

## Nouveautés et espoirs en pathologie infectieuse

par Michel Ramuz

Unité INSERM 431, Faculté de Médecine, Avenue Kennedy, 30900 Nîmes  
e-mail : docallaghan@zeus.sc.univ-montp1.fr

Reçu le 3 mai 1999

### RÉSUMÉ

Ces dernières décennies, de nouvelles pathologies infectieuses ont fait leur apparition. Selon les cas, elles étaient secondaires soit à l'émergence de nouveaux agents pathogènes, soit à de nouvelles pratiques sociales, économiques ou thérapeutiques permettant l'expression de la virulence de micro-organismes

connus mais jamais encore rencontrés en pathologie humaine. Des progrès récents ont été faits dans la compréhension des mécanismes de virulence qui permettront certainement de mieux diagnostiquer, mieux prévenir et mieux traiter les maladies infectieuses à l'avenir.

### SUMMARY Perspectives in infectious pathology

Over the last few decades, changes in socio-economic conditions and social practices as well as aggressive therapy of many diseases have led to the emergence of new infectious pathologies. These new pathologies are either associated with newly identified microbial species or the emergence of known

microbes which have encountered new environments in which they are able to cause disease. Recent progress has allowed us to understand the mechanisms by which these pathogens express their virulence and will certainly allow us to diagnose and treat these infections more efficiently in the future.

A la fin des années soixante-dix et après un siècle de découvertes sur l'étiologie et la physiopathologie des maladies infectieuses, l'impression qui prévalait était que la majeure partie des infections avait été décrite, aussi bien dans leurs manifestations cliniques que d'un point de vue physiopathologique. Ce triomphalisme était renforcé par la réelle efficacité des traitements antibiotiques, qui avait fait régresser la mortalité de maladies aussi redoutables que la tuberculose ou la syphilis, ou encore les infections à bactéries pyogènes. Trente ans après, cet optimisme a dû être tempéré pour plusieurs raisons. La première est que les infections restent parmi les causes les plus fréquentes de mortalité dans le monde : de nos jours, la tuberculose occupe la première place, suivie par le paludisme ; les diarrhées infectieuses sont la deuxième

cause de mort infantile. La deuxième raison tient à l'émergence, dans les trente dernières années, de nouvelles pathologies parasitaires, bactériennes et surtout virales, inconnues jusqu'alors. La troisième est l'apparition de résistances des bactéries aux antibiotiques et l'échec de nombreuses tentatives de vaccination. Pour toutes ces raisons, notre perception de la pathologie infectieuse a dû être révisée.

### LES MALADIES ÉMERGENTES

A la suite de l'apparition de pathologies nouvelles, comme les légionelloses ou le SIDA, ou encore de manifestations infectieuses, parasitaires, bactériennes ou

virales observées uniquement au cours d'états d'immunosuppression, le terme de maladies émergentes a été forgé. Il est de plus en plus souvent utilisé, mais il faut cependant remarquer que ce groupe de pathologies est hétérogène et recouvre des situations très diverses.

Il y a d'abord les nouvelles *étiologies*. Il s'agit là de la découverte d'une cause infectieuse pour certaines pathologies connues depuis longtemps. Par exemple, le rôle de *Borrelia burgdorferi* dans la maladie de Lyme ou de celui d'*Helicobacter pylori* dans l'ulcère gastro-duodénal. Tel est aussi le cas en virologie, avec le rôle soupçonné de l'herpes virus type 8 dans la maladie de Kaposi. La mise en évidence de ces agents infectieux dans ces maladies a été importante puisqu'elle a permis la définition de thérapeutiques efficaces.

Il y a ensuite les nouvelles *épidémiologies*. Là encore, il s'agit de maladies connues depuis longtemps, mais dont l'épidémiologie s'est modifiée dans le dernier demi-siècle. Le développement de l'industrie agro-alimentaire a été la cause de l'apparition d'épidémies étendues de listérioses, atteignant des populations importantes par l'intermédiaire de fromages ou de charcuteries fabriqués industriellement, alors que ces maladies se présentaient dans le passé sous forme sporadique ou familiale. Un deuxième exemple est celui des salmonelloses ou des yersiniozes, dont la multiplication de nos jours suit le même mécanisme, lié dans ces deux cas à l'élevage extensif des poulets ou des porcs. Un autre exemple intéressant est celui des maladies nosocomiales dont l'incidence a suivi les progrès de la médecine et de la chirurgie et le recours plus fréquent à l'hospitalisation.

