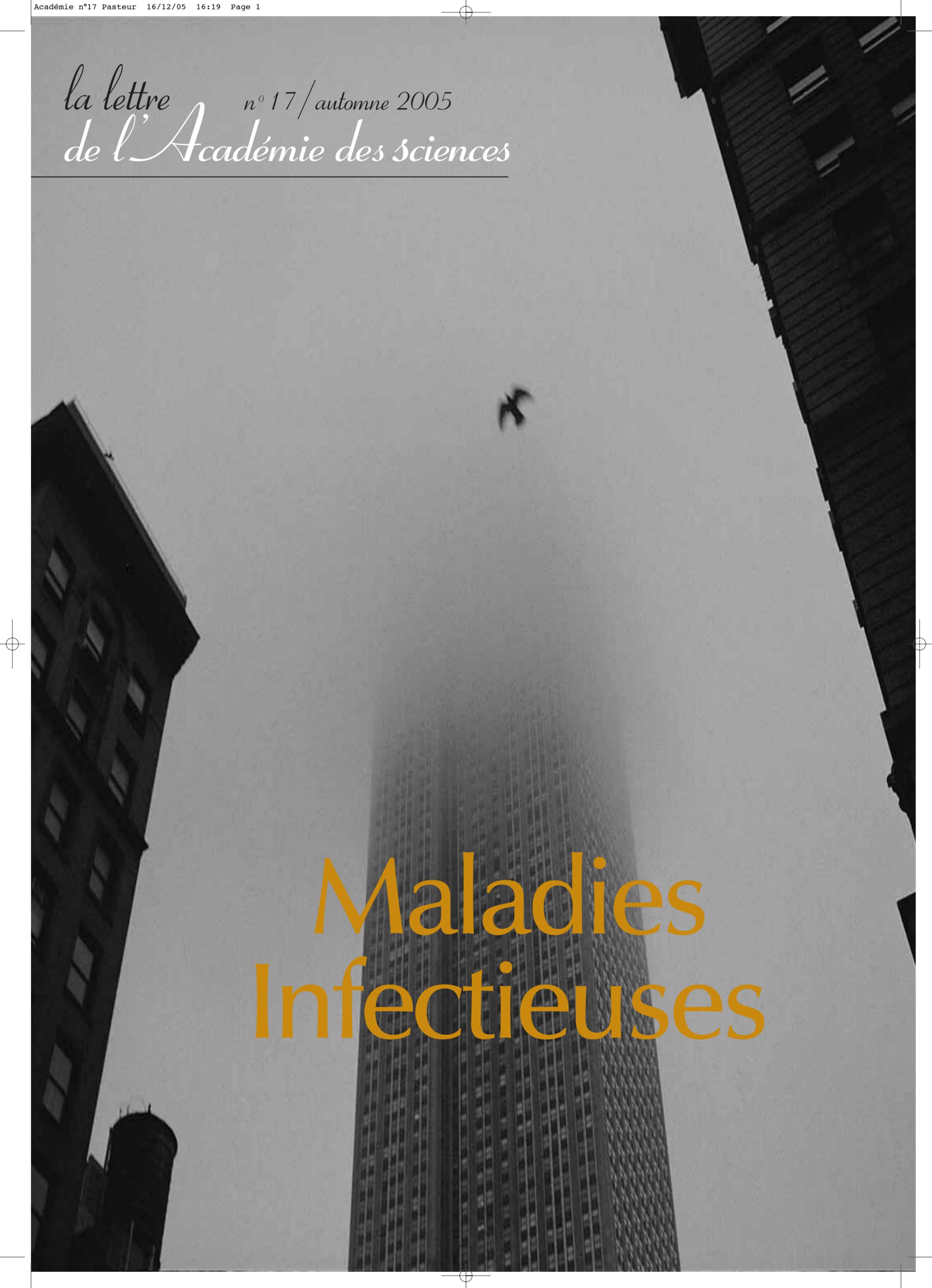


la lettre n° 17 / automne 2005
de l'Académie des sciences



Maladies Infectieuses

Editorial

Voici cinq ans que paraît *La Lettre de l'Académie des sciences*.

Ce 17^e numéro est le dernier pour lequel j'assume le double rôle de Directeur de publication et de membre du Directoire avec mon confrère Jean Dercourt. Je saisis l'occasion de cet éditorial pour rappeler ici son évolution.

Lorsque j'ai eu l'honneur d'être élue Secrétaire perpétuelle de la deuxième division, j'ai ressenti le besoin d'en savoir

plus sur l'activité de mes confrères surtout de ceux qui pratiquent une science éloignée de celle qui m'est familière.

Encore fallait-il mettre en œuvre ce projet qui fut immédiatement adopté par le Bureau de l'Académie où siègeait, j'aime à le rappeler, notre ami tant regretté, le Président Hubert Curien.

