentale. En outre, au cours des dernières années, un certain nombre d'initiatives ont été lancées pour répondre

aux nouveaux défis. Citons, en particulier, la création de l'Agence nationale de recherche sur le sida, dès 1992, — qui, depuis, a élargi ses financements aux recherches sur les hépatites B et C —, la création d'un groupement d'intérêt scientifique sur les prions. Plus récemment, la France, sous l'impulsion de la Fondation Mérieux, a mis en place le premier laboratoire de haute sécurité P4 en Europe. Cette structure, installée à Lyon, est placée sous la direction scientifique de l'Inserm. C'est un lieu de coopérations étroites entre les organismes de recherche impliqués, dont l'Institut Pasteur, en particulier. Elle a vocation à devenir un véritable centre de recherche européen.

Par ailleurs, plusieurs appels d'offres nationaux ont été lancés, notamment par l'Agence nationale de la recherche (ANR) en 2005 (« Maladies infectieuses et immunologie » ; « Santé-environnement Santé-travail ») pour soutenir des recherches en microbiologie, sur les maladies qui touchent les pays en voie de développement et sur la lutte contre les agents infectieux du bioterrorisme. L'Inserm, l'Institut Pasteur, l'Inra, le CNRS et l'Université se mobilisent activement dans ce domaine, en collaboration avec le service de Santé des Armées.

Un certain nombre de mesures pourraient être envisagées pour contribuer à l'évolution du dispositif français de recherche sur les maladies infectieuses. Elles concernent notamment l'identification des champs de recherches propres à chacun des partenaires impliqués en infectiologie et les financements afférents. D'autre part, les appels d'offres nationaux devraient inciter à la mise en synergie des forces vives impliquées dans la recherche chez l'homme et l'animal, en recherche cognitive ou finalisée, et dans des champs disciplinaires différents. L'augmentation de la durée couverte par ces appels d'offres et la diminution du nombre de guichets par la création de l'ANR, — en contrepartie de financements importants —, permettront d'accroître leur portée structurante au plan des coopérations inter-organismes. Une plus grande souplesse dans l'utilisation des crédits permettrait également de financer les équipements lourds de sécurité (besoin accru de dispositifs nationaux partagés respectant les règles de confinement pour la manipulation des agents pathogènes) et de recruter des scientifiques sur des contrats. En outre, les appels d'offres devront concerner des recherches finalisées et des recherches fondamentales en microbiologie, en immunologie et en épidémiologie, dans les domaines médical, animal, végétal et agro-industriel ainsi que des projets intégrés (écosystèmes pathogènes/vecteurs/organismes cibles).

Pour une recherche européenne

Au plan européen, grâce au 6e PCRD, l'opportunité existe aujourd'hui d'organiser des recherches dans le cadre de réseaux ou de projets à l'échelle de

l'Union européenne. Force est de constater que peu de thématiques transversales aux mondes médical et vétérinaire sont affichées dans le programme-cadre. Dans le champ de l'infectiologie humaine, l'Institut Pasteur est impliqué dans dix-huit projets européens ; il est coordonnateur de cinq d'entre eux, dont un « réseau d'excellence » sur le paludisme. L'Inserm, pour sa part, coordonne trois projets, dont un réseau d'excellence consacré à l'étude des résistances aux médicaments antiviraux, un projet dédié à l'étude des résistances aux agents antibactériens et un projet dédié aux nouvelles approches thérapeutiques. L'Inserm est également partenaire de plusieurs projets européens. Sur l'ensemble de ces projets, un certain nombre associe l'Institut Pasteur et l'Inserm.

Ainsi, les thématiques du 6e programme-cadre apparaissent plutôt orientées sur la sécurité alimentaire et sur des typologies pathologiques humaines très spécifiques, au détriment de la recherche en santé animale. Pour autant, l'implication de l'Inra dans les programmes européens est réelle, même si elle reste insuffisante. Ainsi, dans le champ des maladies infectieuses, l'Inra participe à six projets financés dans le cadre du 6e PCRD. Il est coordonnateur de l'un de ces projets. L'Afssa et le Cirad, quant à eux, sont chacun coordonnateurs d'un projet. Cette situation témoigne à l'évidence de la dispersion institutionnelle française dans ce domaine de recherche en santé animale, peu de coordination existant entre ces programmes.

Autre outil important inscrit dans le 6e PCRD, l'EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership), est un programme de partenariat à long terme entre l'Europe et les pays en développement. Quatorze pays de l'Union européenne et la Norvège y sont engagés, dont la France qui est activement représentée par l'ANRS, l'Inserm, l'Institut Pasteur et l'IRD. L'objectif de ce programme est d'accroître l'efficacité des investissements européens dans les essais cliniques dans les pays en voie de développement, essais concernant, en particulier le sida, le paludisme et la tuberculose. Il serait souhaitable que le prochain PCRD inscrive de nouvelles actions dans la continuité de ce programme dédié aux essais cliniques sur les maladies infectieuses liées à la pauvreté. Parmi ces actions, le soutien à des recherches transdisciplinaires, fondamentales et thérapeutiques, à l'échelle européenne, semble une priorité majeure. Au-delà, le 7e PCRD pourrait contribuer à renforcer la visibilité de la discipline auprès des futurs chercheurs et médecins de l'Union européenne, notamment par la promotion de l'enseignement sur les maladies infectieuses.