Le troisième groupe est formé de pathologies réellement nouvelles, dans le sens où il est impossible de retrouver dans les traités de médecine, même peu anciens, une description correspondant à ces maladies. La première de ces nouvelles infections a été certainement la légionellose, reconnue pour la première fois lors de l'épidémie de Philadelphie en 1977. *Legionella*, identifiée à cette occasion, est pourtant une bactérie très anciennement apparue dans la nature, qui jusqu'à maintenant n'infectait que les amibes, comme on le sait maintenant. Sa virulence pour l'Homme ne s'exprime que par l'inhalation d'aérosols contaminés, aérosols produits par les appareils de climatisation ou de douches. Les infections virales nouvelles, comme l'infection HIV ou l'hépatite à virus C, sont dues cette fois à des virus nouveaux, dont la transmission a été facilitée par l'apparition de comportements sociaux nouveaux, comme les voyages, l'expansion de la toxicomanie ou l'utilisation de plus en plus fréquente de sang ou de dérivés sanguins à des fins thérapeutiques. Dernière en date, l'encéphalopathie spongiforme, connue sous le nom de maladie de Creutzfeld-Jacob juvénile, est liée à l'épidémie dite des « vaches folles », elle-même consécutive à une pratique nouvelle en élevage, c'est-à-dire l'addition à l'alimentation de ces animaux de poudres de viandes provenant de bétail « contaminé » par des prions.

Ces deux derniers groupes de « maladies émergentes » nous permettent de tirer deux leçons intéressantes. La première est que nous ne pouvons plus considérer que le

catalogue des maladies infectieuses pouvant atteindre l'Homme est définitivement clos. Il est vraisemblable que l'évolution des micro-organismes conduira à l'apparition de nouveaux agents infectieux, plus probablement chez les virus. La deuxième est que souvent l'apparition d'un agent infectieux nouveau ou l'expression nouvelle d'une maladie infectieuse sont précédées d'une modification des comportements ou des conditions de vie de l'Homme. La conclusion évidente est qu'il est infiniment probable que de nouvelles pathologies infectieuses se manifesteront dans l'avenir, du fait même de la mobilité et de l'attrait du nouveau des populations humaines.

## NOUVEAUTÉS EN PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES INFECTIEUSES

La connaissance des mécanismes de la virulence des agents infectieux a fait des progrès considérables depuis la fin XIX<sup>e</sup> siècle, c'est-à-dire depuis la démonstration par Pasteur, Koch et quelques autres microbiologistes, du rôle des parasites, des bactéries et des virus comme cause des maladies infectieuses. Grâce à d'innombrables travaux, bien des aspects cliniques, ainsi que l'épidémiologie de ces maladies ont pu être compris. Des mesures d'hygiène et de prévention ont complètement changé la prévalence de beaucoup d'infections, du moins dans les pays dits développés.

Il n'en reste pas moins que les nouvelles pathologies, l'absence de traitements actifs pour beaucoup d'agents infectieux, l'apparition de résistances aux molécules antimicrobiennes connues, la difficulté de trouver de nouvelles molécules par les méthodes traditionnelles, l'échec de la création de vaccins efficaces pour des pathologies graves et répandues comme la tuberculose, le paludisme et le SIDA, doivent tempérer notre optimisme.

Jusqu'à maintenant, les études se sont intéressées surtout à la relation de l'agent infectieux et de l'organisme qu'il parasite. Ces travaux ont permis de comprendre l'essaiage de ces agents dans l'organisme, leur action dans l'apparition de lésions et la réponse immunitaire à cette invasion, c'est-à-dire des manifestations tardives de l'infection. Il est à remarquer que peu de médicaments anti-infectieux ont pu être définis par ces études, le plus connu étant l'interféron. En particulier, l'utilisation des anticorps, polyclonaux puis monoclonaux, a été très décevante, en dehors des maladies toxiques pures. De même, l'administration de cytokines ou d'anti-cytokines n'a pas été suivie des résultats escomptés.

Pour ces raisons, les chercheurs se tournent maintenant plutôt vers l'étude des tout premiers stades de l'infection, c'est-à-dire l'entrée de l'agent infectieux dans l'organisme. Cela se traduit par des travaux de plus en plus nombreux sur les relations entre l'agent et la cellule, censée représenter le lieu de pénétration de cet agent. Les premiers à avoir emprunté cette voie de la biologie cellulaire sont les virologistes, puisqu'un virus ne peut se multiplier en dehors d'une cellule. Le résultat a été la découverte de nouveaux médicaments dans le cas du

SIDA et de l'hépatite C, comme les anti-protéases ou la ribavarine, nouvelles molécules sortant du cadre des analogues de nucléotides généralement utilisés en médication antivirale. Mais, depuis une dizaine d'années, parasitologistes et bactériologistes leur ont emboîté le pas.

