

## MECANISMES D'APPARITION ET DE DEVELOPPEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES : INTRODUCTION

B. TOMA\*

**RESUME** : Dans une première partie de cet exposé introductif destiné à préciser le cadre et les grandes lignes du thème d'étude de la journée, l'auteur analyse les critères apparemment nécessaires pour admettre qu'une nouvelle maladie soit apparue. Dans une seconde partie, il met en place les trois éléments fondamentaux responsables de l'évolution permanente, bien que parfois très lente, de chaque maladie : la population de l'agent pathogène, la population de l'espèce réceptive (ou des espèces) et le milieu de vie de cette espèce (ou de ces espèces).

**SUMMARY** : In this first lecture, aimed to specify the frame and the general outlines of the topic of the meeting, the author analyses first the criterions apparently necessary to speak of the emergence of a new disease. Then the three basic components of the continuing evolution, even if at a very low speed, of every disease are put together : the population of the pathogen, the population of the receptive species (one or more), and the environment of this (or these) species.

\*  
\* \* \*

L'évolution des maladies infectieuses, si remarquablement évoquée par Ch. Nicolle, s'impose de nos jours à l'esprit d'autant que les exemples illustrant la naissance ou les modifications de visage de maladies ne manquent pas.

Bien sûr, l'exemple le plus frappant, à l'heure actuelle, est celui du S.I.D.A. dont l'apparition tout à fait inattendue et le développement exponentiel posent un grave problème de santé publique à de nombreux pays.

Mais le S.I.D.A. est-il réellement une maladie nouvelle ?  
Apparaît-il souvent de nouvelles maladies ?  
Comment peut-on être sûr qu'une maladie est réellement nouvelle ?  
Quels sont les mécanismes d'apparition de telles maladies ?

---

\* Ministère de l'Agriculture, E.N.V.A., Maladies contagieuses, 94704 Maisons-Alfort Cedex.

L'analyse de ces questions et les réponses (ou embryons de réponse) que l'on peut y apporter sont doublement intéressantes : d'une part, sur le plan de la satisfaction intellectuelle d'épidémiologistes en quête d'une meilleure connaissance de ces phénomènes épidémiologiques passionnants ; d'autre part, sur le plan pragmatique en imaginant qu'une meilleure connaissance de tels mécanismes devrait permettre sinon d'empêcher la naissance de nouvelles maladies à l'avenir, mais du moins, d'en limiter le nombre ou d'être mieux préparé pour y faire face de façon plus rapide et plus efficace.

C'est dans cette double optique que s'inscrit cette journée dont le but est, à l'aide d'exemples choisis en pathologie humaine puis en pathologie animale, d'illustrer la réalité de l'apparition et du développement de maladies infectieuses ainsi que d'analyser leur mécanismes.

Cet exposé introductif a pour objet de situer les problèmes abordés, de tracer les limites du sujet et de mettre en place les différents acteurs de la naissance et de la vie des maladies infectieuses (pour ce qui est de la mort, les exemples sont très peu nombreux).

### **REALITE DE L'APPARITION ET DU DEVELOPPEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES**

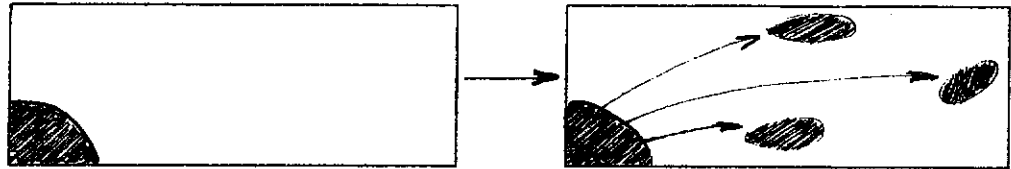
En fait, ce chapitre se bornera pratiquement à l'analyse de la réalité de l'apparition de maladies infectieuses, car personne ne peut mettre en doute leurs changements de visage. En revanche, il convient de définir les critères autorisant à parler de "maladie nouvelle" et de bien différencier, en particulier, "naissance" de maladie nouvelle de "diffusion", de "reconnaissance", d'"identification", etc.