J'ai sollicité le concours de notre confrère Jean-Didier Vincent. La large palette de ses compétences est bien connue. On ne peut qu'être admiratif de l'étendue de sa culture qui dépasse de beaucoup le champ de la biologie et des neurosciences auxquelles il a apporté une contribution personnelle de premier plan. Elle s'étend à l'art, à la littérature, à la philosophie. Les livres qu'il a publiés démontrent un talent particulier pour la communication des avancées scientifiques à un très large public. Ils témoignent aussi d'un talent littéraire peu commun chez les scientifiques. Son premier ouvrage, la « Biologie des passions » traduit en 12 langues, est un classique de la littérature scientifique contemporaine. On en recommande la lecture aux élèves des lycées et on en étudie des passages dans les classes. Son expérience en communication scientifique ne se borne d'ailleurs pas à l'écrit. Il a conçu et animé une émission sur France Culture de 1997 à 2001, intitulée « *In vivo* » à laquelle plusieurs d'entre nous ont participé.

Jean-Didier Vincent a accepté le rôle de Rédacteur en chef de *La Lettre de l'Académie des sciences*. Il a assuré cette fonction avec une régularité et un dynamisme jamais démentis. Je tiens à l'en remercier très vivement. Il a amené pour la conception graphique des numéros, Nicolas Guilbert, dont chacun de nous a pu percevoir l'originalité et le talent. Marie-Christine Brissot a pris en main

d'une manière diligente et avisée le secrétariat général de rédaction. Enfin, avec Jean Dercourt, nous avons rassemblé un Comité de rédaction composé de Jean-François Bach, Roger Balian, Édouard Brézin, Pierre Buser, Paul Caro, Brigitte d'Artemare, Jules Hoffmann, Alain Pompidou, Pierre Potier, Érich Spitz, Jean-Christophe Yoccoz.

Je veux remercier chaleureusement les membres de ce Comité pour l'enthousiasme, la disponibilité qu'ils ont manifestés et pour leur engagement dans cette aventure.

Pour nous tous, *La Lettre* ne devait pas être le petit journal de l'Académie où les événements passés, présents et à venir étaient rapportés comme dans une gazette. Ce rôle, utile en soi, est très efficacement rempli par l'Agenda tenu à jour par la Secrétaire générale, M^{me} Lysiane Huvé-Textier avec le concours de Sophie Gillion.

La Lettre devait être une source d'informations scientifiques pertinentes sur des sujets intéressants pour tous, brûlants si possible, c'est-à-dire liés à l'actualité scientifique. En somme, un journal culturel de haut niveau, sans jargon, et aisément lisible ; une émanation de ce qui se passe en science de nos jours : en un mot une image de ce que représente l'Académie des sciences. Elle commence par un éditorial qui revient, à tour de rôle, à chacun des Membres du Bureau.

La pièce maîtresse de chaque numéro, qui d'ailleurs lui donne son titre, est un dossier composé d'un article de synthèse de trois pages, suivi de deux articles un peu plus courts et d'une interview sur le même thème. Viennent ensuite des articles portant sur des avancées récentes d'un intérêt suffisamment général pour qu'il soit important qu'elles n'échappent pas à la connaissance de nos confrères et consœurs. Enfin, une page, dont la charge est assurée par notre ami Pierre Buser, traite de faits notoires en rapport avec la "Vie de l'Académie".

A propos des dossiers, remarquons que 7 des 17 numéros parus jusqu'à ce jour ont traité de thèmes qui avaient fait, peu de temps auparavant, l'objet d'un Colloque à l'Académie des sciences. C'est le cas des numéros 1, 3, 4, 7, 8, 12, 17 qui ont traité respectivement de thèmes repris dans les Colloques suivants : « Encéphalopathies spongiformes transmissibles », « Aspects scientifiques, médicaux et sociaux de la longévité et du vieillissement », « Cellules souches et thérapie cellulaire », « Effet de serre, impacts et solutions : quelle crédibilité ? », « Immunité innée », « Nouvelles approches en neurosciences et maladies du système nerveux », « Les

défis de la microbiologie et des maladies infectieuses ».

Notons que l'organisation de ces Colloques répond au souci d'ouvrir plus largement l'Académie vers la communauté scientifique nationale. Ils sont annoncés dans les laboratoires, universités et organismes de recherche et sont ouverts à tous, sans droits d'inscription. Ils rassemblent les meilleurs spécialistes internationaux qui sont souvent sollicités pour une interview réalisée par notre confrère Paul Caro et publiée dans *La Lettre*.

