

 Vos dons
en actions

2 381 555 €

En 2009, la Fondation a financé un programme sur les maladies infectieuses : 9 projets sont soutenus, pour un montant total de 2 381 555 €

MALADIES INFECTIEUSES

LA LUTTE CONTINUE

Peste, lèpre, choléra... De tout temps, les maladies infectieuses ont constitué un fléau mondial. Aujourd'hui, la médecine a aiguë ses armes contre elles : antibiotiques et vaccins notamment les ont fait reculer. Les connaissances sur ces maladies ont largement progressé. Mais les agents infectieux « font de la résistance », de nouveaux pathogènes apparaissent. C'est pourquoi la recherche médicale dans ce domaine est toujours d'actualité.



DR

**Dossier parrainé par le
Dr Laurent Abel,**

directeur de l'unité Inserm
Génétique humaine des maladies
infectieuses à la faculté
de médecine de Necker, à Paris.

Un enjeu sanitaire majeur

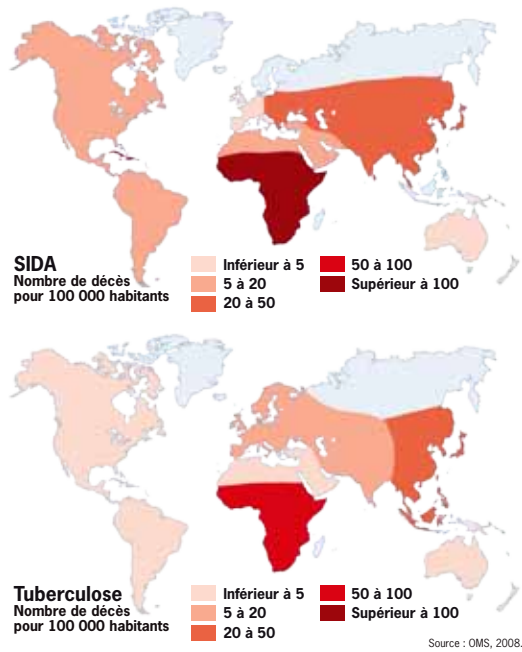
Avec près de 17 millions de victimes chaque année, les maladies infectieuses – le sida, les infections respiratoires aiguës, les maladies diarrhéiques, la tuberculose, le paludisme... – représentent un enjeu sanitaire à l'échelle planétaire.

Responsables d'environ un quart des décès survenant sur la planète, les maladies infectieuses sont dues à des virus (sida, hépatites, grippe, poliomyélite, fièvres hémorragiques...), des bactéries (tuberculose, coqueluche, méningites, choléra...), des parasites (paludisme, bilharziose, maladie de Chagas, leishmanioses), des champignons (candidoses, aspergillose, cryptococcoses...) ou des agents infectieux non conventionnels comme le prion (maladie de Creutzfeldt-Jacob...). L'agent infectieux pénètre dans l'organisme et déclenche une réaction immunitaire. Le développement de l'infection va dépendre de la quantité et de la virulence du pathogène, mais aussi de l'état des défenses immunitaires de chacun.

Plus de 90 % des maladies infectieuses surviennent dans les pays en développement. Les pays occidentaux ne sont toutefois pas épargnés. De nouvelles

La mortalité liée au sida et à la tuberculose dans le monde

Les maladies infectieuses – principalement le sida et la tuberculose – font près de 17 millions de morts chaque année dans le monde, avec une prédominance dans les pays en développement. En France, on estime à 66 000 le nombre de décès liés à des agents infectieux, associés ou non à d'autres maladies.



pathologies sont apparues au cours des trente dernières années, notamment des infections à prion, le Sras (syndrome respiratoire aigu sévère), les maladies nosocomiales et surtout le sida, devenu une pandémie majeure avec 40 millions de personnes aujourd'hui infectées dans le monde. Il faut également compter avec les maladies persistantes (salmonelloses, légionelloses...) et la ré-émergence de maladies infectieuses comme la tuberculose dans beaucoup de pays en développement. Plus la population humaine augmente, plus elle est exposée aux microbes pathogènes, plus elle est infectée, plus elle les amplifie et les transmet.