Il faut tout d'abord bien rappeler que l'apparition dans un pays donné, d'une maladie qui y faisait défaut jusqu'alors mais qui était bien connue dans différents pays, sort du cadre de notre étude, correspond simplement à une modalité "banale" de diffusion du virus, même si les conséquences sont très importantes pour le pays, et se rencontre fréquemment : pour prendre quelques exemples, l'atteinte de divers pays d'Europe occidentale, d'Amérique du sud ou des Caraïbes par le virus de la peste porcine africaine sorti de son berceau africain d'origine, l'apparition de cas humains et animaux de mélioiïdose en Europe occidentale et aux Etats-Unis à partir du réservoir du sud-est asiatique, la récente apparition du virus Duvenhage du groupe rabique au Danemark, l'envahissement progressif de différents pays d'Europe de l'ouest par la varroatoïse sont passionnants, parfois très préoccupants et illustrent la remarquable diversité des modalités de transmission des agents pathogènes, mais ne correspondent pas du tout à la naissance de maladies (cf figure 1).

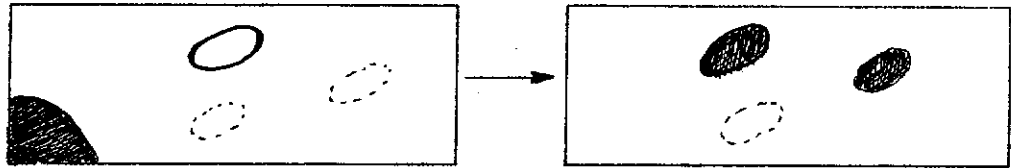
Figure 1 : Représentation schématique de la distinction entre maladies réellement nouvelles (cas 4) et des phénomènes différents : diffusion d'une maladie (cas 1) ; identification ou reconnaissance d'une maladie (cas 2) ; révélation clinique d'une infection antérieure (cas 3).

- Maladie sous forme clinique identifiée
- Maladie sous forme clinique, méconnue
- ⊖ Infection inapparente

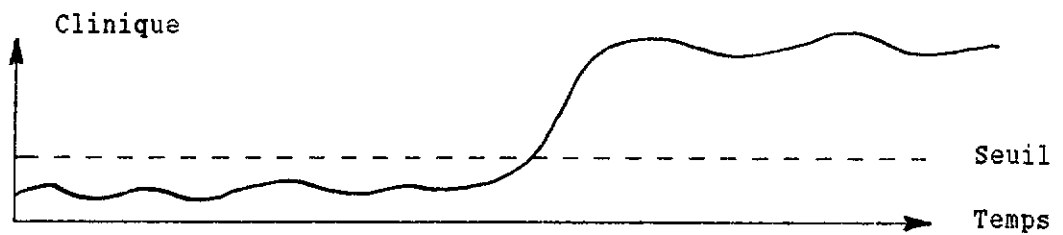
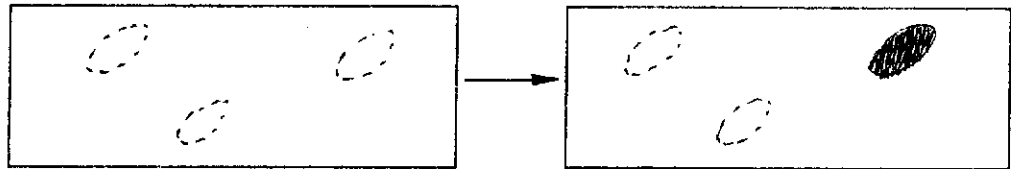
CAS 1



