

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 éloquentes : 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 aigu 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 traumatismes 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 décliné 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 trousseaux de diagnostic, de molécules anti-infectieuses (éventuellement génériques) et de vaccins.

2 | Les maladies infectieuses : une perspective franco-européenne

Deux paramètres dominant, 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 1^{er} 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 croissance 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 déchiffrement 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'autres 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 mécanismes 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 baumannii* 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'OMS¹.

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 6^e 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., Jouglu 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. (Suppl.)*, **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.