Or la capacité des microbes à résister aux agents anti-infectieux est devenue l'un des obstacles majeurs à l'éradication de ces maladies. À cela s'ajoute la difficulté à élaborer des vaccins contre certaines maladies comme le paludisme. Les enjeux de la recherche sont donc multiples : comprendre l'émergence des maladies ainsi que les mécanismes biologiques de la résistance, innover sur les plans prophylactique, diagnostique et thérapeutique.

Sylvie Dessert

De multiples modes de transmission

L'agent pathogène responsable de l'infection est généralement d'origine exogène, transmis par l'environnement (air, eau de contact ou eau alimentaire, terre), les objets (outils, matériel médical), ou les êtres vivants (hommes, animaux). Il pénètre alors dans l'organisme soit par contact direct au niveau de différentes portes d'entrée – cutanée, respiratoire, salivaire, digestive, sexuelle et urinaire, sanguine – soit

par l'intermédiaire de vecteurs : arthropodes (moustiques, punaises), mammifères dans le cas notamment de la rage. Plus rarement, l'agent infectieux peut être d'origine endogène, c'est-à-dire provenir de la propre flore bactérienne de l'organisme, naturellement présente au niveau de la peau, du tube digestif, de la bouche et de la gorge ou du système uro-génital.

Les pathogènes peuvent passer la barrière d'espèces

La barrière d'espèces a longtemps été tenue pour infranchissable. Pourtant, ponctuellement, des virus ou des bactéries jusque-là limités à une espèce animale, viennent à contaminer l'homme. C'est le cas d'une grande partie des infections « émergentes », telles que la récente épidémie de grippe A(H1N1) ou le Sras en 2002.

Les maladies infectieuses émergentes ont en commun un agent pathogène qui passe, pour la première fois, d'un animal à l'être humain. Leur recrudescence au cours de ces dernières décennies s'explique par de nombreux facteurs : méthodes d'élevage intensives (promiscuité animale favorisant la transmission des pathogènes), modifications écologiques comme la déforestation massive qui prive certaines espèces sauvages de leur habitat, les poussant à se rapprocher des villes et des humains, mondialisation du commerce des animaux, augmentation rapide de la population mondiale et ses consé-

quences (promiscuité accrue, migrations...), multiplication des déplacements intercontinentaux, etc. Mais le passage d'un agent pathogène de l'animal à l'homme dépend aussi de son « adaptabilité » à ce nouvel hôte, voire de son degré d'« humanisation » pour qu'il devienne transmissible entre humains. Ces phénomènes tiennent à des modifications génétiques spécifiques ou à un réassortiment génétique entre deux souches pathogènes proches. La présence d'un hôte intermédiaire peut faciliter ces mutations. C'est le cas du porc, par exemple, au sein duquel des sous-types des virus de la grippe issus de l'oiseau peuvent

30 millions de personnes tuées durant la pandémie de la grippe espagnole entre 1918 et 1919.

A(H1N1), un virus aux origines multiples

Le 11 juin 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclenche l'alerte maximale – le niveau 6 – sur son échelle des risques pandémiques de grippe : plusieurs continents sont touchés par le virus A(H1N1) et les populations sont peu ou pas immunisées contre cette nouvelle souche.

Si les analyses génétiques ont d'abord révélé la présence de matériel génétique d'origine porcine dans ce virus, on sait désormais qu'il est le fruit de recombinaisons entre des virus grippaux porcins, humains et aviaires. Où et quand cette recombinaison a eu lieu ? On l'ignore encore. Un virus similaire fut responsable de la pandémie de grippe espagnole de 1918-1919, qui tua environ 30 millions de personnes. On ne sait ni comment ce virus est apparu ni pourquoi il a disparu pour réapparaître en 1977-1978, sous une forme beaucoup moins virulente. Cette souche fut aussi responsable d'une pandémie à la mortalité relativement faible.