À côté des programmes européens s'ajoutent des actions spécifiques des organismes de recherche, citons, notamment, la création, par l'Inserm, de laboratoires européens, le premier ayant été ouvert à Heidelberg en 1993. Par ailleurs, 8 des 23 instituts Pasteur du Réseau international des instituts Pasteur sont situés en Europe (France, Belgique, Italie, Grèce, Roumanie, Bulgarie, Russie) et ont entrepris de constituer un sous-ensemble régional particulier.

Conclusions

Le financement par l'État français des recherches sur les maladies infectieuses manquait de visibilité, notamment du fait de la multiplicité des acteurs qui s'y consacrent et de leurs statuts : agence, instituts privés subventionnés en partie par l'État, EPST, universités… Ce manque de visibilité sur les moyens engagés peut constituer un obstacle majeur à la mise en œuvre d'une politique de pilotage national des actions. Néanmoins, le financement de programmes nationaux de soutien, notamment récemment par l'ANR, a d'ores et déjà permis de renforcer les ponts entre les disciplines et les organismes, et de développer des réflexions interorganismes sur des thématiques de pointe. Rendre pérenne cette politique de financement conduira, à l'évidence, à l'essor du domaine de l'infectiologie, en France.

Au-delà de moyens budgétaires supplémentaires qu'imposent les réalités épidémiologiques et qui supposent, en particulier, une recherche clinique de qualité, c'est aussi dans la structuration des tissus de la recherche et de l'enseignement supérieur qu'il convient de rechercher des voies pour optimiser le dispositif national actuel. Le projet de loi d'orientation et de programmation de la recherche, présenté au Parlement par le gouvernement, en 2005, représente aujourd'hui une opportunité unique de donner un nouvel élan à la recherche française, dans tous les domaines scientifiques y compris celui des maladies infectieuses.

L'Europe est plus que jamais une dimension essentielle des politiques de recherche, car seule la mobilisation, à son échelle, des efforts de recherche et des moyens permettra de faire face au défi majeur de santé de ce XXI^{e} siècle que représentent les maladies infectieuses. À l'heure de l'élaboration du 7^{e} PCRD, la France doit être force de propositions pour faire évoluer la structuration des appels d'offres et, en particulier, limiter les dualités recherche fondamentale/recherche appliquée et humain/animal. L'objectif est aussi de simplifier les procédures administratives et le saupoudrage de moyens observés dans le 6^{e} PCRD. Le domaine des maladies infectieuses est l'un de ceux où la France peut jouer le rôle moteur auquel elle peut prétendre dans le développement de l'Espace européen de la recherche. À condition, bien évidemment, qu'elle s'en donne ou qu'on lui en donne les moyens.

Présentation à l'Académie des sciences

par Bernard Malissen

Membre de l'Académie des sciences

Au milieu du XXe siècle, et suite à la généralisation des mesures d'hygiène et à l'utilisation d'antibiotiques et de vaccins, il a semblé que la plupart des maladies infectieuses pouvaient être maîtrisées, voire éradiquées. Cependant, le sida, la tuberculose, le paludisme, la rougeole, les maladies respiratoires aiguës bactériennes et virales, et les maladies diarrhéiques sont aujourd'hui encore responsables de plus de 40 % des décès survenant dans les pays en voie de développement. En France, l'impact sanitaire le plus important en termes de mortalité et de morbidité est représenté par la grippe et les pneumopathies. Les exemples récents du Sras, de la grippe aviaire, ou du virus Nipah de la chauve-souris illustrent également l'importance du franchissement des barrières d'espèces dans l'émergence et la transmission d'infections animales vers l'homme, et démontrent toute l'actualité des maladies infectieuses. Cette actualité n'est pas seulement l'effet d'une amplification médiatique, et leur éradication est maintenant considérée comme utopique. Le rapport intitulé « *La maîtrise des maladies infectieuses : un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique* » a été coordonné par Gérard Orth et Philippe Sansonetti. Il est composé de dix chapitres qui font un remarquable point sur le défi global que représentent les maladies infectieuses tant pour les pays industrialisés que pour les pays en voie de développement. Je voudrais brièvement présenter les grandes lignes de ce rapport.