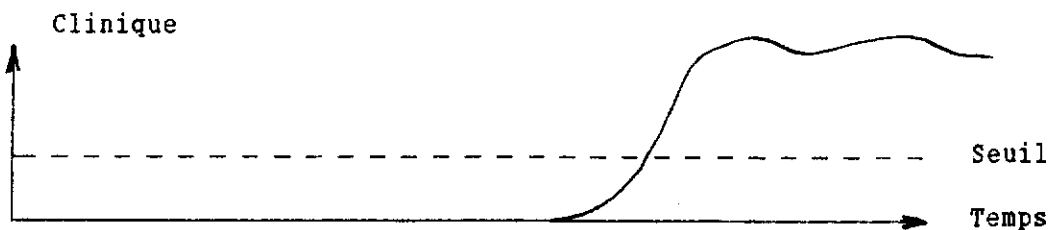
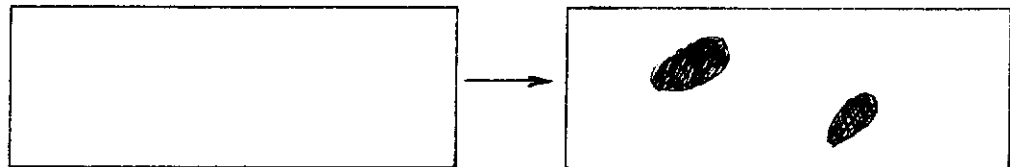
CAS 2



CAS 3



CAS 4



Cette figure 1 permet d'évoquer une deuxième catégorie de phénomène qu'il ne faut pas confondre avec la naissance vraie d'une maladie : en effet, certaines maladies peuvent exister dans divers pays et y être connues, mais en même temps, évoluer dans d'autres pays, sous forme cliniquement exprimée ou non et y être méconnues jusqu'à ce que leur présence y soit identifiée, sous l'effet de facteurs très divers allant du hasard à la curiosité plus importante d'un scientifique, à des relations de travail récemment établies avec une équipe spécialisée d'un autre pays où la maladie est devenue identifiable en routine au laboratoire, etc.

Pour illustrer cette catégorie, on peut prendre deux exemples en France, la fièvre hémorragique avec syndrome rénal et la maladie de Lyme qui, toutes deux, existent certainement depuis longtemps en France mais dont la présence n'a été identifiée avec certitude qu'au cours de ces dernières années.

Une troisième catégorie d'infections est représentée par celles qui existent dans différentes régions mais y sont partout méconnues, notamment parce que non exprimées cliniquement. Pour des raisons variées, elles peuvent, à un moment donné, dans un pays donné, se traduire cliniquement et, donc, donner l'impression d'une apparition complète alors qu'il ne s'agit que d'une révélation clinique d'une infection inapparente existant parfois depuis longtemps. La recherche d'anticorps dans des sérums conservés au congélateur et prélevés à diverses dates auparavant permet, dans un tel cas, de confirmer l'existence de l'infection inapparente bien avant sa révélation clinique. Ici aussi, il ne s'agit pas réellement de la naissance d'une maladie.

Cette dernière ne correspond qu'à la partie terminale de la figure 1 qui concerne une maladie n'existant antérieurement ni sous forme clinique ni sous forme inapparente et pour laquelle la recherche d'anticorps se révèle totalement négative avant une certaine date.

Il s'agit donc là de premiers critères à exiger pour pouvoir parler de maladie nouvelle :

- . absence antérieure démontrée de la maladie cliniquement exprimée en un point quelconque du globe ;
- . absence d'infection inapparente démontrée par la négativité des recherches effectuées sur des sérums congelés et prélevés avant une date donnée, quelle que soit la région considérée.

A ces critères semble correspondre la parvovirose canine ; cependant, les maladies qui satisfont ces critères demeurent sans doute en nombre limité.

Un troisième critère est à ajouter : il s'agit de la démonstration d'un agent pathogène nouveau en tant qu'espèce et non pas en tant que simple variant antigénique au sein d'une même espèce ; ainsi, une nouvelle pandémie de grippe due à un nouveau sous-type de virus grippal humain ne correspond pas à une maladie nouvelle : il s'agit de la grippe avec un tableau clinique classique ; il en est de même pour un nouveau sous-

type, ou type de virus de la fièvre aphteuse ou de virus de la fièvre catarrhale maligne (blue-tongue) ou pour les nombreux variants antigéniques de certains rétrovirus (anémie infectieuse des équidés, visna-maedi...).

