

# Les causes de l'émergence des agents infectieux

Trois phénomènes se conjuguent qui expliquent l'apparition de nouvelles maladies infectieuses : une meilleure reconnaissance des agents infectieux, la mondialisation de ces agents et de leurs vecteurs (moustiques, tiques) et une variabilité importante des germes.

par le Professeur Didier RAOULT\*

Les infections ont été considérées comme des maladies du passé durant la deuxième partie du 20<sup>e</sup> siècle. Mais l'apparition du SIDA, suivie de différentes crises sanitaires (vache folle, bactéries multi-résistantes, syndrome de détresse respiratoire aiguë, grippe aviaire, Chikungunya) a mis en évidence que ce problème restait d'actualité. De fait, sur le plan mondial, les infections causent de manière directe la mort d'un tiers des hommes, annuellement [1]. Plus encore : parmi les 10 premières causes de raccourcissement de la vie, 6 sont infectieuses (pneumonies, diarrhées aiguës, SIDA, tuberculose, paludisme et autres infections tropicales) [2].

Le nombre des maladies infectieuses connues va en augmentant considérablement, et ceci est lié à trois phénomènes : **l'explosion technologique** qui permet d'identifier de nouveaux agents de maladie, les **changements de notre environnement** associés à la mondialisation (la mondialisation permet une mutualisation rapide des microorganismes les plus adaptés, d'autant que le nombre des voyages ne cesse d'augmenter) et, enfin, l'apparition d'agents pathogènes mutants, susceptibles de causer de nouvelles maladies, voire, éventuellement, de nouvelles épidémies.

## Les nouveaux outils de la découverte de maladies infectieuses

Les maladies infectieuses résultent de l'interaction entre nous et le monde vivant invisible, dont nous ne pouvons voir à l'œil nu les attaques. Notre connaissance de l'environnement vivant non visible est encore très faible. Des études de séquençage massif de gènes (regroupées sous le nom de méta-génomique) ont permis de montrer qu'à la surface de la terre, la variabilité du vivant visible concerne moins d'1 % des gènes et que, donc, plus de 99 % de la diversité génétique sont associés à de la vie invisible. De 15 à 20 %, environ, de la variabilité génétique sont liés à des organismes visibles seulement en microscopie optique

(les microorganismes) ; et de 70 à 75 % correspondent à des gènes appartenant à des virus d'origine inconnue (ces gènes n'appartiennent pas à des organismes visibles au microscope optique [3]). Ceci signifie que la partie du monde vivant que nous connaissons, bien qu'infiniment plus importante que celle que nous connaissons il y a seulement vingt ans, n'est encore qu'imparfaite. Nous interférons pourtant, en permanence, avec le monde invisible qui nous environne. En effet (pour simplifier), dans notre corps, pour chaque cellule humaine, il existe 100 cellules bactériennes et plus de 1 000 virus [3].

L'évaluation de nos rapports avec les microorganismes dépend très largement des outils mis en place pour les étudier. C'est ainsi que la théorie des germes, expliquant que les maladies infectieuses étaient déterminées par des microorganismes, a réellement pris sa substance à la fin du 19<sup>e</sup> siècle, lorsque les microorganismes ont pu être colorés, observés au microscope et cultivés dans des bouillons, de façon reproductible. Cela a permis de créer des modèles expérimentaux et d'établir le lien de causalité entre microorganismes et maladies infectieuses. Dans le courant du 20<sup>e</sup> siècle, des techniques de culture – dans des cellules, dans des œufs de poule embryonnés ou chez des animaux – ont permis d'obtenir des virus et des bactéries qui auraient été incultivables dans d'autres conditions. Cela a permis l'explosion de la connaissance des maladies virales, qui n'avait fait que commencer, au 19<sup>e</sup> siècle, avec la découverte du virus de la rage. Rapidement, la possibilité d'utiliser le microscope électronique a permis de visualiser les virus et de faire un pas extrêmement significatif dans la connaissance du monde qui nous environne.