« Il y aura toujours des maladies infectieuses »

Dans un chapitre intitulé « Pourquoi il y aura toujours des maladies infectieuses », Claude Combes explique la nature dynamique de notre relation avec les pathogènes. Ainsi, l'évolution engendre sans cesse de nouvelles adaptations pour répondre aux adaptations des espèces concurrentes. Les espèces qui s'adaptent, modifient à leur tour la qualité de l'adaptation des autres. Les agents des maladies infectieuses possèdent plusieurs armes qui leur sont propres. L'une d'elles, particulièrement redoutable, est leur temps de génération très court, d'où découle une production de gènes mutés infiniment plus élevée que celle des hôtes. De plus, leur taux de mutation peut s'élever occasionnellement du fait de l'apparition d'allèles mutateurs capables d'augmenter la fréquence des mutations. Aux avantages de la succession rapide des générations, s'ajoute également le fait que les bactéries peuvent également acquérir des lots de gènes qui amplifient leur virulence. Ces gènes sont regroupés en des zones particulières du génome bactérien, ou au niveau de plasmides appelés îlots de pathogénicité. La mobilité des îlots de pathogénicité peut les faire disparaître et réapparaître, expliquant probablement l'existence de processus cycliques responsables du mode épidémique de nombreuses maladies infectieuses.

Vu par le généticien, le résultat de la lutte contre les maladies infectieuses au travers des ressources vaccinales et thérapeutiques est d'augmenter

artificiellement le nombre d'hôtes résistants dans la population. Tout se passant en fait comme si une personne traitée par un vaccin ou un antibiotique était un mutant porteur d'un gène de résistance. Lorsqu'un certain taux de résistants est atteint dans une population, les modèles mathématiques précisent que la transmission du pathogène est ralentie puis s'interrompt. Cependant cette résistance n'est pas héritable d'une génération à l'autre et le traitement est à recommencer à chaque génération.

Par ailleurs, toute lutte efficace contre les microbes libère des niches par dépression de la compétition. Ceci conduit à se demander si le recul de certains pathogènes n'ouvre pas des boulevards à l'évolution d'autres espèces. Ainsi, après l'éradication de la variole, l'arrêt de la vaccination a favorisé la transmission à l'homme du virus de la variole du singe. Celui-ci a déjà infecté des sujets non vaccinés en Afrique et a pénétré aux États-Unis par le biais de rongeurs importés illégalement et adoptés comme animaux de compagnie.

La nécessité d'approches globales et transnationales

Les premiers chapitres du rapport illustrent la nécessité de coordonner les recherches et les actions de santé publique afin de répondre au défi des maladies infectieuses. Le syndrome respiratoire aigu sévère (Sras) constitue un excellent exemple d'une pathologie infectieuse se diffusant de manière rapide du fait de l'explosion des voyages intercontinentaux. Son contrôle, obtenu en cinq mois, montre l'importance d'agir collectivement au travers d'approches transdisciplinaires permettant non seulement d'intégrer plusieurs champs de recherche (chimie, génétique, microbiologie, immunologie. . .), mais également d'articuler ces données aux obstacles « sociologiques » que peuvent constituer parfois les conditions économiques ou des volontés nationales et internationales insuffisantes.

Les relations existant entre le monde politique et l'état de santé d'une population peuvent être illustrées par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Ainsi, l'épidémie de VIH n'aurait pas existé à Haïti, si ce pays ne s'était pas trouvé pris, à l'inverse de Cuba, dans un immense réseau de relations tant économiques que sexuelles avec les États-Unis. Un chapitre sur les limites socio-anthropologiques des stratégies de prévention et de contrôle des risques infectieux souligne que les règles familiales ainsi que les normes religieuses déterminent les conduites sanitaires et constituent les soubassements du risque infectieux.

Veille sanitaire et maladies infectieuses

L'importance d'une veille sanitaire résultant en un recueil continu des données est clairement validée par le fait que c'est la surconsommation de pentamisine

qui a conduit, en 1981, à la découverte du sida. Les modèles épidémiques contagieux par voie respiratoire (grippe, grippe aviaire, tuberculose, Sras. . .) illustrent également l'importance de l'action concertée des réseaux de surveillance, des professionnels de santé, des chercheurs et des pouvoirs publics à l'échelon international. L'organisation de cette veille sanitaire, incluant les échanges rapides d'informations face à des risques émergents, ne peut se concevoir désormais qu'à l'échelon international. Le modèle de référence reste celui du CDC d'Atlanta aux États-Unis. Au niveau européen, une agence de coordination de la sécurité sanitaire européenne (ECDC) a été mise en place à Stockholm depuis 2005. Ses objectifs sont le développement de réseaux de surveillance des maladies infectieuses et l'amélioration de la qualité et de la cohérence de ces systèmes de surveillance et d'alerte dans les 25 États-membres de l'Union européenne. Plusieurs chapitres du rapport soulignent l'importance à soutenir la montée en puissance de cette agence. L'importance de la qualité et de la rapidité du diagnostic microbiologique sont également soulignées, ce qui implique des efforts de recherche fondamentale afin de mettre au point de nouvelles méthodes de culture, en particulier pour les micro-organismes à croissance lente. Au niveau français, le rapport souligne l'existence d'une faiblesse des systèmes d'informations en médecine praticienne et libérale, faiblesse traduisant probablement une formation insuffisante à l'épidémiologie parmi les professionnels de la santé.