En résumé, on s'aperçoit que les maladies méritant réellement le qualificatif de "nouvelles" sont donc peu nombreuses (car devant avoir permis la vérification des trois critères évoqués dans l'encadré 1) et que, dans la plupart des cas, il s'agit de phases de la vie (développement et non pas naissance) d'infections ou de maladies déjà connues. Plusieurs exemples traités au cours de la journée le démontreront. Il nous faut aborder maintenant les mécanismes.

**Encadré 1 : Critères exigibles pour considérer qu'une maladie est nouvelle.**

- Démonstration de l'absence antérieure de cette maladie sous forme cliniquement exprimée en un point quelconque du globe.
- Démonstration de l'absence d'infection inapparente, de la même façon, apportée par des réponses exclusivement négatives à une enquête sérologique rétrospective.
- Démonstration de l'existence d'une nouvelle espèce d'agent pathogène (et non pas simplement d'un variant, sous-type ou type nouveau d'une espèce pathogène connue).

**MECANISMES DE L'APPARITION ET DU DEVELOPPEMENT  
DES MALADIES INFECTIEUSES**

**1/ NAISSANCE D'UNE MALADIE**

Nous venons de le voir, la naissance réelle d'une maladie infectieuse implique l'apparition d'un nouvel agent pathogène.

Celui-ci sera issu forcément d'un ou de deux agents pathogènes pré-existants. Parmi les mécanismes, le premier à évoquer est celui d'une **mutation** ; il faudrait que celle-ci soit telle qu'elle n'entraîne pas seulement une nouvelle spécificité antigénique (sans modification de spectre zoologique ou de tableau clinique, à l'instar d'un variant antigénique déjà évoqué), mais un changement d'espèce sensible ou de tableau clinique. L'aptitude à subir de telles mutations varie avec les groupes d'agents pathogènes, mais les rétrovirus semblent représenter un groupe bien placé dans ce domaine.

Un autre mécanisme possible est la **recombinaison** à partir de deux agents pathogènes infectant le même hôte.

Ce mécanisme, assez rare sans doute dans les conditions naturelles, serait de nature à faire apparaître plus facilement une espèce nouvelle différant par plusieurs caractères de chacune des deux espèces d'origine.

D'autres mécanismes pourraient sans doute être cités. Il faut toutefois remarquer que le produit de ces mécanismes, survenant de façon spontanée, ne correspond que de façon tout à fait exceptionnelle à une nouvelle espèce possédant un potentiel pathogène et de diffusion permettant une émergence.

En revanche, on ne peut qu'être inquiet devant l'hypothèse d'une accélération considérable de ces phénomènes que permettent les techniques actuelles (et, a fortiori, futures) de génie génétique.

Ce qui ne survenait jusqu'à présent que de façon aléatoire, rarissime, et avec une très faible efficacité peut maintenant être obtenu au laboratoire, facilement, rapidement, de manière parfaitement orientée et efficace.

On peut, à juste titre, redouter que dans quelque (s) laboratoire (s) soit déjà disponible (ou facilement obtenu dans l'avenir) un (ou des) agent (s) pathogène (s), virus par exemple, possédant le pouvoir pathogène du virus rabique pour l'Homme, la très courte incubation d'un rhinovirus et le pouvoir de diffusion pandémique d'un virus grippal...

En tout cas, dorénavant le processus spontané, lent, aléatoire, d'un rendement infime peut être remplacé par une programmation dirigée, à haut rendement, capable de faire apparaître une profusion d'agents pathogènes nouveaux.