Notons que les Colloques et le numéro de *La Lettre* font bien souvent partie d'une démarche encore plus large de l'Académie puisque, sur certains sujets, ils accompagnent une étude approfondie qui aboutit à la rédaction d'un rapport dans le cadre des RST (Rapport Science et Technologie) commandés à notre Compagnie par le Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. *La Lettre de l'Académie des sciences* rentre ainsi dans un cadre intellectuel où les grands sujets de notre époque sont abordés et présentés sous différents angles.

La qualité des articles qui paraissent dans *La Lettre* a été fréquemment soulignée. Rien d'étonnant à cela puisqu'ils sont pour la plupart l'œuvre de nos confrères et consœurs ou de spécialistes extérieurs qu'ils ont choisis et auxquels ils accordent leur confiance.

Toute l'équipe de *La Lettre* demande pardon aux lecteurs pour les imperfections typographiques qui ont échappé à sa vigilance.

Le problème qui me préoccupe personnellement le plus est celui du format. Je sais qu'il ne convient pas à tout le monde. Le modifier aurait occasionné des frais supplémentaires et des complications que le "Directoire de la publication", (Jean Dercourt et moi-même), n'a pas voulu jusqu'ici assumer ; d'autant que ce format se prête bien à une présentation aérée et qu'il permet à notre "graphiste, photographe" de nous surprendre par ses illustrations parfois inattendues, souvent pleines d'à-propos et d'humour.

Je voudrais, pour terminer, souligner tout ce que cette publication doit à son Rédacteur en chef et à ses collaborateurs et leur dire que, personnellement, je souhaite vivement que de nombreux numéros de *La Lettre* succèdent à celui-ci.

Je termine mon mandat de Secrétaire perpétuelle très bientôt. Cette parenthèse dans ma vie professionnelle aura été agréable et enrichissante à bien des égards. Mes chers consœurs et confrères, je vous remercie pour ce bout de chemin que nous avons fait ensemble ■

La Lettre de l'Académie des sciences

plus sur l'activité de mes confrères surtout de ceux qui pratiquent une science éloignée de celle qui m'est familière.

Il est vrai qu'à l'occasion de nos rendez-vous hebdomadaires, trop souvent décrits à mon sens, ou des très nombreuses réunions et comités auxquels les uns et les autres (et surtout les Secrétaires perpétuels !) prenons part, nous avons un aperçu des grandes tendances scientifiques du moment. Mais, ce que nous y apprenons est trop fragmentaire, et présuppose souvent un savoir de base, qui en réalité, nous fait défaut. Ces confrontations scientifiques ont pour effet d'aiguiser notre curiosité.

Où trouver de meilleures sources d'informations synthétiques, où le principal nous est exposé clairement et replacé dans un contexte général, que dans cet exceptionnel rassemblement de « savants » qu'est notre Académie ?

Certains d'entre nous sont à une époque de leur vie professionnelle où, libres des tâches administratives qui leur incombaient auparavant, ils peuvent se consacrer plus facilement à une réflexion enri-



par **Nicole Le Douarin** ¹

¹ Secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences, professeur honoraire au Collège de France.



Les maladies infectieuses : mieux comprendre pour mieux maîtriser



par **Philippe Sansonetti**¹ & **Gérard Orth**²

Il y aura toujours des maladies infectieuses

On a trop vite pensé que les maladies infectieuses seraient maîtrisées grâce à la généralisation de l'hygiène, aux antibiotiques et aux vaccins. Cet espoir a vite été déçu. On assiste à une résurgence des maladies infectieuses et à l'émergence régulière de nouveaux agents. Il y aura toujours des maladies infectieuses car les bactéries, virus, champignons, parasites nous dépassent en nombre et plasticité génomique. Ils sont ubiquitaires et leur adaptation est rapide. Consciente de l'acuité de ce problème, l'Académie des sciences vient de lui consacrer un rapport sur la science et la technologie (RST)³.

Il n'y a rien de nouveau à cela car les maladies infectieuses ont accompagné, voire façonné l'évolution de l'espèce humaine. La transmission d'agents infectieux ou de parasites s'est produite tout au long de l'histoire de l'homme, au fil des changements climatiques, écologiques, des migrations et des changements des modes de vie. Malgré la généralisation de l'hygiène, suite aux travaux de Pasteur, et à la découverte des vaccins et des anti-infectieux, le risque infectieux demeure car nous sommes entrés dans une nouvelle période, celle de la globa-

lisation. Dans les pays en voie de développement, croissance démographique, urbanisation, hygiène précaire, illettrisme, pauvreté et accès limité aux soins et aux vaccins exposent ces populations au risque permanent des maladies infectieuses. La déforestation par des populations en quête d'espace et de revenus en Afrique, en Amérique latine et en Asie, de même que le développement de l'élevage indispensable à leur alimentation, produiront sans doute un nombre croissant d'événements d'émergence. Le tableau n'est pas plus optimiste pour les populations des pays industrialisés. Leur vieillissement les fragilise ; elles se trouvent confrontées au risque de transmission des maladies infectieuses préva-