Continuité entre médecine vétérinaire et médecine humaine

Un chapitre montre également l'importance économique et médicale des maladies infectieuses et parasitaires des animaux. En effet, une frontière de plus en plus poreuse existe entre maladies animales et maladies humaines. L'émergence d'une pathologie nouvelle chez l'homme à partir d'une source animale relève de deux processus principaux qui consistent d'une part en la modification génétique du pathogène par mutation ou par réassortiment, favorisée par la cohabitation chez le même individu animal ou humain de deux souches microbiennes, et d'autre part en l'évolution des aires de distribution des vecteurs et des réservoirs.

Dans ce même ordre d'idée, le rapport souligne à plusieurs reprises l'importance des bouleversements sociaux, économiques et écologiques qui ont accompagné l'évolution récente de nos sociétés et le rôle important qu'ils jouent parfois dans le franchissement de barrières d'espèce. Les processus de déforestation et de relocalisation de populations en quête d'espace vital et de revenus à court terme qui s'observent en Afrique, en Amérique latine et en Asie, devraient favoriser la survenue de nouveaux événements d'émergence. En Europe,

l'intensification de l'élevage du bétail et des volailles a été blâmée et rendue systématiquement responsable de l'apparition de nouvelles pathologies (encéphalite spongiforme bovine ou ESB) ou de la réapparition de maladies éradiquées (fièvre aphteuse). Cependant, bien que la concentration des animaux constitue un facteur de diffusion des bactéries et des virus lorsqu'ils sont introduits, c'est à l'inverse le retour aux méthodes plus traditionnelles comme l'élevage de plein air qui constitue le plus grand risque de contamination à partir de la faune sauvage pour certaines pathologies comme l'influenza aviaire ou la brucellose porcine.

L'étude de la susceptibilité génétique d'une espèce à l'infection par un virus reste encore très mal connue et doit être fortement encouragée. La restriction d'hôte est un phénomène qui englobe la voie de pénétration (respiratoire, cutanée, parentérale, sexuelle, sanguine), le tropisme viral, et la capacité « d'invention » de l'organisme (échappement à la défense immune et propagation par la voie sanguine, lymphatique, cellulaire). Il est également souligné que, dans le cas des pays industrialisés, un vieillissement de la population entraîne aussi un état de plus grande fragilité aux infections. Dorénavant, une veille sanitaire effective dans le domaine des maladies infectieuses humaines nécessite de conforter le Réseau national d'épidémiosurveillance vétérinaire et d'intégrer les systèmes de surveillance en médecine vétérinaire et humaine.

Nécessité d'une communication « grand public » claire et non alarmiste

Un chapitre sur la perception et la gestion du risque souligne qu'une démarche intégrée vis-à-vis de l'émergence ou de la réémergence de risques infectieux doit également inclure la sensibilisation de la population toute entière aux risques infectieux. Ceci peut se faire au travers d'enseignements non alarmistes, et d'actions de vulgarisation des travaux de recherche. Il est ainsi recommandé d'ouvrir des centres de communication de renseignements scientifiques et médicaux. La diffusion de telles informations appropriées prend une importance particulière dans le cas des vaccinations. Ainsi, il est frustrant de noter que les principaux réservoirs européens de rougeole se situent en Suisse, en Italie, en Allemagne et en France. . .

Le sida

Un chapitre résume les succès et les échecs dans le contrôle de l'épidémie de sida. La recherche sur le vaccin préventif anti-VIH se heurte toujours à des défis considérables avant tout d'ordre scientifique. Ces recherches exigeraient une

mise en commun des efforts dans une véritable entreprise globale sur le modèle de ce qu'avait été le regroupement des chercheurs autour de la caractérisation du génome humain dans les années 1990. Dans l'état actuel des connaissances, il semble qu'un vaccin qui ne protègerait pas de l'affection mais en atténuerait le cours évolutif soit mis au point dans un premier temps. Il s'agirait d'un nouveau concept vaccinal, le vaccin se plaçant dès lors comme l'une des interventions possibles dans l'arsenal des interventions de prévention plutôt que comme un instrument de prévention et d'éradication à terme de la maladie.

Infections nosocomiales, maladies infectieuses et bioterrorisme

Plusieurs chapitres abordent également les maladies infectieuses résultant d'activités humaines (infections nosocomiales acquises en milieu hospitalier, maladies infectieuses d'origine alimentaire, et maladies infectieuses véhiculées par le bioterrorisme). Des prophylaxies passives et thérapeutiques à l'aide d'anticorps humains ou humanisés pourraient constituer des voies prometteuses permettant de faire face à de tels risques. Bien que la prise unique de médicaments par voie dermique, aérosol, ou orale reste à privilégier, une approche recourant à l'administration d'anticorps humains ou humanisés neutralisants ne doit pas être négligée du fait de son action immédiate, et ce même si elle est limitée dans le temps. En effet, les anticorps restent l'option thérapeutique la plus raisonnable face aux toxines car il n'existe à l'heure actuelle pas d'antidote spécifique vis-à-vis de celle du botulisme, du charbon ou de la ricine.

