L'infection est revenue

Jean-Paul Lévy

J.-P. Lévy: IFR 18, FR 20, Institut Cochin de génétique moléculaire, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France.

1 980 : la pathologie infectieuse, largement contrôlée, est en voie de disparition. Du moins le croit-on. C'est bien sûr oublier que la plus grande tueuse de tous les temps, avec la complicité de la faim, continue à exercer ses ravages dans les trois quarts du monde. C'est aussi oublier, dans l'euphorie que suscitent depuis quelques décennies antibiotiques et vaccinations, que rien ne protège les pays riches eux-mêmes du retour de grandes épidémies virales, contre lesquelles l'arsenal thérapeutique est presque inexistant. 2000 : l'infection est revenue. Elle est partout. L'idée de la contrôler définitivement n'effleure plus grand monde : il est clair que l'homme, comme tous les métabolismes, constitue une niche écologique indéfiniment ouverte à une infinité de micro-organismes, dont quelques-uns seront probablement toujours pathogènes. Le SIDA et l'hépatite C nous ont rappelés à la modestie. Mieux : de « nouvelles » infections sont à la mode que nos conditions de vie ont facilitées. Yersinia, ou listéria ont toujours existé, mais les modalités alimentaires modernes et l'usage, défectueux ou non, du réfrigérateur les favorise, sans oublier que les médias donnent aujourd'hui grande place à des phénomènes que l'on aurait ignorés il y a trente ans. Les systèmes de climatisation des grands immeubles, leurs

refroidisseurs et les aérosols qu'ils dispersent sont de même les vecteurs imprévus de legionella jusque-là inconnues. On en verra probablement d'autres ! Dans le même temps, si les antiviraux ont fait des progrès notables, ils sont loin d'atteindre l'efficacité que l'on souhaiterait et les mêmes antiviraux, surtout les antibiotiques, posent d'angoissants problèmes de résistances croissantes qui font renaître la crainte de maladies bactériennes de nouveau incontrôlables. Si l'on ajoute que bien des vaccins, à commencer par celui qui devrait nous débarrasser du VIH, sans oublier le paludisme et l'hépatite C, s'avèrent moins évidents à produire qu'on ne l'avait cru et que d'autres, contre la tuberculose par exemple, sont à repenser, la pathologie infectieuse a manifestement encore de beaux jours devant elle. D'autant que son empire s'étend. On savait il y a vingt ans qu'il existait des virus oncogènes, mais on réalise mieux aujourd'hui qu'ils ne sont pas l'exception : un certain nombre de lymphomes et de leucémies, une grande part des hépatomes et surtout la plupart des cancers du col utérin ont une étiologie virale. D'autres se révéleront. Qui eût cru, d'autre part, que ce modèle de pathologie psychosomatique qu'était l'ulcère de l'estomac, s'avérerait dû en fait à une bactérie ? Pour peu que les chlamydia jouent vraiment le rôle que certains

leur prêtent dans la pathologie vasculaire (à qui le tour maintenant ?), on peut se demander si l'Institut Pasteur, par exemple, jadis temple des maladies infectieuses et parasitaires mais qui semblait, dans les dernières décennies, devenir plutôt un institut de recherche fondamentale, ne sera pas conduit à se rapprocher de ses sources.

De leur côté, les défenses contre les agents infectieux ne sont plus ce qu'elles étaient. En vingt ans, c'est un monde complexe que l'on a découvert. En 1980, l'essentiel de la défense antivirale était assimilé à l'anticorps. On savait certes qu'il existait une immunité cellulaire mais, au-delà des modèles expérimentaux, l'application humaine en était inexistante. En vingt ans, l'immunologie a fait des progrès considérables : la complexité des cascades de cytokines, la multiplicité des effecteurs de la réponse, la précision et les limites des mécanismes de régulation ont été largement décryptées, tandis que l'application humaine de méthodes d'exploration de ces phénomènes se généralisait, au moins pour les approches physiopathologiques. L'immunité innée a même repris récemment une place très longtemps négligée, soulignant la continuité évolutive des mécanismes de défense et, décidément, la multiplicité des facteurs dont il faut tenir compte pour expliquer l'échec ou le succès, voire

les excès de la réponse dirigée contre les hôtes indésirables. Il apparaît du même coup que la défense contre les virus ou d'autres parasites et celle qui contrôle les cellules tumorales posent des problèmes étroitement similaires. En outre, leurs mécanismes sont bien proches aussi de ceux de l'auto-immunité, ce qui mène à des réflexions thérapeutiques assez similaires.