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur à l'Institut Pasteur

² Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche émérite au CNRS, professeur émérite à l'Institut Pasteur

³ A paraître début 2006, EDP Sciences, 7 avenue du Hoggar, BP 112, PA de Courteboeuf, 91944 Les Ulis Cedex A, tel.: 01 69 18 75 75

Dossier

lentes dans les pays les plus pauvres du fait de la globalisation des transports et du commerce, comme l'illustrent les 7 000 cas annuels de paludisme en France. La persistance de la précarité sociale expose les individus au risque infectieux. De plus, le développement génère de nouvelles conditions d'émergence infectieuse. C'est le cas des infections alimentaires causées par des agents prenant avantage de la chaîne du froid ou de l'industrialisation de la chaîne alimentaire. C'est aussi le cas des infections nosocomiales survenant dans un environnement hospitalier complexe chez des patients souvent immunodéprimés, en présence de microorganismes multirésistants.

Les maladies infectieuses : une menace globale pour la santé publique

Plus de 90 % des maladies infectieuses humaines surviennent dans les pays en voie de développement. Avec une mortalité annuelle de 15 millions, elles sont responsables de 26,2 % des décès causés par l'ensemble des maladies et des traumatismes survenant sur la planète. Les principaux types d'infections mortelles sont les infections respiratoires aiguës (3,8 millions par an), le SIDA (2,8 millions), les maladies diarrhéiques (1,8 million), la tuberculose (1,6 million) et le paludisme (1,2 million). La rougeole cause chaque année 760 000 décès en dépit de l'existence d'un vaccin efficace, bien toléré et abordable. 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 leur être attribués, soit 12 % de la totalité des décès.

Sur cette toile de fond surviennent émergence et réémergence. Maladies infectieuses classiques, mais réapparaissant sous une forme différente ou gagnant des régions géographiques nouvelles, plus sévères du fait de la multirésistance, comme dans le cas de la tuberculose. Voire, maladies réellement nouvelles, d'étiologie préalablement inconnue, qui explosent du fait de conditions socio-économiques, écologiques, climatiques changeantes. Des exemples récents illustrent le rôle particulier de la transmission d'infections animales à la suite du franchissement de la barrière d'espèces : grippe aviaire, syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), nouveau variant de la Maladie de Creutzfeld-Jacob, virus Nipah, s'ajoutant à des virus ayant plus anciennement émergé, tels les virus Ebola, Marburg et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Quid, par ailleurs, du risque de transmission de microorganismes latents 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, en 1918-1919, causant davantage de pertes que le conflit mondial qui s'achevait ; la pandémie de SIDA a causé plus de 20 millions de décès depuis 1980 ; le bioterrorisme n'apparaît plus comme une menace invraisemblable. Enfin, environ 20 % des cancers sont causés 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 (virus des hépatites B et C), du col de l'utérus (papillomavirus) et de l'estomac (*Helicobacter pylori*) pourraient être éradiqués par l'utilisation généralisée du vaccin contre l'hépatite B et celle, prochaine, d'un vaccin contre les papillomavirus et par la mise au point de vaccins contre les autres agents infectieux en cause.

Décès et morbidité liés aux maladies infectieuses humaines ont un coût économique considérable et un effet négatif sur la croissance et le développement. Ce coût porte essentiellement sur les populations les plus défavorisées de la planète. Les maladies infectieuses représentent la fraction la plus élevée du poids socio-économique total des maladies et les simulations montrent, particulièrement dans le cas de la tuberculose, du SIDA et du paludisme, que prévention et contrôle dans les régions endémiques sont socio-économiquement rentables. N'oublions pas, enfin, les coûts économiques exorbitants qu'ont fait peser récemment sur les économies européennes des maladies animales conduisant à des abattages massifs de bétail, comme l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et la fièvre aphteuse. Citons aussi l'abattage de plus de 100 millions de volailles lors de l'épizootie de grippe aviaire en 2003, dans certains pays du Sud-Est asiatique.