L'impact des « programmes incitatifs » : l'exemple des maladies à prions

Les maladies à prions sont abordées dans plusieurs chapitres. Leur exemple permet en particulier de mesurer de manière rétrospective l'impact des programmes incitatifs mis en place afin encourager le développement de thématiques centrées sur ces maladies dans de nombreuses équipes qui ne travaillaient pas auparavant sur ce sujet. La France a ainsi favorisé la diversité plutôt que la concentration des financements sur un petit nombre d'équipes comme cela semble avoir été le cas en Angleterre ou en Allemagne. Cette politique peut être payante si les nouveaux groupes s'investissent pleinement et à long terme dans une thématique nouvelle pour eux. En effet, il faut plusieurs années pour acquérir le savoir et des outils nouveaux, et établir des collaborations fructueuses avec d'autres équipes. Cependant compte tenu de la nature éphémère de ces actions incitatives, il semble donc qu'il aurait été beaucoup plus productif de favoriser les collaborations transnationales entre groupes établis, et ce dans la

mesure où les travaux de pointe dans le domaine des prions nécessitent bien souvent des approches multidisciplinaires (biochimie, biophysique, biologie cellulaire. . .), ainsi que la mise au point de modèles qui nécessitent de travailler dans des laboratoires et animaleries protégées.

Un regard sans complaisance montre également qu'un tel programme incitatif s'est mis en place au détriment d'autres thématiques. Un exemple particulièrement édifiant est mentionné dans l'un des chapitres : ainsi la création du GIS Prion, pour répondre à l'épidémie d'encéphalite spongiforme bovine, a conduit l'Inra à fermer l'un de ses laboratoires qui était le seul en France à travailler sur les *coronavirus*. Quelques années plus tard, l'épidémie de Sras a fait déplorer que le pays n'ait pas de compétences dans le domaine ! Les priorités données à une recherche très sectorisée peuvent donc avoir des effets pervers en particulier lorsqu'elles sont éphémères. Ceci souligne la nécessité d'une recherche virologique diversifiée et de qualité.

Après avoir fait un point sur la situation actuelle, les deux derniers chapitres du rapport analysent les réponses médico-scientifiques à apporter au défi que présentent les maladies infectieuses. Face aux défis incessants que constituent les maladies infectieuses, ces derniers chapitres illustrent bien le fait que seule la recherche fondamentale peut permettre d'acquérir un socle de connaissances permettant de se préparer à des événements d'émergence ou de réémergence de maladies infectieuses.

Les recherches sur les maladies infectieuses : un magnifique exemple de biologie intégrative

Les recherches sur les maladies infectieuses constituent un remarquable exemple de biologie intégrative dans la mesure où elles nécessitent de couvrir un domaine immense qui va des interactions moléculaires au sein de la cellule infectée *in vivo*, à l'écologie virale en passant par les interactions avec le système immunitaire. La plasticité des virus à ARN, dont le virus grippal représente un remarquable paradigme, souligne également que la compréhension des mécanismes moléculaires de diversification des microbes est l'un des éléments majeurs de l'anticipation de l'émergence. Il est par ailleurs extrêmement important de comprendre les mécanismes permettant l'établissement « toléré » de flore commensale au sein d'écosystèmes aussi surveillés que la peau, la cavité nasopharyngée, et le tube digestif.

La compréhension des aspects les plus fondamentaux des infections parasitaires (virulence, persistance, transmission) doit également intégrer les regards

complémentaires de biologistes moléculaires, biologistes cellulaires et immunologistes ainsi que de cliniciens, zoologistes, et vétérinaires. La recherche en entomologie médicale et vétérinaire en France, comme ailleurs dans le monde, a subi ces vingt dernières années une baisse d'activité. Ainsi très peu de chercheurs français se consacrent encore à l'étude à temps plein de la systématique des insectes d'intérêt médical, alors que l'on découvre que la taxonomie même des groupes d'insectes *a priori* les plus connus est à réviser. L'entomologie est une composante importante de l'éco-épidémiologie qui étudie les relations entre les vecteurs, les agents pathogènes et les hôtes vertébrés. Une notion capitale est apparue dans les dernières années : un vecteur n'est pas un simple transporteur d'agents pathogènes. Comme montré dans le cas du paludisme et de l'anophèle, ce dernier développe une immunité vis-à-vis du pathogène qu'il héberge.

Immunité anti-infectieuse innée et adaptative

Un chapitre est consacré à l'immunité anti-infectieuse innée et adaptative. Des travaux fondamentaux menés il y a de cela une dizaine d'années chez la drosophile et la souris, ont conduit à la « redécouverte » de l'immunité innée. La caractérisation moléculaire et structurale des récepteurs de la famille *Toll-like* a montré que cette famille de récepteurs est capable de reconnaître un large spectre de composés adjuvants de l'immunité, ouvrant ainsi de remarquables perspectives dans le domaine des vaccinations.