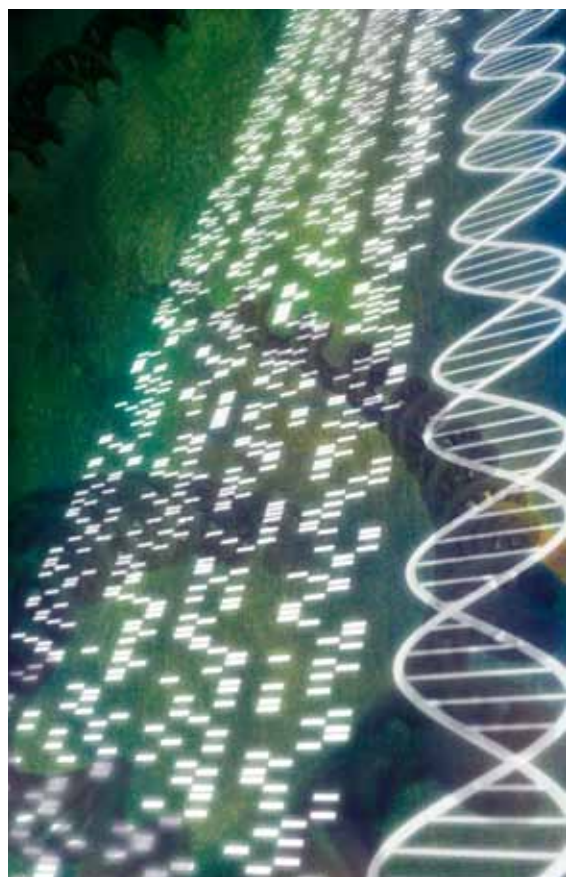
se « mélanger » et aboutir à une souche nouvelle, capable de contaminer l'homme et de se transmettre d'homme à homme. On retrouve alors dans l'ADN de la nouvelle souche des gènes issus des souches qui lui ont donné naissance : « On sait aujourd'hui déchiffrer le génome d'un agent pathogène quel qu'il soit et donc mieux comprendre son "histoire" », explique Antoine Flahault, épidémiologiste à l'EHESP (École des hautes études en santé publique). Mais bien que les virus de la dengue ou du sida soient parfaitement connus, on cherche depuis plus de vingt ans des vaccins efficaces et sûrs...

Maladie infectieuse émergente : infection nouvelle, causée par l'évolution ou la modification d'un agent pathogène ou d'un parasite existant. Le caractère « nouveau » de la maladie se traduit par exemple par un changement d'hôtes, de vecteur, de pathogénicité ou de souche.

La sensibilité de l'hôte

Nous ne sommes pas tous égaux face aux bactéries, virus et parasites. Notre patrimoine génétique joue un rôle essentiel. Plusieurs équipes explorent ce versant méconnu des maladies infectieuses.

Si une part de notre susceptibilité à être infecté revient à l'agent pathogène lui-même (degré de l'exposition, virulence de la souche, etc.), « il existe aussi de nombreuses situations où les défenses de l'hôte contre les micro-organismes ne fonctionnent pas correctement », explique le Dr Laurent Abel, directeur de l'unité Inserm Génétique humaine des maladies infectieuses à la faculté de médecine de Necker, à Paris. Entrent en compte des facteurs non génétiques comme l'âge, l'état nutritionnel, l'état de fatigue et de stress, les traitements immunosuppresseurs prescrits contre les maladies auto-immunes ou inflammatoires. À cela s'ajoutent des variations génétiques individuelles, susceptibles de prédis-



Malade, ou pas. Certains d'entre nous sont plus vulnérables que d'autres aux maladies infectieuses. L'explication de cette susceptibilité serait notamment dans nos gènes.