Deux rapports récemment publiés par l'OMS et l'OCDE font un bilan en demi-teinte des efforts consentis pour développer des outils de diagnostic, de traitement et de prévention. Dans le cas du développement de vaccins contre les principales pandémies, les obstacles sont techniques et scientifiques, mais aussi économiques et politiques, reflétant des volontés nationales et internationales insuffisantes. La recherche industrielle dans le domaine des nouveaux antibiotiques et des vaccins a décru de façon inquiétante. Seules cinq compagnies pharmaceutiques produisent 90 % des vaccins et le nombre de compagnies produisant des anti-infectieux diminue dangereusement. Parmi les raisons, figure le fait que ces molécules sont devenues un marché peu attractif nécessitant d'énormes financements. De plus, le vieillissement de la population occidentale a causé un glissement des priorités de l'industrie pharmaceutique vers le traitement de pathologies chroniques. Et, paradoxalement, une légitime pression est mise sur la communauté médicale afin de ne pas utiliser en premier choix les nouveaux antibiotiques, dans le but de contrôler la survenue d'une résistance, ce qui ajoute à la faible attractivité de ces molécules pour l'industrie pharmaceutique. Cette crise exige que le monde industriel et le monde académique joignent leurs forces pour identifier de nouvelles cibles et les molécules innovantes correspondantes. De nouveaux modèles de développement doivent être trouvés. Par exemple, un fort courant initié par des fondations privées (Fondation Bill et Melinda Gates, Rotary Club), relayé et amplifié par des institutions publiques nationales et internationales (NIH, Union Européenne, Unicef, OMS), permet, lorsqu'un médicament ou un vaccin est disponible, de fournir les fonds nécessaires à leur utilisation dans les régions endémiques. Ces mécanismes créent de fortes incitations comme l'illustrent la campagne en cours d'éradication de la poliomyélite, ainsi que des initiatives comme *Global Alliance for Vaccine Initiative* (GAVI), *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*, et le *Global Public Health Intelligence Network* (GPHIN). Ce modèle peut aussi s'appliquer à la recherche de nouveaux outils diagnostics, thérapeutiques et prophylactiques, incitant les pays économiquement émergents à s'investir dans ces développements. C'est la prise de conscience internationale du risque de pandémie grippale qui a permis de mobiliser l'industrie pharmaceutique pour la mise au point d'un vaccin contre la grippe aviaire.

Maladies infectieuses : une perspective franco-européenne

Il est indispensable d'assurer une coordination croissante des efforts aux niveaux nationaux et transnationaux. Dans cet esprit 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 et la pérennisation de cette structure nécessitera des investissements accrus et le soutien d'une forte composante de recherche. Or, si cette recherche a des points forts, elle a aussi des faiblesses : déficit en financement tant public que privé ; manque de vision à long terme ; trop grande focalisation des programmes européens, insuffisante intégration entre recherche fondamentale et appliquée ; manque d'expertise dans certains domaines ; manque global de visibilité et d'attractivité de la discipline ; insuffisance et retard de développement des plateformes technologiques ; transfert trop



Vitrine de la salle des souvenirs scientifiques évoquant les travaux de Louis Pasteur sur la cristallographie et la fermentation. Musée Pasteur, Institut Pasteur.

lent des avancées fondamentales vers la médecine, particulièrement dans le domaine des agents anti-infectieux et des vaccins. Un fossé inquiétant se creuse entre l'Europe et l'Amérique du Nord, où les budgets de recherche consacrés à la microbiologie et aux maladies infectieuses, humaines et vétérinaires, ont été récemment augmentés de manière "astronomique".

Recherche en microbiologie et maladies infectieuses : bilan et défis

Le bilan

Émergence et réémergence des maladies infectieuses exigent un état de préparation permettant de gérer collectivement leur caractère *a priori* imprévisible. La recherche fondamentale est garante de l'acquisition du socle des connaissances indispensables à cet état de préparation. Elle seule peut générer l'innovation dans les domaines du diagnostic, de la thérapeutique et de la vaccination. Rappelons-nous ce que la re-

cherche biologique doit à la microbiologie. La biologie moléculaire est largement née de l'étude des bactéries, des bactériophages et des virus animaux et humains. Les maladies infectieuses offrent de remarquables modèles de biologie intégrative impliquant les interactions complexes du microorganisme avec cellules et tissus de l'hôte. La microbiologie, dans nombre de ses aspects, a connu une véritable révolution au cours de ces vingt dernières années. La biologie moléculaire a relancé la taxonomie et la phylogénie, établissant ainsi les bases d'une meilleure connaissance du monde microbien et de son évolution, et offrant d'indispensables outils pour le diagnostic microbiologique et l'épidémiologie moléculaire. Les approches moléculaires ont aussi permis d'identifier de nouveaux agents infectieux, comme les papillo-

mavirus, le virus de l'hépatite C et le virus du sarcome de Kaposi, 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 ont permis de déchiffrer avec précision les mécanismes des infections et de définir les bases des réponses immunitaires de l'hôte, innées et spécifiques. Finalement, la connaissance des génomes de la plupart des organismes pathogènes offre l'espoir du développement de nouveaux agents anti-infectieux et de nouveaux vaccins.