Dans le domaine de l'immunité anti-infectieuse, il faudrait tout particulièrement encourager la génération de souris présentant des défauts ou des modifications spécifiques dans les principaux gènes impliqués dans les fonctions du système immunitaire et leur exploitation pour l'évaluation de réponses anti-infectieuses.

Pour répondre à cet objectif, il est suggéré :

1. de faciliter l'archivage et la diffusion de modèles de souris *knock-out/knock-in* d'ores et déjà disponibles, par exemple par l'amélioration de la gestion au niveau national de ces lignées, et le financement de leur maintien dans les structures agréées (de type CDTA d'Orléans). Afin de répondre aux normes sanitaires et aux barrières sanitaires en place dans de nombreuses animaleries, ces échanges devraient absolument s'effectuer sous forme non respirante (embryons et sperme congelés) ;

2. d'encourager sur un ou deux sites la production à large échelle de nouveaux modèles souris notamment par des approches haut-débit de recombinaison homologue. Dans le cas de l'immunologie et des maladies

infectieuses, et afin de neutraliser les variations dues à des gènes modificateurs, ces modèles souris devraient dériver de lignées ES d'origine C57Bl/6 et être de statut sanitaire standardisé (SPF ou SOPF) ;

3. d'encourager des approches de génétiques « classiques » visant à générer de nouveaux phénotypes par mutagenèse chimique (ENU).

Par ailleurs, la valorisation de nouveaux modèles animaux pertinents en immunologie infectieuse ne pourra être pleinement réalisée qu'à condition de les associer à des plates-formes d'évaluation physiologiques ambitieuses. Ces plates-formes devraient permettre le criblage concomitant de très nombreux paramètres immunologiques sur un grand nombre de lignées en situation saine, ou confrontées à divers pathogènes et ce sous forme standardisée et intégrée aux efforts européens en cours au travers de réseaux d'excellence tels que Eumorphia ou Mugen. La structuration de quelques plates-formes nationales « d'immunomonitorage » des réponses anti-infectieuses devrait être encouragée, sur la base de critères d'évaluation constitués par la processivité, l'exhaustivité des techniques d'immunomonitorage, l'ouverture à la communauté scientifique, et la qualité des équipes scientifiques auxquelles elles seraient adossées.

Infections et cancers

Les cancers potentiellement associés à une infection virale ou bactérienne représentent près de 10 % des nouveaux cas observés en France. Un chapitre décrit ainsi comment les réponses anti-infectieuses peuvent entraîner des cancers. Les mécanismes conduisant de l'infection au cancer semblent résulter de la production d'espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote par les neutrophiles et les macrophages activés impliqués dans les réponses inflammatoires. Par les dommages tissulaires qu'elles induisent, ces inflammations locales entraînent une régénération chronique et une potentialisation des effets génotoxiques. Des approches vaccinales ont été développées pour la prévention de cancers associés à des infections. Il est ainsi très encourageant de voir les résultats préliminaires obtenus avec des candidats vaccins contre le virus du papillome (HPV). Ceux-ci semblent en effet exceptionnellement efficaces dans la prévention des stades initiaux du cancer du col utérin.

De manière paradoxale, les infections peuvent avoir un effet protecteur dans le cas des pathologies allergiques. Plusieurs ordres d'arguments laissent penser que l'accroissement des maladies allergiques est secondaire à l'amélioration des conditions d'hygiène qui réduisent la charge infectieuse environnante, telle que celle quotidiennement apportée par l'eau de boisson ou les aliments mal conservés. Ces modifications de la charge infectieuse pourraient favoriser l'émergence

de réponses immunitaires favorisant les lymphocytes T $CD4^+$ se différenciant dans la voie dite Th2. Deux chapitres décrivent également la nécessité de développer de nouvelles approches vaccinales adaptées à l'âge des sujets à vacciner, et de nouveaux antibiotiques.

L'enseignement

Le dernier chapitre du rapport analyse comment s'effectue l'enseignement des maladies infectieuses et de l'immunologie aux étudiants en médecine (humaine et vétérinaire) et en master. De nouveau, il est souligné l'importance de développer un concept global d'enseignement des maladies infectieuses, articulant les enseignements de la microbiologie, de l'immunologie, et de la génétique. Des collaborations doivent également se développer entre enseignants de médecine humaine et vétérinaire. Il est également suggéré d'intégrer l'ensemble de ces enseignements au niveau de l'espace européen et de mettre en place une École supérieure d'infectiologie.

Conclusions

En conclusion, et face aux défis incessants que constituent les maladies infectieuses, ce rapport illustre le fait que seules des recherches fondamentales et multidisciplinaires (biologie, zoologie, sciences humaines et économiques) peuvent permettre d'acquérir un socle de connaissances permettant de se préparer à des événements d'émergence ou de réémergence de maladies infectieuses. Ce rapport aboutit à un ensemble de recommandations extrêmement spécifiques dont la mise en application devrait permettre de relever le défi que posent les maladies infectieuses. Je terminerai en disant que nous sommes en présence d'un document remarquable, que je recommande chaleureusement à notre compagnie pour publication.