## 2/ DEVELOPPEMENT D'UNE MALADIE INFECTIEUSE

Une maladie infectieuse est une entité vivante, impliquant au minimum deux populations, et pouvant atteindre un degré remarquable de complexité lorsque le spectre zoologique atteint ou réceptif est étendu.

La complexité minimale est celle de la population de l'agent pathogène et de la population de l'espèce sensible, lorsqu'une seule espèce se montre sensible. Ce niveau minimal de complexité est pourtant déjà élevé car si l'on prend l'exemple de l'Homme, les caractéristiques des populations humaines offrent déjà à l'agent pathogène des conditions extrêmement différentes en fonction du climat, des modes de vie, d'alimentation, de déplacement, etc. A fortiori, lorsque l'agent pathogène peut se multiplier chez plusieurs dizaines d'espèces animales (certaines arboviroses) !

Chaque maladie infectieuse comprend donc trois éléments de base, susceptibles, chacun, de changements :

. la population de l'agent pathogène,

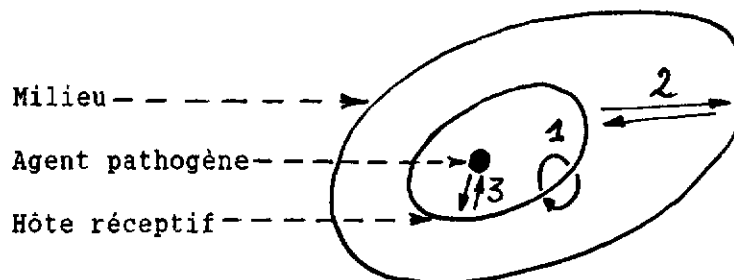
- . la population de l'espèce hôte (ou des espèces hôtes) hébergeant l'agent pathogène,
- . le milieu de vie de l'espèce hôte.

Le visage clinique et épidémiologique d'une maladie est en constante évolution (parfois extrêmement lente et par conséquent imperceptible au plan d'une génération humaine, parfois accélérée comme le montreront des exemples des conférences de la journée) résultant des changements de chacun de ces trois éléments de base et de leurs interactions.

Comme le suggère la figure 2, très simple, très schématique, les interactions, entre ces trois éléments sont nombreuses : ainsi, des changements survenant dans l'espèce hôte (humaine par exemple) et concernant le mode de vie, l'alimentation (cf exposé de H.H. Mollaret), les déplacements, les loisirs, etc., retentissent sur de nombreuses maladies pour en faciliter (en général) la diffusion ou l'expression.

De même, des changements apportés par l'Homme au milieu naturel retentissent sur les maladies (cf exposé de P. Rollin).

Figure 2 : Représentation schématique des inter-relations existant entre les trois éléments fondamentaux d'une maladie (agent pathogène, population hôte et milieu de vie de cette population) et conditionnant son évolution.



1. L'hôte (dans le cas de l'Homme) modifie sa sensibilité ou son risque d'exposition en agissant sur différents aspects comportementaux ou sociaux.
2. L'hôte modifie son milieu et, à l'inverse, le milieu influe sur la réceptivité de l'hôte.
3. Les modifications de l'hôte se répercutent sur l'agent pathogène. Le font évoluer et ultérieurement ces modifications se répercutent sur l'hôte.

On retrouve les mêmes aspects en pathologie animale, notamment en élevage avec les modifications du milieu artificiel créé par l'Homme, relatives à l'alimentation, au mode d'élevage, à la concentration des élevages, à la sélection animale, etc.

\*  
\* \* \*

Chaque maladie est donc la résultante des interactions entre la population de l'agent pathogène, la population de l'espèce (ou des espèces) hôte et du milieu de vie de cette dernière.

Chacune de ces trois composantes est en perpétuelle, même si très lente, évolution, et, a fortiori, leur résultante.

Les exemples traités dans les exposés suivants montreront, dans toute la mesure du possible, la responsabilité de chacun de ces trois éléments de base dans l'évolution des maladies infectieuses et analyseront la fiabilité de l'hypothèse d'apparition de nouvelles maladies.