Pour ces derniers, cela s'est traduit par des résultats inédits pour quelques infections bactériennes, comme celles à *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* ou *Listeria*. De ces modèles, il ressort que chaque bactérie envahit une cellule par un mécanisme particulier, mais obéissant à un schéma général qu'on peut ainsi résumer. En premier lieu, chaque bactérie reconnaît à la surface de la cellule un récepteur particulier. Ensuite elle injecte, grâce à un système complexe de sécrétion, des protéines qui interfèrent avec une fonction cellulaire (protéine G, en particulier), conduisant à une polymérisation de l'actine cellulaire et à la formation de différents types de pseudopodes selon la bactérie. Ainsi c'est la bactérie qui choisit sa manière d'entrer dans la cellule, qu'elle soit épithéliale ou macrophagique, grâce à des systèmes complexes de transduction des signaux. Non seulement ces études nous éclairent sur les mécanismes inconnus jusqu'alors de l'infection, mais ils apportent aussi des renseignements nouveaux sur le fonctionnement de la cellule normale. Beaucoup d'autres modèles sont à l'étude, tant en pathologie parasitaire que bactérienne, qui compléteront notre vision des tout premiers instants des maladies infectieuses.

## LES ESPOIRS EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Ces études, pour le moment, restent essentiellement cognitives. Mais les progrès récents en thérapeutique antivirale nous montrent qu'elles devraient déboucher sur des applications dans la lutte contre les infections bactériennes et parasitaires. Ainsi, elles ont permis la découverte récente d'un vaccin contre les shigelloses. Des vaccins enfin efficaces contre les salmonelloses ont vu le jour. Mais le développement de nouveaux médicaments non antibiotiques reste encore hypothétique, car les études citées ci-dessus sont encore trop partielles. Il est probable que, pour de nombreuses années encore, la lutte contre les bactéries s'appuiera toujours sur les antibiotiques. Il est cependant urgent de trouver d'autres médicaments, permettant non seulement de répondre à la montée des résistances des micro-organismes aux antimicrobiens, mais aussi d'aider au traitement du choc septique pour lequel la thérapeutique classique n'est pas suffisante.

Le séquençage complet du génome de plus en plus de bactéries pathogènes, et de quelques parasites, représente aussi une nouvelle voie. Il permet de retrouver, chez de nombreux organismes pathogènes, des gènes communs

impliqués dans la virulence, malgré leur éloignement phylogénétique ou la différence des manifestations pathologiques qu'ils induisent. C'est par exemple le cas des systèmes de sécrétion de type IV, qui permettent l'exportation de grands complexes protéiques, dont la présence est attestée chez une dizaine d'agents infectieux aussi différents que les rickettsies, les mycobactéries, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori* ou *Bruceella*.

D'autres innovations peuvent être attendues de l'irruption de la biologie moléculaire et cellulaire dans la recherche en pathologie infectieuse. Les nouvelles connaissances acquises sur les agents infectieux devraient déboucher sur une plus grande rapidité et une amélioration de la qualité des examens biologiques concourant au diagnostic et au traitement des infections. Une voie prometteuse est celle des « puces à ADN », une technologie dont on peut espérer qu'elle permettra une identification rapide des micro-organismes dans un prélèvement et la détermination de leur sensibilité aux médicaments anti-infectieux, sans culture préalable et donc dans un délai de quelques heures et non de quelques jours, comme c'est actuellement le cas. Une meilleure connaissance des gènes impliqués dans la virulence permettra aussi, grâce à ce procédé, de préciser le rôle de ces micro-organismes dans la pathologie explorée. Par exemple, on commence à mieux comprendre le mécanisme de la virulence des souches d'*Escherichia coli* uropathogènes, en particulier la participation d'adhésines qui leur permettent d'adhérer aux cellules de l'épithélium des voies urinaires. Ces études demandent à être approfondies, mais on peut penser que, si on arrive à des résultats indiscutables, la technique citée ci-dessus permettra de reconnaître, dans un prélèvement, les souches susceptibles de provoquer des infections urinaires de celles qui ne sont que des contaminations du prélèvement. Il sera donc possible aux biologistes de fournir aux cliniciens des arguments beaucoup plus précis pour le diagnostic des infections.

## CONCLUSION

L'histoire de l'Homme a été jalonnée par des catastrophes sanitaires, depuis la peste au XIV<sup>e</sup> siècle jusqu'au SIDA des années quatre-vingt. Ainsi, il serait illusoire de croire que le temps des grandes épidémies est terminé. Deux défis restent à relever en cette fin de millénaire : la lutte contre les maladies infectieuses historiques, causes de mortalité première dans les pays en voie de développement, et la découverte de nouveaux médicaments anti-infectieux, afin de contourner les phénomènes de résistance de plus en plus nombreux. Cela suppose une étude plus fine des mécanismes de virulence et la recherche de médicaments pouvant interférer avec eux.