INTERVENTION DE MAURICE TUBIANA

Membre de l'Académie des sciences

Les maladies nosocomiales

En complément à l'excellent chapitre 8.1 de MM. Jérôme Étienne, Laurent Gutman et Vincent Jarlier, je voudrais ajouter quelques réflexions que me suggèrent soixante ans de présence, à des titres divers, dans les hôpitaux parisiens.

Jusqu'au début des années 1970, les maladies infectieuses contractées au cours d'une hospitalisation ne préoccupaient pas les médecins hospitaliers, mais, depuis cette date, elles sont devenues un problème majeur. Les autorités hospitalières ont trop longtemps sous-estimé leur importance et, même aujourd'hui, n'y consacrent que des moyens insuffisants. Or, depuis que les risques liés aux accidents d'anesthésie ont beaucoup régressé, ces maladies constituent vraisemblablement l'un des problèmes les plus graves des établissements hospitaliers publics et privés. Sur le plan éthique, il est choquant que des patients entrés dans un hôpital pour une affection relativement bénigne (fracture osseuse par exemple) y contractent une infection sérieuse et parfois mortelle, ce qui est d'autant plus inacceptable que l'expérience des pays étrangers montre qu'on peut considérablement réduire leur fréquence.

La Fédération européenne des Académies de médecine, sous l'impulsion des collègues britanniques, a fait de la lutte contre les maladies nosocomiales un de ses objectifs majeurs (à côté de la lutte contre le tabac et l'obésité), suivant en cela la politique adoptée par de nombreux pays européens. On estime que, dans l'Union européenne, les infections nosocomiales, dans les établissements publics et privés, chaque année, atteignent environ 3 millions de malades, causent 50 000 décès et entraînent un coût d'environ 6,3 milliards d'euros. En Grande-Bretagne, les infections d'origines hospitalières multiplient par 2,5 la durée d'hospitalisation et par 2,8 son coût (soit environ 5 000 dollars par infection). En France, on a récemment estimé que, chaque année, environ 70 000 malades étaient atteints d'une maladie nosocomiale et que 4 à 5 000 en mouraient. Il est souvent difficile de distinguer le rôle joué, dans cette évolution fatale, respectivement par la maladie traitée et par l'infection survenue au cours de l'hospitalisation ; ces chiffres sont donc approximatifs. Il a été aussi estimé

au niveau européen que la prévention de ces maladies était une des mesures ayant le meilleur rapport coût-efficacité (M.J. Struelens). Alors que l'année de vie gagnée grâce au dépistage du cancer du col en Grande-Bretagne coûte 14 300 dollars et pour le dépistage du cancer de sein, environ 90 000 dollars, celle gagnée par la prévention des maladies nosocomiales est de l'ordre de 5 000 dollars (Cookson). La prise de conscience de la gravité du problème a été plus lente en France que dans d'autres pays européens, néanmoins des efforts importants ont été faits depuis 15 ans. À la suite de plusieurs rapports auprès du ministère de la Santé, les Clin ont été créées, ce qui est une excellente mesure, des recommandations pertinentes ont été faites, peut-être en trop grand nombre et sans les hiérarchiser. Des moyens significatifs ont été attribués en termes de médecins hygiénistes et d'infirmières, au prorata de l'importance des établissements. Un plan de lutte a été élaboré en France en 1992 ; la première enquête effectuée en 1996 avait montré une prévalence de 7,5 %, de ces infections parmi les malades hospitalisés. Dans la seconde, effectuée en 2001 et dont les résultats viennent d'être publiés, la prévalence est inchangée à 7,5 %, soit environ le double de celle rapportée dans quelques pays, par exemple en Allemagne. Cependant, il faut être prudent dans l'interprétation des comparaisons internationales car les enquêtes n'ont pas été standardisées et la définition des maladies nosocomiales varie d'un pays à l'autre. Néanmoins, il semble qu'on puisse distinguer trois groupes de pays : ceux à basse incidence de maladies nosocomiales (Allemagne, Suède, Norvège), ceux à incidence moyenne (Grande-Bretagne, France, Espagne, Italie), et ceux à fréquence élevée (Grèce, Turquie, pays du Maghreb). Les résultats du plan de lutte contre la dissémination des bactéries multirésistantes commencent à se faire sentir et, à l'APHP par exemple, la prévalence des staphylocoques résistants à la méticilline diminue régulièrement depuis quelques années, particulièrement dans les services de soins intensifs où le problème était le plus grave et où les mesures de contrôle ont été mises en œuvre en premier. Néanmoins, l'assurance de qualité et l'évaluation mériteraient d'être systématisées dans tous les établissements.

En France, la prévalence des infections nosocomiales varie fortement d'un établissement à l'autre. La majeure partie de ces variations est liée à l'âge des malades, l'atteinte de leur état général et la gravité des traitements effectués ; cependant, la nature des précautions prises joue également un rôle. Le ministère de la Santé vient de rendre obligatoire pour tous les établissements de santé la fourniture annuelle des indicateurs permettant d'établir un « tableau de bord » de l'effort entrepris dans le domaine de la lutte contre les infections nosocomiales et la dissémination des bactéries multirésistantes. Les premiers résultats qui viennent d'être publiés serviront de base pour mesurer les progrès qui doivent être accomplis dans les années à venir.