Le cas du pneumocoque

Près de 80 % des enfants sont porteurs de pneumocoque au niveau de la sphère ORL, mais une minorité d'entre eux va présenter des infections parfois mortelles comme la méningite. Une étude nationale sur les facteurs de susceptibilité, menée à l'hôpital Necker-Enfants malades depuis 2005 sur plus de 125 enfants ayant souffert d'une méningite ou d'une infection grave à pneumocoque, a permis d'identifier plusieurs cas présentant un déficit immunitaire d'origine génétique. Celui-ci touche la production d'anticorps par les lymphocytes B, ou l'une des protéines du complément (cet ensemble de protéines s'accroche aux bactéries pour « organiser » leur destruction). Enfin, d'autres enfants seraient porteurs de mutations altérant les voies de signalisation des récepteurs « Toll-like », des protéines membranaires qui reconnaissent les constituants de nombreux pathogènes et initient la réponse immunitaire.

poser au développement d'une maladie infectieuse. En jeu : le dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes à l'origine des protéines de l'arsenal immunitaire. Selon le nombre de gènes atteints, on classe les maladies infectieuses suivant un spectre continu allant des formes monogéniques (un seul gène en cause) – souvent les plus rares et les plus sévères (infections invasives à pneumocoques, formes disséminées de tuberculose, encéphalite herpétique...) – aux formes génétiquement complexes (tuberculose pulmonaire, lèpre...). Récemment, les recherches ont montré que nombre de ces dernières impliquent néanmoins un « gène majeur » de susceptibilité plutôt que des gènes multiples d'expression individuelle modeste. L'un de ces gènes, appelé DC-SIGN, a été identifié en 2006 pour la tuberculose.

Sur le plan thérapeutique, l'idée est de compenser le défaut de réponse immunitaire, donc de restaurer la fonction manquante due à la protéine non fonctionnelle. Certains enfants font des infections graves au bacille de la tuberculose ou au vaccin BCG du fait de mutations de six gènes impliqués dans la production de l'interféron gamma : ils peuvent être aujourd'hui traités par l'interféron gamma sous forme médicamenteuse. Mais les chercheurs ne sont qu'au début d'une exploration qui pourrait permettre, à terme, d'affiner la prévention et la prise en charge de nombreuses maladies infectieuses.

Interféron : petite protéine de la famille des cytokines, ayant une action régulatrice et stimulatrice du système immunitaire.

Surveillance et prévention

La veille épidémiologique, le développement des réseaux de surveillance et la prévention sont incontournables pour lutter contre les maladies infectieuses. Mieux vaut en effet bien connaître son ennemi !

La lutte contre les maladies infectieuses passe avant tout par une surveillance épidémiologique. En France, les missions de surveillance, d'alerte, d'investigation et d'analyse des risques nécessaires à la décision sont dévolues au département des maladies infectieuses de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Sa directrice, Christine Saura, explique : « Nous nous appuyons sur les 17 cellules de l'InVS en région, les Cire, qui sont en prise directe avec les acteurs sanitaires locaux. Nous avons aussi de nombreuses collaborations externes, notamment avec les 47 centres nationaux de référence (CNR) qui ont chacun une expertise microbiologique spécifique sur les maladies que nous surveillons. Ces laboratoires de l'Institut Pasteur, de l'Inserm ou de CHU identifient les agents infectieux, les caractérisent, détectent les épisodes de cas groupés dus à une même souche, et conseillent les professionnels de santé et les autorités sanitaires... » Il existe par ailleurs de nombreux systèmes de surveillance. Par exemple, le système de déclaration obligatoire pour 29 maladies infectieuses présentant un fort enjeu de santé publique, les réseaux de professionnels de santé volontaires (voir encadré), les données



Les généralistes impliqués

Ils sont plus de 1 300 médecins généralistes répartis sur toute la France métropolitaine, tous bénévoles et volontaires. On les appelle les médecins sentinelles. Leur rôle : déclarer et décrire certains cas infectieux qu'ils observent (tous les syndromes grippaux, gastro-entérites, oreillons, varicelles, zozas, urétrites masculines et maladie de Lyme). De sorte que l'incidence de ces infections peut être évaluée en France en temps réel ! Ce système national de surveillance produit une quantité d'informations sur laquelle travaillent ensuite les épidémiologistes. Il permet notamment de détecter et d'alerter précocement en cas d'épidémie. Grâce aux médecins du Réseau Sentinelles et aux chercheurs de l'Inserm qui le pilotent, des études épidémiologiques sont aussi ponctuellement menées. Elles peuvent donner lieu à des modèles statistiques et informatiques capables de prédire la dangerosité, l'extension et l'évolution d'une menace épidémique théorique.



