

Éditorial

Vivre avec les pathogènes au XXI^e siècle

François Renaud



► La population mondiale - 7 milliards aujourd'hui - atteindra 9 à 10 milliards, voire plus, à la fin de ce siècle. Un défi pour nos sociétés et les politiques qui les dirigent sera de nourrir ces populations, un autre d'assurer leur cohabitation avec des pathogènes qui ont toujours été là, depuis l'aube de la vie sur notre planète, et appartiennent, comme nous, au grand livre du vivant ! Chikungunya, dengue, sida, tuberculose, paludisme, sont là pour nous le rappeler. Mais déjà à l'Ère primaire ou Paléozoïque, voici plus de 300 millions d'années, bien avant l'émergence de l'Homme, les insectes étaient parasités par des virus [1]. Le danger ne vient pas des prédateurs contre lesquels l'homme sait se défendre et qu'il élimine, mais des parasites/pathogènes pour lesquels il représente un écosystème parmi d'autres, et avec lesquels il va devoir cohabiter dans une interaction intime, tantôt pacifique tantôt agressive, voire mortelle pour lui. Or, toutes les productions de masse que l'homme développera dans son futur pour nourrir les populations offriront à ces pathogènes de nouvelles opportunités de se propager.

Les interactions symbiotiques entre des pathogènes et leurs hôtes, vecteurs de maladies humaines, que décrivent Fabrice Vavre et Patrick Mavingui dans ce numéro de *médecine/sciences* [2]

(→) Voir page 953 de ce numéro

(→), présentent de nombreuses facettes, allant de l'agression (parasites/pathogènes) lorsque l'un des deux partenaires profite de l'autre, à la coopération ou mutualisme lorsque l'interaction est avantageuse pour les deux partenaires. Nous ne naissons pas pathogènes, nous le devenons, pourraient nous dire les organismes pathogènes s'ils étaient dotés de la parole..., car ils n'ont pas sciemment décidé de nous nuire ! Pensons à l'endosymbiose mitochondriale, qui, pour certains, est à l'origine de la cellule eucaryote. « *Au fond, l'homme est un hybride primate-microbes¹* », mais pourquoi certains parasites deviennent-ils dangereux pour l'homme, autrement dit virulents ? Voilà une des questions fondamentales de la biologie du XXI^e siècle à laquelle il nous faudra répondre pour assurer la santé publique, animale et végétale. En effet, les problèmes de santé ne concernent pas seulement l'Homme, même si ce dernier focalise légitimement toute notre attention.

Sans tomber dans un néodarwinisme rigide, il est indéniable, comme le discutent fort bien F. Vavre et P. Mavingui, que dans

cette interaction hôte/parasite, ce sont les « meilleurs » qui gagnent à un temps T et dans un espace E. Ainsi, la pathogénicité (ou virulence) n'est qu'un phénotype - c'est-à-dire un produit du génome -, une variable qui dépend de l'organisation génétique du pathogène et de celle des hôtes et qui, dans un temps donné et dans un lieu donné (écosystème), confère un avantage à certains individus qui survivent et se reproduisent mieux que les autres. Néanmoins, cette pathogénicité/virulence a un revers, puisqu'un parasite qui élimine trop rapidement son hôte, par voie de conséquence, se « suicide ». Prenons le cas du virus H5N1 qui a fait l'objet de tant de débats². Ce virus est le produit d'un type d'écosystème particulier engendré et entretenu par l'homme : dans certaines régions du Globe où la densité de population est particulièrement élevée, les élevages de volailles sont de véritables « réacteurs biologiques » dans lesquels l'homme insuffle sans cesse la matière première (volaille hôte), ce qui a permis l'émergence et la sélection de variants viraux très pathogènes, dont la diffusion rapide est favorisée par la faible diversité génétique des animaux, sélectionnés pour leur productivité. Cette virulence est donc un trait phénotypique que l'on peut sélectionner et, donc, contre-sélectionner.

Cette contre-sélection du parasitisme virulent est bien illustrée par nos deux collègues quand ils développent l'intérêt de l'utilisation de *Wolbachia*, une bactérie endosymbionte des vecteurs d'arbovirus, pour lutter contre la propagation de la dengue (→). Mais curieusement, l'exploitation de la diversité des pathogènes et de leur écosystème dans la lutte contre les agressions demeure très peu développée ; de fait, c'est à la biodiversité du monde végétal (essentiellement les champignons et les végétaux) et au criblage effectué par les chercheurs pour en isoler les principes actifs que l'on doit la majorité des molécules médicamenteuses (pénicilline, artémisine, paracétamol, morphine, quinine, etc., la liste exhaustive serait trop longue). Pourtant, les pathogènes s'associent ou se combattent au sein d'un hôte - et nous sommes l'un de ces hôtes - et nous avons la preuve que ces associations de malfaiteurs peuvent être exploitées en notre faveur. Par exemple, les co-infections entre pathogènes peuvent conduire à une moindre virulence des protagonistes [4]. C'est le

(→) Voir la Brève de Julien Martinez, page 947 de ce numéro

¹ Sansonetti P. Des microbes et des hommes. Chaire de Microbiologie et maladies infectieuses. Leçon inaugurale du Collège de France prononcée le jeudi 20 novembre 2008.