Parmi les nouveaux outils, l'utilisation de techniques de biologie moléculaire universelle a permis une révolution, à partir de 1990. Les gènes du ribosome (un complexe protéique, permettant la traduction du message génétique codé en protéines) sont conservés, dans toutes les espèces bactériennes. Cela permet

d'y choisir des morceaux de gènes entre des espaces très conservés et universels (les amorces) et, au moyen d'une technique de réactions de polymérisation en chaîne (PCR), d'obtenir en très grande quantité le gène se situant entre deux amorces. Cette technique, qui a commencé à être utilisée en 1990 pour identifier les bactéries responsables de maladies chez l'homme, a donné des résultats importants. Ainsi, récemment, il a été constaté que, grâce à l'utilisation des séquences des gènes du ribosome, le nombre des espèces bactériennes identifiées était passé de 1 810 000 à plus de 8 000 000 en l'espace de 26 ans [4]. Dans mon seul laboratoire, à Marseille, en 4 ans, 47 nouvelles bactéries, pathogènes pour l'Homme, ont été découvertes grâce à cette technique [5]. Tout cela signifie que plus des trois-quarts des bactéries connues actuellement ont été découverts en moins de 25 ans. Or, il est vraisemblable qu'aucune de ces bactéries nouvellement identifiées n'est réellement nouvelle.

Par ailleurs, des modèles permettant de reconnaître le rôle joué par les infections dans les maladies chroniques se sont développés. Cela a permis de reconnaître, dans les agents infectieux, des causes de cancers. Durant ces dernières années, le cancer et l'ulcère de l'estomac ont été reliés à une infection par une bactérie, *Helicobacter pylori* (ceci a valu à B. Marshall le prix Nobel de médecine, en 2005). Le cancer du foie a été relié aux virus des hépatites. Le cancer du col de l'utérus et celui de la gorge l'ont été à un groupe de virus, les papillomavirus, transmis par voie sexuelle, et pour lesquels un vaccin est en cours de développement. Enfin, les cancers des ganglions sont, pour un quart d'entre eux, associés au virus d'Ebstein-Barr (le virus de la mononucléose infectieuse). Au total, des virus ont été reconnus, ces 25 dernières années, comme étant responsables de plus de 30 % des cancers. Ces cancers d'origine virale sont, pour beaucoup d'entre eux, susceptibles d'être prévenus, maintenant ou dans un avenir proche, grâce à la vaccination. La découverte de nouveaux agents de maladies infectieuses n'est pas toujours une mauvaise nouvelle ; ainsi, la prévention des cancers par la vaccination a un grand avenir [1]. De plus, ces découvertes ont permis de démontrer que les cancers du col de l'utérus, de la gorge mais aussi du foie et des ganglions sont, pour partie, des maladies sexuellement transmissibles.

Parmi les nouvelles techniques qui vont probablement permettre de faire augmenter de manière considérable la connaissance, la méta-génomique jouera un rôle important. Dans cette méthode, tous les gènes d'un environnement donné sont séquencés. Le plus grand projet mondial, appelé microbiome, vient d'être mis en place aux Etats-Unis ; il consiste à séquencer tous les microbes trouvés en association avec l'homme, dans le tube digestif (ainsi que sur les autres muqueuses). Il est notable que ces microorganismes, qui vivent en nous, modifient le fonctionnement du

corps humain. Ainsi, on estime que, dans le tube digestif, les bactéries permettent une augmentation d'au moins 25 % de l'absorption des nutriments (et de leur transformation en calories). Ces estimations ont été démontrées, expérimentalement, sur l'animal. Des souris expérimentales qui n'ont aucune bactérie dans l'intestin ont une absorption calorique moins importante que celles qui ont une population bactérienne normale. Plus, encore : la population bactérienne des souris (et des hommes) obèses diffère de celle des souris (et des hommes) minces [6]. Cela ouvre le champ, dans l'avenir, à une manipulation des bactéries de l'intestin visant à modifier la prise calorique, dans un sens ou dans l'autre. Ces techniques ont aussi permis d'identifier de nouveaux virus. Un travail récent – remarquable – a mis en évidence le fait que les virus les plus fréquemment retrouvés dans le tube digestif des humains sains étaient des virus de plantes, le plus fréquent des virus digestifs humains étant un virus du piment [7]. Le rôle de ces virus dans le fonctionnement digestif humain et dans d'éventuelles pathologies est encore totalement inconnu, car leur découverte par la méta-génomique remonte seulement à 2006.