La mesure essentielle est évidemment l'hygiène des mains. Il suffit d'un bref séjour dans un hôpital pour voir que celle-ci varie beaucoup parmi le personnel

hospitalier (y compris les médecins) : certains sont très consciencieux, d'autres oublient délibérément les consignes et personne ne leur fait la moindre observation. On continue, dans certains hôpitaux, à préconiser le lavage des mains au savon, ce qui est long (environ 2 minutes), d'autant les lavabos indispensables sont parfois éloignés. Dans la plupart des pays étrangers, on a remplacé le savon par une solution hydro-alcoolique plus efficace et qui ne demande que quelques secondes. En France, des campagnes systématiques de sensibilisation à l'usage des solutions hydro-alcooliques ont été faites dans la majorité des hôpitaux et de très nombreuses chambres sont maintenant équipées de distributeurs. Pour bien montrer l'importance qu'il attache à ce point, le ministère a inclus la consommation de solutions hydro-alcooliques parmi les indicateurs du tableau de bord évoqué plus haut.

L'isolement des malades infectés constitue une autre mesure efficace mais qui n'est pas toujours mise en œuvre dans les hôpitaux français. Il faut aussi éviter, ou limiter, les transferts de malade d'un service à l'autre et d'un hôpital à l'autre, qui peuvent favoriser la dissémination des germes.

La gravité actuelle des infections nosocomiales est due aux résistances aux antibiotiques de nombreuses souches bactériennes. C'est pour cela que la lutte contre les infections nosocomiales et celle contre la résistance bactérienne sont étroitement liées. En France, comme en Espagne ou Italie, la fréquence des staphycoloques dorés à résistance multiple est particulièrement élevée. La lutte contre le mauvais usage des antibiotiques est une priorité car notre consommation à l'hôpital, comme en ville, reste très élevée. Les campagnes de la Cnam sur le thème « Les antibiotiques, c'est pas automatique » ont jusqu'à présent été focalisées sur l'antibiothérapie de ville mais leur application à l'hôpital s'impose et est en train de se développer.

La mise en œuvre de ces mesures devrait faire l'objet de contrôles systématiques ainsi que d'évaluations périodiques, faute de quoi ceux-ci resteront lettre morte.

Les résultats sur l'enquête effectuée en 2004 dans 2 832 établissements hospitaliers et publiés en février 2006, montrent qu'environ 20 % d'entre eux devraient faire de sérieux efforts pour mieux respecter les règles de bonne pratique et de prévention des maladies nosocomiales et que, inversement, un tiers applique de façon satisfaisante ces règles. Ces données suggèrent qu'un tiers des maladies nosocomiales aurait pu être évité. Le ministre a donc adopté une politique de transparence et accorde enfin à ce problème l'attention qu'il mérite. Il faut espérer que cette politique provoquera une émulation salutaire entre les établissements et qu'on pourra éviter que certains établissements sous-estiment délibérément le nombre de maladies nosocomiales pour avoir un bon classement. En effet, des progrès ne pourront être obtenus que si, dans chaque

établissement, on discute ouvertement de tous les cas non pour sanctionner mais au contraire pour comprendre, grâce à la coopération de ceux qui ont commis des erreurs, comment on aurait pu les éviter.

Une proportion importante du personnel hospitalier a compris que les maladies nosocomiales ne sont pas une fatalité. Même si la survenue d'une fraction d'entre elles restera toujours un risque qui ne pourra pas disparaître, on peut en prévenir beaucoup ; mais ceci nécessite la participation active de tout le personnel à cette lutte. Comme dans toute chaîne des soins, le manque de prudence d'un seul des maillons de la chaîne altère l'ensemble des résultats. L'effort entrepris doit donc s'amplifier et se poursuivre.

Enfin, on ne saurait trop insister sur la remarque faite dans le paragraphe 2.2 du chapitre 8.1 du rapport et qui est fondamentale : « l'obstacle représenté par le principe de précaution poussé à son extrême. À titre d'exemple, l'énergie et les moyens financiers considérables dépensés pour la prévention d'infections nosocomiales relativement rares (légionelloses) ou exceptionnelles (prions) ne sont bien sûr plus disponibles pour la prévention des infections les plus fréquentes (infections sur les dispositifs médico-chirurgicaux) et pour la lutte contre les épidémies. Comme dans toute activité humaine, la bonne gestion repose sur la hiérarchisation des objectifs ». Elle exige aussi des moyens humains et financiers à la hauteur des enjeux, ce qui est pas toujours le cas dans nos hôpitaux.

Remerciement : L'auteur remercie Antoine Andremont (F), B. Cookson (GB) et JM. Struelens (B) pour les documents qu'ils ont bien voulu lui communiquer.