Pourtant, l'application thérapeutique n'a pas progressé aussi vite que la connaissance fondamentale et il serait naïf de s'en étonner. L'immunothérapie de 1980, fondée sur des principes trop simples, était un leurre. Il n'en est plus de même aujourd'hui où, dans le domaine des tumeurs et peut-être des infections virales chroniques, une immunothérapie active, complètement revue dans ses principes, semble enfin avoir des chances sérieuses de succès, bien qu'il reste pour l'essentiel à venir. Le passage entre connaissance des mécanismes pathologiques et intervention thérapeutique se heurte à des difficultés d'ordres divers que fundamentalistes ou cliniciens, très souvent ignorants des réalités de l'autre, ont parfois tendance à mésestimer. Dans d'autres domaines, la thérapie génique, sur laquelle il a fallu mettre un bémol aux enthousiasmes initiaux, mais qui n'en reste pas moins un champ d'étude important, l'illustre bien. La thérapie cellulaire, qui tend aujourd'hui à la remplacer au niveau de l'annonce, ne devrait pas échapper non plus à une nécessaire luci-

dité. Les progrès viennent moins vite qu'on ne veut le clamer et pourtant ils viennent ! Les échanges entre cliniciens et chercheurs se sont beaucoup développés récemment et une meilleure formation scientifique des jeunes cliniciens y contribue largement. Une meilleure compréhension par les cliniciens de ce que peut vraiment proposer la science un jour donné, mais aussi, par les chercheurs, de ce que peut être la pratique médicale en vraie grandeur, facilitera le transfert. Cela devrait en tous les cas éviter les clameurs de succès très prématurées, trop nombreuses et parfois désespérantes à moyen terme pour les malades, mais aussi le risque grandissant de vouloir diriger la recherche d'amont par l'application, alors que ses succès sont par nature imprévisibles.

La recherche vaccinale, particulièrement dans le cas du VIH, illustre la situation ambiguë qui prévaut encore aujourd'hui quand il s'agit d'application. Dans une situation tout à fait nouvelle en vaccinologie, celle d'une infection virale chronique, c'est-à-dire non spontanément contrôlée par le système immunitaire, et qui plus est d'une infection par un agent très immunosuppresseur, nous ne savons pas aujourd'hui faire mieux qu'appliquer quasi empiriquement les méthodes traditionnelles de vaccination. Nous cherchons, par la simple accélération des réponses immunitaires, à transformer cette infection virale chronique en une infection aiguë, qui soit rejetable par le vac-

ciné. D'un côté, et sous la pression de l'urgence épidémiologique, il est nécessaire de mener à bien les expériences qui devraient pouvoir nous dire, en peu d'années, si cette approche a vraiment des chances de succès. Rien n'est moins sûr mais il est urgent d'en avoir le cœur net. On peut craindre en fait que des concepts nouveaux soient nécessaires pour la mise au point d'un vaccin contre une telle infection et ils ne peuvent venir que du progrès de la recherche fondamentale. Mécanismes initiaux de l'immunosuppression, résistance structurelle de l'enveloppe virale à la neutralisation, présentation d'antigènes et mémoire immunitaire, par exemple, posent autant de questions que l'avenir résoudra probablement, en nous disant si un vaccin de conception entièrement nouvelle est envisageable. Les délais sont difficilement prévisibles. Nous en sommes d'ailleurs aujourd'hui à nous demander ce que sont les buts d'un vaccin dans ce cas : le rejet total de l'infection ? son atténuation massive ? Des problèmes similaires se posent peut-être dans d'autres cas et ils montrent que la mise au point des vaccins n'est pas la simple routine que beaucoup imaginaient il y a peu. Là encore, nous sommes devant des horizons nouveaux. ■

TIRÉS À PART

J.P. Lévy.