### Les changements de notre écosystème et la mondialisation

L'homme vit dans des écosystèmes qui varient en permanence. Cela est visible à l'œil nu, mais le même phénomène se produit, aussi, au niveau du monde invisible des microorganismes. Toute variation des conditions physico-chimiques entraîne des modifications de la composition des flores et des faunes, visibles et invisibles. La chaleur joue un rôle probablement important ; il en va de même de l'humidité. À cet égard, le réchauffement de la planète et certains phénomènes météorologiques massifs (tel El Niño) changent la distribution géographique des maladies infectieuses.

Parmi les changements majeurs apportés aux écosystèmes durant les 20<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> siècles, les immenses concentrations urbaines relevées dans des mégapoles dépassant parfois les 10 millions d'habitants joueront probablement un rôle essentiel. Dans ces mégapoles, le risque de voir apparaître des maladies contagieuses est extrêmement important, du fait de la concentration humaine et de la promiscuité. Par ailleurs, la mondialisation s'est accélérée et, avec elle, la redistribution géographique des espèces. Ainsi, les espèces végétales, animales (vertébrés comme invertébrés), notamment les animaux aquatiques, se sont déplacés et ont envahi de nouveaux espaces, grâce à la mondialisation, à une vitesse jusqu'à présent inconnue. Le sens de la migration va d'ailleurs généralement de l'équateur vers les zones tempérées, la zone équatoriale étant une des plus grandes sources de biodiversité pour le monde vivant [8].



© Hubert Raguet/LOOK AT SCIENCES

La connaissance du monde animal permet de découvrir de nouveaux moyens de lutter contre les souches microbiennes résistantes (extraction de substances thérapeutiques à partir d'insectes).

Par ailleurs, les déplacements des hommes à la surface de la terre se font de plus en plus en commun. On estime qu'un milliard de personnes prennent l'avion chaque année. D'immenses bateaux, des porte-containers se déplacent d'un bout à l'autre des mers, transportant des espèces vivantes. Récemment, il a pu être mis en évidence qu'un moustique, *Aedes albopictus*, qui est le vecteur du chikungunya, mais aussi de la dengue (deux graves maladies tropicales), s'est déplacé, probablement sur ces cargos, dans des flaques d'eau (souvent, aussi, dans des pneus, dont il est difficile de vider complètement l'eau pluviale qui s'y accumule). À partir d'un foyer asiatique, ce moustique s'est répandu dans l'Océan indien, mais aussi en Europe, notamment en France et en Italie, et en Amérique [9]. Ce virus, installé à La Réunion, a déclenché l'épidémie de chikungunya qui a été observée dans l'île en 2006 [9]. Récemment, une épidémie s'est déclarée en Italie-même, à nos portes. Ce moustique, parfaitement adapté à notre situation, et vivant à l'intérieur des villes, est devenu un vecteur potentiel redoutable de nouvelles maladies infectieuses. L'épisode du chikungunya est exemplaire, car un patient indien, infecté par ce virus dans son pays (l'épidémie y fait actuellement des ravages), est revenu dans la région de Ravenne, en Italie. Là, il a été piqué par des moustiques *Aedes albopictus* locaux,

qui ont ainsi pu déclencher, en juillet 2007, une épidémie européenne [10]. Ainsi, d'immenses concentrations urbaines et l'augmentation de la population et de ses déplacements incessants d'un bout à l'autre de la planète rendent possible l'apparition de maladies humaines, qui se répandent et se mutualisent rapidement à la surface du globe.

### Les nouveaux organismes

Tous les êtres vivants évoluent de façon concomitante. L'idée qu'il puisse exister des êtres, vivant actuellement, qui soient archaïques est un fantasme anthropocentrique. Les bactéries, comme les virus, évoluent extrêmement rapidement, au même titre que les animaux qui nous entourent. Les champions de l'évolution sont les virus à ARN (l'acide ribonucléique, support de l'information génétique), car la duplication de l'ARN est sujette à plus d'erreurs que celle de l'ADN (l'acide désoxyribonucléique, qui sert à la duplication de tous les autres êtres vivants) et permet ainsi une évolution plus rapide. Les virus à ARN sont à l'origine des épidémies qui ont le plus frappé l'imagination ces dernières années. Ainsi, le virus du SIDA, celui de l'hépatite C, celui du SRAS, celui de la grippe, celui du chikungunya et de la dengue sont, tous, des virus à ARN. Cette rapidité d'évolution nous

amènera certainement à faire face, dans les années qui viennent, à de nouvelles épidémies, causées par ces virus dont le potentiel pathogène ne nous était pas encore apparu. Une fois encore, le virus du chikungunya est un très bon exemple. Un mutant est apparu, qui a été associé, chez l'homme, à une concentration virale dans le sang extrêmement importante (109 par ml), ce qui lui a permis d'être transmissible par d'autres espèces de moustiques et de ne plus nécessiter de réservoir animal. Ce mutant est particulièrement adapté à la transmission par le moustique *Aedes albopictus*. De ce fait, un cycle homme/moustique/homme s'est constitué, grâce à cette mutation, qui a permis au virus de se diffuser plus rapidement et à plus grande échelle [9].

Un autre groupe de microorganismes évoluant très rapidement est celui des bactéries résistantes aux antibiotiques. La résistance leur confère un avantage sélectif considérable, dans les hôpitaux (mais aussi, désormais, en-dehors des hôpitaux). Les bactéries ayant acquis cet avantage diffusent de manière extrêmement rapide. Une seule bactérie résistante, apparue dans un hôpital, quelque part dans le monde, peut se répandre sur toute la surface de la Terre en moins de cinq ans. C'est le cas des nouveaux staphylocoques dorés résistants, qui constituent un exemple troublant, illustrant cette capacité à évoluer extrêmement rapidement. Ainsi, l'invention des sulfamides, avant la Deuxième Guerre mondiale, a été suivie, dès leur introduction dans la thérapeutique, par l'apparition de mutants résistants du staphylocoque doré. La pénicilline utilisée pendant la Deuxième Guerre mondiale, a été rapidement confrontée, avant la fin des années 40, à une résistance, chez cette même bactérie. Depuis lors, toutes les familles d'antibiotiques découvertes par l'homme, soit à partir de microorganismes, soit par voie de synthèse, ont, toutes, été en butte à une résistance du staphylocoque doré, apparue quelques années, ou au grand maximum quelques dizaines d'années, après l'introduction sur le marché du nouvel antibiotique. Ainsi, les familles (d'antibiotiques) du chloramphénicol, des tétracyclines, des pénicillines anti-staphylococciques, des aminosides, de la vancomycine, de la rifampicine, des quinolones, de l'acide fusidique et des macrolides ont, toutes, eu pour conséquence l'émergence de mutants résistants. Il est à noter que chacun de ces mécanismes de résistance est différent [1]. Cela permet de prendre conscience du potentiel génétique formidable des staphylocoques dorés, puisque cette espèce bactérienne a réussi, pour l'instant, à mener un combat contre l'ensemble de l'industrie et des intelligences humaines, avec une efficacité qui laisse perplexe.

Ces données expliquent que l'idée que l'on pourrait empêcher l'apparition de nouvelles maladies infec-