La recherche a permis de développer des outils diagnostiques qui ont quasi éliminé le risque de contamination transfusionnelle et augmenteront l'efficacité du dépistage des lésions précancéreuses du col utérin. Suite au SIDA et aux hépatites, le champ de la recherche d'agents anti-viraux s'est élargi. De nouveaux vaccins efficaces contre les méningites, les infections respiratoires et entériques

ont été développés. Enfin, l'épidémiologie a fait des progrès majeurs dans les procédures de veille, de recueil de données, de modélisation et d'anticipation. N'oublions pas le cas récent du SRAS : alerte précoce, rapidité de réaction, incluant l'identification du coronavirus causal et la mise au point ultrarapide de tests diagnostiques, échange des données, coordination internationale des moyens, mise en place de mesures strictes d'isolement et de restriction au transport ont sauvé la planète d'une catastrophe. L'intégration en temps réel de la recherche et des actions de santé publique a montré son potentiel. Sachons tirer les leçons de nos échecs, mais aussi de nos succès.

Les défis

Dans un domaine aussi crucial de la santé publique, pour paraphraser la reine rouge de Lewis Carroll, « *ne pas avancer, c'est reculer* ». Un effort de recherche ambitieux et soutenu est indispensable. Sans prétendre à l'exhaustivité, on peut dégager un certain nombre de domaines clés :



Dossier

- *La microbiologie fondamentale.* L'analyse des génomes a révolutionné la compréhension de la génétique des populations microbiennes et de leur évolution. Contrairement à l'hétérogénéité des virus à ARN qui a conduit à la notion de quasi-espèce, la majorité des espèces bactériennes pathogènes présentent une structure relativement clonale. L'importance du transfert horizontal de gènes dans l'évolution du monde bactérien s'est imposée. Une révolution identique est en cours chez les champignons et les parasites. En fait, seule la connaissance approfondie des agents infectieux — leur phylogénie, leur diversité et leur physiologie — fournira les outils nécessaires à la maîtrise des maladies infectieuses. C'est à dire, la découverte de nouveaux agents infectieux, le développement de nouvelles méthodes de culture, l'identification des antigènes nécessaires à la mise au point de nouveaux vaccins et l'identification des cibles métaboliques pour le développement de nouveaux anti-infectieux. Ceci suppose un recentrage des programmes d'enseignement et de recherche sur les aspects fondamentaux de la microbiologie, particulièrement la physiologie et la biochimie.

- *La surveillance des maladies infectieuses et l'anticipation du risque infectieux.* Des efforts majeurs de recherche ne prendront leur sens que s'ils sont intégrés dans une politique volontariste de surveillance et de maîtrise des maladies infectieuses. La France a des atouts. Elle a été pionnière des réseaux sentinelles intégrant outils microbiologiques, mathématiques, et informatiques. Elle a par contre été plus lente à percevoir le développement d'épidémies comme l'hépatite C. Il faut donc continuer à développer des outils de détection et d'information rapide et globale sur la survenue d'événements infectieux et leur diffusion. Les algorithmes de modélisation d'épidémies vont prendre une place croissante dans les processus décisionnels en cas d'alerte. La qualité des informations traitées continuera à reposer sur la fiabilité du diagnostic microbiologique, d'où la nécessité de mettre l'accent sur la nécessaire recherche de tests rapides et sensibles. Il faut enfin renforcer et intégrer nos systèmes de veille, d'alerte et d'intervention, en médecine humaine et vétérinaire, en étroite coordination avec les organismes de surveillance européens, dont le ECDC, et mondiaux, comme l'OMS et l'OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale).

- *La pathogénie des infections et les réponses de l'hôte.* La génétique et la biologie moléculaire ont amené une révolution dans l'identification des effecteurs des pathogènes et dans la démonstration de leur rôle dans des modèles d'infection. La microbiologie cellulaire qui

en a découlé, née de la création d'une interface entre microbiologie et biologie cellulaire, a mené 1/ à l'analyse fine de l'interaction entre les effecteurs microbiens et leurs cibles cellulaires, y compris les cellules du système immunitaire 2/ au déchiffrement des signaux induits par ces interactions. La biologie structurale a amené l'analyse de ces interactions à un niveau de résolution exceptionnel. La révolution intégrative est en cours, née du besoin de reconstruire l'intégralité de l'infection au niveau du tissu à partir des données cellulaires. Elle est soutenue par la révolution génomique et un ensemble de techniques d'analyse globale, comme la transcriptomique, la protéomique et les méthodologies d'imagerie adaptées au petit animal. Des efforts restent indispensables pour mieux intégrer immunologie et microbiologie, pour modéliser des étapes clés de l'infection comme le passage des grandes barrières de l'organisme, pour comprendre les mécanismes homéostatiques de la tolérance des flores commensales au sein d'écosystèmes comme la peau, la cavité buccale et le tube digestif, pour étudier les réponses immunitaires innées et spécifiques mais aussi les stratégies des agents pathogènes pour échapper à ces réponses, et pour identifier les bases génétiques de la sensibilité ou de la résistance de l'hôte à des agents infectieux. Pour cela, des modèles infectieux alternatifs doivent être développés, sans perdre de vue la nécessité de revisiter l'histoire naturelle des infections et des mécanismes immunitaires de défense chez l'hôte naturel, animal ou homme. Ceci exige un renforcement des études cliniques et la création d'outils innovants, opérant sur des échantillons biologiques de taille limitée.

- *Le franchissement de la barrière d'espèces.* Les maladies émergentes ont pour origine la transmission à l'homme d'un agent infectieux, généralement un virus, infectant naturellement un animal. L'émergence nécessite le franchissement de la barrière d'espèces que constitue la spécificité souvent étroite des virus pour leur hôte naturel. Pour émerger dans la population humaine, un virus doit franchir plusieurs étapes complexes et encore partiellement comprises ; il en est

de même des changements moléculaires qui permettent au virus émergent de surmonter ces obstacles. Les progrès méthodologiques récents rendent ce sujet accessible à la recherche. La plasticité des virus, par l'accumulation de mutations ponctuelles ou par des événements de recombinaison ou de réassortiment, engendre une diversité génétique qui peut conférer aux variants générés un avantage sélectif. Le virus grippal en est le modèle. La compréhension de ces mécanismes est l'un des éléments de l'anticipation de l'émergence. Sans oublier que les bouleversements sociaux, économiques et écologiques qui accompagnent l'évolution de nos sociétés jouent également un rôle majeur dans l'émergence de nouvelles maladies infectieuses et font de ces maladies un domaine de recherche pour les sciences humaines et sociales.

- *La résistance aux agents anti-infectieux.* La France et l'Europe sont en première ligne face à la crise de la multi-résistance aux antibiotiques qui résulte de l'évolution des microorganismes sous l'influence de la pression sélective des anti-infectieux utilisés chez l'homme et l'animal. Ce phénomène répond à la sélection de mutations adaptatives, au transfert horizontal de déterminants génétiques portés par des plasmides ou des transposons et, enfin, à l'expansion clonale des souches ayant acquis la résistance. C'est en particulier le cas pour *Mycobacterium tuberculosis* et les agents d'infections nosocomiales, comme les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline, voire de façon extrêmement préoccupante, devenues récemment résistantes à la vancomycine. Le niveau du défi est accru par l'augmentation globale de la résistance chez *Helicobacter pylori*, le VIH et le virus grippal, et l'augmentation de la résistance chez les champignons, levures et parasites qui ne bénéficient que de peu de médicaments anti-infectieux adaptés. La résistance aux anti-infectieux a été placée au premier rang des préoccupations de la Commission européenne et de l'OMS. Parmi les sujets prioritaires, il faut mieux comprendre les mécanismes de résistance et la dynamique de dissémination des microorganismes résistants et des gènes de résistance.

- *Une recherche sur les maladies infectieuses et parasitaires au service du développement.* Un rapport sur la science et la technologie, intitulé « Sciences et Pays en Développement — Situation de l'Afrique Subsaharienne », va être publié par l'Académie des sciences. Il fait le point de l'implication des organismes français. Des efforts importants ont été récemment ciblés sur trois maladies : SIDA, tuberculose et paludisme. Ces efforts, soutenus par des crédits européens, se sont accompagnés de la mise en place d'une plate-forme pour les essais cliniques. La France est très impliquée dans ces actions. Cependant, quel que soit le poids en santé publique de ces trois grandes maladies, particulièrement sur le continent africain, elles ne résument pas les pathologies qui y prévalent, et dont certaines réémergent, comme les infec-



Vitrine consacrée aux maladies virulentes : le choléra des poules et la maladie du charbon. Musée Pasteur, Institut Pasteur.

tions respiratoires aiguës et diarrhéiques, les méningites, les leishmanioses, la maladie du sommeil, les filarioses et la bilharziose. En Amérique du Sud, la maladie de Chagas n'est pas contrôlée et tend même à s'étendre de nouveau. Ces maladies marginalisées n'ont pas bénéficié des efforts qu'elles méritent, qu'il s'agisse de recherche fondamentale ou de recherche appliquée. Il est urgent d'inverser ce courant. Les maladies infectieuses vétérinaires sont tout aussi importantes par leur impact sur la santé publique et l'économie. La recherche pour les pays en voie de développement doit donc être reconnue comme une priorité à part entière de la recherche française.