29 maladies infectieuses font l'objet d'une déclaration obligatoire en France.

issues de l'Inserm sur les causes de décès ou celles de l'Assurance Maladie... « Ces différentes sources de données se complètent et nous permettent d'apporter des éléments de décision aux autorités sanitaires qui ensuite élaborent des plans de lutte et de prévention. » La vaccination est l'approche préventive qui se révèle la plus efficace et la moins coûteuse pour le contrôle d'une maladie

infectieuse. Elle a fait ses preuves en permettant d'éviter 3 millions de morts chaque année dans le monde par la prévention de maladies telles que la poliomyélite, la coqueluche, la diphtérie, le tétanos et la rougeole. Le développement de nouveaux vaccins, en particulier pour le sida et le paludisme, reste aujourd'hui un enjeu de taille pour les chercheurs.

À la recherche de nouvelles armes

La difficulté d'élaborer de nouveaux vaccins et la résistance grandissante de certains agents infectieux contre les antibiotiques ou les antiviraux obligent les chercheurs à développer de nouvelles armes.

La possibilité de soigner des maladies infectieuses autrefois fatales a valu aux antibiotiques une réputation de « remèdes miracles ». Malheureusement, leur usage excessif et bien souvent inapproprié se paie aujourd'hui au prix fort : la prolifération de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Ainsi, dans les pays développés, jusqu'à 60 % des infections nosocomiales sont dues à des microbes résistants. Phénomène que l'on commence aussi à observer du côté des virus face aux antiviraux (voir encadré). « L'émergence de la résistance est inéluctable car c'est un aspect particulier de l'évolution naturelle des agents infectieux », explique le Pr Patrice Courvalin, qui travaille sur ce sujet à l'Institut Pasteur.

Une petite piqûre pour une grande protection. La vaccination a fait disparaître des maladies redoutables, comme la variole. La recherche se poursuit pour protéger voire éradiquer d'autres infections.



BSIP/B. Boissonnet

Mieux comprendre ce phénomène d'émergence de résistance permet aussi de le surveiller et de le détecter le plus rapidement possible, donc d'adapter les stratégies thérapeutiques. « En revanche, là où l'on peut agir, c'est contre la dissémination de ces souches résistantes, par des mesures

d'hygiène par exemple. Lutter contre l'abus et le mésusage des antibiotiques est également indispensable pour limiter le développement de ces résistances », résume le spécialiste (voir Recherche & Santé n° 119, p. 21).

Pour les chercheurs, il s'agit également de trouver de nouvelles armes. La génomique ouvre des pistes dont l'exploitation pourrait produire de nouvelles générations d'agents anti-infectieux. La mise au point de tests de diagnostic rapides et peu coûteux doit aussi permettre aux médecins d'utiliser antibiotiques et antiviraux de façon plus raisonnée. Enfin, la lutte contre les infections par la vaccination est un moyen indirect, mais très efficace et rentable, de réduire la nécessité de recourir aux antibiotiques et antiviraux.

Génomique : discipline de la biologie vouée à l'étude de l'ensemble des gènes, le génome (analyse des gènes, de leur organisation, de leurs fonctions, de leur séquence...).