tieuses, ce que sous-entend le principe de précaution, est totalement illusoire. Le monde qui nous environne a une capacité d'évolution imprévisible, qui n'apparaît pas modélisable et qui ne pourra être anticipée avec nos moyens actuels. Ce désir de prévision, qui est si commun chez l'homme, peut amener à de grandes peurs, comme celle qui a accompagné la crainte de voir se développer une grippe aviaire, dès l'année 2006. Le danger de ces angoisses majeures, c'est le risque de démobiliser la population, du fait de l'absence d'épidémie immédiate, comme dans le conte de « Pierre et le Loup ». Leur intérêt, c'est qu'elles mobilisent la population contre un éventuel risque mal maîtrisé. De fait, concernant la grippe, au cours du 20<sup>e</sup> siècle, trois nouveaux mutants du virus de la grippe sont apparus, dont celui de la grippe espagnole (qui a tué au minimum 40 millions de personnes). Il existe donc un risque indéniable que puisse apparaître un nouveau mutant grippal (dont la source sera peut-être, encore une fois, les oiseaux), dans les prochaines années. Toutefois, nous ne savons pas si l'épidémie de grippe aviaire actuelle générera un mutant transmissible entre humains. Si un virus mutant apparaît, nous ignorons quand, et où, cela se passera. C'est seulement l'observation et la détection précoce qui permettront de limiter une catastrophe prévisible. En effet, en dépit des moyens d'isolement, de traitement et de prévention par le vaccin, la grippe habituelle, ordinaire, tue plus de 5 000 personnes par an, uniquement en France [1]. Ceci justifie les inquiétudes qu'ont tous les spécialistes quant au risque d'apparition de nouveaux virus respiratoires, avec transmission interhumaine à haut niveau, provoquant une épidémie mondiale que nous nous ne serions, pour l'instant, pas à même d'enrayer.

### Conclusion

Trois phénomènes se conjuguent qui expliquent l'apparition de nouvelles maladies infectieuses : une meilleure reconnaissance des agents infectieux, la mondialisation de ces agents et de leurs vecteurs (moustiques, tiques) et une variabilité importante des germes, parmi lesquels les champions sont les virus à ARN. Le virus du chikungunya en est un très bon exemple : transmis par un moustique venu du Sud-Est asiatique, un virus venu d'Afrique centrale a permis l'apparition d'un nouveau mutant, qui a déclenché une épidémie à La Réunion !...

Nous vivons dans un monde tout petit, dont les distances diminuent, du fait de la rapidité des transports, avec une seule espèce humaine, sensible aux mêmes infections, et les microbes ne connaissent aucune frontière. Il est nécessaire d'instaurer un principe de vigilance pour détecter les nouvelles épidémies (plutôt

qu'un principe de précaution incompatible avec la variabilité du monde vivant) et d'implanter, dans les zones les plus pauvres et les plus peuplées, les conditions permettant de détecter au plus tôt les nouveaux agents infectieux.

### Note

\* Université Aix-Marseille.

### Références bibliographiques

[1] Raoult (D.), *Les nouveaux risques infectieux. Grippe aviaire, SRAS, et après ?* Lignes de Repères, Paris, 2005.

[2] Hotez (P.J.), Molyneux (D.H.), Fenwick (A.), Kumaresan (J.), Sachs (S.E.), Sachs (J.D.) & Savioli (L.), Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med* 357:1018-1027, 2007.

[3] Edwards (R.A.) & Rohwer (F.), Viral metagenomics. *Nat Rev Microbiol* 3:504-510, 2005.

[4] Janda (J.M.) & Abbott (S.L.), 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory : pluses, perils, and pitfalls. *J Clin Microbiol* 45:2761-2764, 2007.

[5] Drancourt (M.), Berger (P.) & Raoult (D.), Systematic 16S rRNA gene sequencing of atypical clinical isolates identified 27 new bacterial species associated with humans. *J Clin Microbiol* 42:2197-2202, 2004.

[6] Ley (R.E.), Turnbaugh (P.J.), Klein (S.) & Gordon (J.I.) Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444:1022-1023, 2006.

[7] Zhang (T.), Breitbart (M.), Lee (W.H.), Run (J.Q.), Wei (C.L.), Soh (S.W.), Hibberd (M.L), Liu (E.T.), Rohwer (F.) & Ruan (Y.), RNA viral community in human feces : prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biol* 4:e3, 2006.

[8] Shirley (S.M.), Kark (S.), Amassing efforts against alien invasive species in Europe. *PLoS Biol* 4:e279, 2006.

[9] Charrel R.N., de L, X, Raoult (D.), Chikungunya outbreaks—the globalization of vector-borne diseases. *N Engl J Med* 356:769-771, 2007.

[10] Charrel (R.N.), de L, X, Raoult (D.), Seasonality of mosquitoes and chikungunya in Italy. *Lancet Infect Dis* 8:5-6, 2008.