² À ce sujet, il convient de saluer l'ouvrage de Michel Gauthier Clerc « Une mouette est morte à l'Assemblée nationale », qui expose les défis futurs de notre société en matière d'attaques de pathogènes [3].

cas du paludisme à Madagascar, où la présence de vers intestinaux (Nématodes) chez des enfants semble augmenter leur protection contre l'infection par l'agent paludéen *Plasmodium falciparum* [5]. À l'inverse, une infection par le virus de l'herpès augmente les taux d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), et le rôle de cofacteur des infections sexuellement transmissibles bactériennes dans la transmission par le VIH est désormais bien établi [6]. Ainsi, au même titre que les animaux libres, les parasites se combattent ou s'entraident. La compétition et la coopération, deux lois des sciences de l'écologie et de l'évolution, devraient être bien mieux exploitées pour comprendre et contrôler les maladies infectieuses.

Mais nous semblons n'avoir qu'une seule idée en tête, à laquelle nous consacrons tous les moyens : éradiquer les pathogènes. Or, au risque de choquer, un bon pathogène n'est certainement pas un pathogène mort. Que certains disparaissent et d'autres auront le champ libre pour augmenter leur virulence. Ou alors, il faut éradiquer tous les pathogènes, ce qui est évidemment impossible. Au sortir de la Seconde Guerre mondiale, l'avancée des progrès médicaux et technologiques a nourri de grands espoirs dans le domaine de la lutte anti-infectieuse. Nous devons admettre que, mis à part peut-être la variole, aucune maladie infectieuse n'a disparu aujourd'hui de cette planète, bien au contraire. En 1988, était lancée l'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, mais en 2010, s'il ne reste que quatre pays d'endémie, 23 pays précédemment exempts ont été réinfectés en raison d'une importation du virus³ ; l'actualité se charge aussi de nous rappeler la progression toujours plus inquiétante des pathogènes résistants : *Escherichia coli* résistante, *Mycobacterium tuberculosis* résistante, *Staphylococcus aureus* résistant [7] (→), *Plasmodium falciparum* résistant, etc. Ces attaques infectieuses font peur et les médias ne se privent pas d'en agiter l'épouvantail. Et pourtant, nous n'y sommes pas pour rien : si virulence et résistance sont deux caractéristiques phénotypiques des pathogènes, reconnaissons que nous les favorisons bien souvent par l'utilisation systématique d'antibiotiques [8] ou d'autres molécules de lutte anti-pathogènes. Mais les médecins doivent soigner les malades, et donc utiliser ces molécules. C'est une spirale dont l'issue positive est loin d'être évidente.

La lutte de demain passe par d'autres moyens et l'article de F. Vavre et P. Mavingui nous le montre très bien. Nous ne sommes plus dans l'ère de l'élimination du processus infectieux - objectif qui ne peut pas être atteint -, mais dans celle de son contrôle et de sa gestion. La diversité biologique de notre planète est une richesse, les pathogènes font partie de ce patrimoine, et il nous revient de comprendre les modalités écologiques et évolutives de leurs interactions avec leurs hôtes pour en tirer profit. Il faut aussi interpréter les interactions entre pathogènes et tirer parti de cette

(→) Voir à ce sujet le numéro thématique de m/s **Résistance aux antibiotiques, un enjeu international**, n° 11, vol. 26, novembre 2010

lutte qu'ils se livrent parfois pour favoriser les moins virulents. Cette démarche doit s'effectuer à l'échelle de la planète et des populations et non plus à celle des individus. Nos mentalités doivent évoluer et c'est l'association et la concertation entre médecins, biologistes de l'évolution, chimistes, pour ne citer qu'eux, qui pourront nous permettre d'aller de l'avant. Dans le combat à mener contre les microbes, l'étape du soin au malade infecté est trop réductrice et tardive : c'est une gestion commune et planétaire du risque et de l'attaque infectieuse qu'il nous faut mettre en place. L'avenir de nos populations en dépend. Mais l'Homme ne doit surtout pas oublier que le monde animal et le monde végétal sont concernés au même titre : l'émergence d'un pathogène virulent pour le riz, par exemple, pourrait provoquer indirectement autant de morts que la grippe, en raison des risques de famine. Sans un équilibre construit à l'échelle planétaire, que réclamait déjà Charles Nicolle⁴, la chute est inévitable ! ♦

Live with pathogens in the XXIth century

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Thézé J, Bézier A, Periquet G, et al. Paleozoic origin of insect large dsDNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 15931-5.
2. Vavre F, Mavingui P. Les bactéries symbiotiques d'arthropodes et de nématodes : de nouvelles alliées dans le contrôle des maladies infectieuses. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 953-8.
3. Gauthier-Clerc M. *Une mouette est morte à l'Assemblée nationale*. Paris : Buchet Chastel, 2011 : 140 p.
4. Alizon S, Lion S. Within-host parasite cooperation and the evolution of virulence. *Proc Biol Sci* 2011 ; 11 mai (online).
5. Brutus L, Watier L, Hanitrasoamampionona V, et al. Confirmation of the protective effect of *Ascaris lumbricoides* on *Plasmodium falciparum* infection: results of a randomized trial in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 1091-5.
6. Maynaud P, Belec L. L'importance de l'herpès comme cofacteur du VIH. *Transcriptases* 2000 ; n°87.
7. Gutmann L, Lortholary O. Coexister avec la résistance aux antibiotiques : une réalité internationale en 2010. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 895-6.
8. Trémolières F. Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 925-9.



F. Renaud :
MIVEGEC

Maladies infectieuses et vecteurs,
écologie, génétique, évolution et contrôle
UMR (IRD/CNRS/UM) 5290
Centre IRD,
911, avenue Agropolis, BP 64501
34394 Montpellier Cedex 5, France
francois.renaud@ird.fr

TIRÉS À PART

F. Renaud

³ Voir le site de l'OMS : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/fr/index.html>

⁴ « La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables ».