CHAPITRE 4

Pourquoi il y aura toujours des maladies infectieuses

CLAUDE COMBES

Introduction

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

1 | La nature de notre relation avec les pathogènes

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

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

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

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

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

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

2 | L'avantage du temps de génération

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

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

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

3 | L'avantage de la variation

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

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

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

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

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

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

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

4 | La réponse « génétique » des hôtes

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

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

5 | La réponse « culturelle » des hôtes

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

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

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

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

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

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

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

6 | L'imprédictibilité de l'avenir

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

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

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

Conclusion et recommandations

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

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

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

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

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

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

Références bibliographiques

- Camacho JPM., Bakkali M., Corral JM., Cabrero J., Lopez-Leon MD., Aranda I., Martin-Alganza A., Perfecti F. (2002). Host recombination is dependent on the degree of parasitism. *Proc R Soc, London B*. **269** : 2173-2177.
- Combes C. (2001). *Parasitism. The Ecology and Evolution of Intimate Interactions*. University of Chicago Press, 728 pp.
- Frank SA. (2002). *Immunology and Evolution of Infectious Diseases*. Princeton University Press, 352 pp.
- Gell-Mann M. (1995). What is complexity? *Complexity*, **1** : 16-19.
- Hardin G. (1968). The Tragedy of the Commons. *Science*, **162** : 1243-1248.
- Heesemann J., Schubert S., Rakin A. (1999). Ecological aspects of evolutionary development of bacterial pathogens. *Nova Acta Leopoldina*, **307** : 23-38.
- Korzybski A. (1933). *Science and sanity : an introduction to non-aristotelician systems and general semantics*. Library of Congress, USA, 824 pp.
- Maynard Smith J., Szathmari E. (1997). *The major transitions in Evolution*. Oxford University Press, Oxford.
- Mooney HA., Cleland EE. (2001). The evolutionary impact of invasive species. *Proc Natl Acad Sci USA*, **98** : 5446-51.
- Prochiantz A. (2001). *Machine-esprit*. Odile Jacob, Paris, 224 pp.
- Taddei F., Radman M., Maynard-Smith J., Toupance B., Gouyon PH., Godelle B. (1997). Role of mutator alleles in adaptive evolution. *Nature*, **387** : 700-702.
- Van Valen L. (1973). A new evolutionary law. *Evol Theory*, **1** : 1-30.