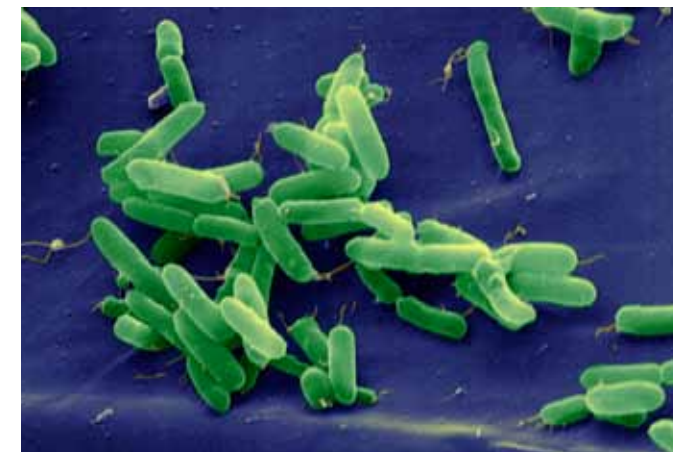
Sida : pour faire taire le virus

Grâce au travail sans relâche des chercheurs, on dispose d'un vaste panel de médicaments contre le sida. S'ils ne permettent pas de détruire le virus, ils sont très efficaces pour limiter son développement dans l'organisme. On parle de tri-, tétra- voire pentathérapie, car il existe aujourd'hui une trentaine de molécules différentes, prises en association par les malades. L'objectif est d'empêcher le virus de se reproduire en bloquant son entrée dans les cellules humaines ou en inactivant ses enzymes. Mais c'est sans compter la formidable capacité du VIH à muter et à développer des résistances. En effet, le taux de mutation du génome du VIH est plus de 1 000 fois supérieur à celui du génome humain, et les virus les mieux adaptés à l'environnement sont sélectionnés. Les chercheurs sont donc obligés d'innover en trouvant de nouvelles cibles, voire de nouvelles stratégies. Les multithérapies actuelles visent donc à attaquer le VIH sur plusieurs fronts à la fois (synthèse d'ADN viral, intégration, assemblage des particules virales...) afin de limiter les possibilités qu'a le virus de s'adapter à son environnement.

Infections nosocomiales, un étrange paradoxe

Alors que de formidables progrès ont été récemment faits sur le plan de la lutte contre les infections nosocomiales, le sujet reste très sensible dans l'opinion publique. Quelles améliorations restent à faire ?

Cette bactérie, *Pseudomonas aeruginosa*, est l'une des plus difficiles à traiter cliniquement. Très résistante aux antibiotiques, elle est responsable de nombreuses infections en milieu hospitalier.



Eyes of sciences/Phonite



Pr Vincent Jarlier,
LABORATOIRE
DE BACTÉRIOLOGIE HYGIÈNE,
HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE,
UNIVERSITÉ PIERRE-ET-MARIE-CURIE
(PARIS VI)

Qu'entend-on par infections nosocomiales ?

Il s'agit de toutes les infections contractées à l'hôpital : celles liées à un geste technique sont dites iatrogènes, par exemple une infection urinaire consécutive à la pose d'une sonde, une infection du site opératoire, ou une pneumonie liée à un respirateur artificiel... Elles sont notre cible prioritaire. Ensuite, les infections liées à l'environnement : dans les aliments, l'air ou l'eau, comme par exemple la bactérie légionelle dans les réseaux d'eau. Et enfin, il y a toutes les autres infections qui peuvent être attrapées à l'hôpital sans qu'un geste ou un environnement ne puisse être mis en cause. L'hôpital est alors responsable mais pas coupable en quelque sorte.

Quels sont les moyens de prévention et de lutte mis en œuvre ?

Contre les infections iatrogènes, les plus fréquentes et les plus traumatisantes, de nombreux protocoles ont été mis en place : check-list au bloc opératoire, cahier de soins infirmiers, traçabilité des soins... ont permis d'énormes

progrès. Mais ce qui reste difficile, c'est de faire appliquer ces mesures tous les jours et par tout le monde. Pour les infections liées à l'environnement, il existe là aussi des protocoles techniques très poussés, concernant la qualité des bâtiments, de l'air... Pour cela, le monde hospitalier s'est inspiré de la culture aéronautique et industrielle par exemple. Nous avons énormément « technicisé » nos pratiques. Il faut du coup être attentif à ce que les soins ne soient pas trop déshumanisés.

Où en est-on aujourd'hui ?

Nous avons fait d'énormes progrès depuis trente ans ! Les comités de lutte contre les infections nosocomiales (Clin) existent en région et coordonnent les actions mises en œuvre. Dans chaque hôpital, il y a du personnel dédié à ces questions d'hygiène. Cela a permis l'émergence d'une culture commune de prévention et de lutte. Le plan stratégique 2009-2013 de prévention, mis en place par le ministère de la Santé, s'étend aux établissements médico-sociaux et aux soins de ville. Enfin, depuis cette année, tous les établissements de santé ont l'obligation de publier des indicateurs de qualité de soins relatifs aux maladies nosocomiales. Le paradoxe, c'est qu'on n'a jamais autant parlé de risque alors qu'on le maîtrise de mieux en mieux ! Du coup, le grand public a un sentiment d'insécurité. Il va donc nous falloir apprendre à mieux communiquer sur ces risques, que ce soit auprès des malades, des autorités ou de la presse par exemple.

Des virus à l'origine de cancers

« On estime que 10 à 15 % de tous les cancers survenant dans le monde sont dus à des virus. Dans les pays en développement, cette proportion peut même atteindre 20 %, détaille le Pr Antoine Gessain, spécialiste de la question à l'Institut Pasteur. On connaît sept associations virus-cancer : les virus de l'hépatite B et C qui peuvent conduire à un cancer du foie, le papillomavirus humain (HPV) lié au cancer du col de l'utérus, le virus d'Epstein-Barr (EBV) lié à certains lymphomes, le virus de l'herpès HHV8 et le sarcome de Kaposi, le rétrovirus HTLV1 et certaines leucémies T rares et très sévères et enfin, récemment, on a découvert un nouveau polyomavirus (Merkel Cell Virus) qui peut provoquer un cancer de la peau. « Une proportion plus ou moins importante de la population est porteuse de certains de ces virus mais tout le monde ne développe pas forcément un cancer associé : ainsi ces agents infectieux sont nécessaires pour initier le processus de cancérisation mais ne suffisent pas. Il y a ensuite de très nombreuses étapes et d'autres facteurs qui intervien-

Cancer du col de l'utérus : le vaccin suffit-il ?

Sexuellement transmissibles, les virus de la famille des HPV (ou papillomavirus humains) peuvent être à l'origine de lésions de la muqueuse utérine la plupart du temps bénignes. Mais lorsqu'elles se développent, ces lésions peuvent conduire à un cancer du col de l'utérus. Pour prévenir ce cancer féminin, le dépistage régulier de ces lésions précancéreuses, via des frottis pratiqués tous les deux ans, reste la meilleure solution. Tout récemment, des vaccins sont aussi apparus sur le marché. Ils ciblent quatre souches d'HPV, les plus associées aux tumeurs cancéreuses et les plus fréquentes, et sont indiqués pour les jeunes filles avant le début de leur vie sexuelle. Cependant, comme ces vaccins ne ciblent que quatre souches d'HPV, alors qu'il en existe plus d'une centaine, et qu'ils ne sont disponibles que depuis très peu de temps, les frottis de dépistage restent incontournables.

ment », explique le Pr Gessain. On sait finalement assez peu de choses sur ces multiples phases du processus de cancérisation. D'autant que cela prend parfois des dizaines d'années entre l'infection et la cancérisation. « Beaucoup de recherches sont menées au niveau cellulaire et moléculaire. Certains virus sont mieux connus que d'autres et on a ainsi déjà identifié des cibles qui vont

permettre de développer des thérapeutiques. » La prévention compte aussi beaucoup : il s'agit notamment d'éviter l'infection quand cela est possible – et pour cela on dispose d'ores et déjà de deux vaccins, contre le virus de l'hépatite B et l'HPV (voir encadré ci-dessus) – mais aussi de contrôler les cofacteurs du processus de cancérisation quand ils sont connus. ■

Hépatite C : quand l'infection devient chronique

Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet par le sang (notamment par une aiguille contaminée, lors d'usage de drogue). 4 à 12 semaines après l'infection, le VHC pénètre dans les cellules du foie (hépatocytes) et s'y multiplie. En réaction, le système immunitaire attaque les cellules infectées, provoquant une inflammation. Dans 70 à 80 % des cas, cette réponse immunitaire est inefficace et l'infection devient chronique. Elle évolue lentement : l'inflammation endommage les hépatocytes. Là où les hépatocytes ont été détruits, une cicatrice anormale, fibreuse, peut se former : c'est ce qu'on appelle une fibrose, qui peut dégénérer en cirrhose. L'inflammation peut aussi engendrer un cancer primitif du foie.