- *Un encouragement à la recherche clinique.* La recherche clinique est un rouage essentiel du progrès dans la prise en charge des maladies infectieuses. Elle

est diverse, diagnostique, physiopathologique, thérapeutique et vaccinale, et n'est réalisable que dans le cadre d'une étroite collaboration entre la recherche fondamentale et la clinique. Il faut cependant qu'existent les structures, les personnels, les moyens, les compétences et la volonté pour l'effectuer. Dans le domaine des maladies infectieuses, la France souffre d'un manque de moyens, à l'exception, sans doute, du SIDA et des hépatites qui ont bénéficié de la redéfinition des mis-

sions de l'Agence nationale de recherches sur le SIDA (ANRS). La formation scientifique des médecins, qui facilite la fusion entre l'univers scientifique et médical, est insuffisamment encouragée. Il est 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 de préparer une thèse de science et d'établir ainsi leur réseau de collaborations avec des groupes de recherche. De la même façon, des systèmes souples d'échange entre laboratoires et structures hospitalières sont à encourager.

Conclusion

Il y aura toujours des maladies infectieuses. Ceci n'est pas un encouragement au fatalisme, au contraire. Mais force est de constater qu'il ne tient qu'à

nous de nous donner les moyens de la maîtrise : développement économique, éducation, enseignement et recherche, indissociables d'une volonté politique, sont les mots clés de ce succès souhaité, sinon annoncé. Charles Nicolle l'avait parfaitement anticipé, dès 1930, dans "Le destin des maladies infectieuses". Il en avait même tiré une conclusion humaniste et optimiste " *La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires*" ■

Références : voir sur le site de l'Académie des sciences : www.academie-sciences.fr



Physiopathologie moléculaire des infections bactériennes : un dialogue complexe entre les bactéries pathogènes et leurs cibles

par Pascale Cossart¹

Sil est un domaine qui a particulièrement profité des outils de la biologie moléculaire et des travaux sur la bactérie modèle *Escherichia coli*, c'est bien celui des maladies infectieuses, en particulier celui des maladies bactériennes. Plus de 20 ans de recherches très productives nous ont fait découvrir que chaque bactérie pathogène est unique et utilise une variété de molécules et de machines moléculaires sophistiquées pour détourner, exploiter ou inactiver certaines fonctions cellulaires, et réussir à dominer tout ou partie de la machinerie cellulaire. Une conséquence de ces découvertes est que les bactéries procurent aux biologistes cellulaires un nombre croissant d'outils précieux, précis et souvent insoupçonnés permettant l'étude de processus cellulaires complexes et témoignant de leur longue co-évolution avec leurs hôtes.

Une maladie, une toxine : l'exception plutôt que la règle. Rares sont les maladies pour lesquelles les signes cliniques et même la mort ne sont dus qu'à un seul facteur produit par la bactérie. Ceci est néanmoins le cas pour quelques maladies bien connues comme le tétanos dû à la toxine tétanique qui bloque la contraction musculaire, la diphtérie due à la toxine diphtérique qui inhibe la

synthèse protéique, entraîne la mort cellulaire et la nécrose des tissus, au niveau des voies aériennes et du muscle cardiaque, le botulisme dû à la toxine botulinique qui entraîne une paralysie flasque, ou encore le choléra dû à la toxine cholérique responsable d'une perte hydrique massive au niveau des cellules intestinales. Cependant, dans la majorité des cas, les bactéries produisent plusieurs toxines et celles-ci ne sont que l'une des composantes d'une artillerie complexe déployée pour produire une infection.

La première étape d'une infection est souvent le fruit du hasard ou d'une coïncidence comme l'arrivée d'une spore de *Clostridium perfringens* sur une plaie béante (celle d'un soldat en temps de guerre par exemple), l'arrivée d'une *Salmonella* ou d'une *Listeria* dans la lumière intestinale après l'ingestion d'un aliment contaminé, ou celle de *Mycobacterium tuberculosis* dans les poumons lors de l'inhalation d'un air contaminé par la toux d'un tuberculeux. Mais l'infection ne pourra s'établir que si la bactérie réussit à établir un contact direct avec la cellule et à démarrer son programme spécifique. En effet, des facteurs environnementaux divers, comme l'extrême acidité de l'estomac ou la présence de substances antimicrobiennes dans la lumière intestinale, ou sur la peau ou des facteurs physiques comme les mouvements des cils de la cavité nasale peuvent empêcher les bactéries d'atteindre leurs cibles.

L'interaction des bactéries avec les cellules : trois grands scénarios possibles.

1) soit les bactéries adhèrent aux cellules et cette étape d'adhérence (ou adhésion) se poursuit par une phase de multiplication « extracellulaire » ou « colonisation » de la surface de la cellule, suivie d'une « intoxication » de

la cellule par différents types de toxines. La cellule qui subit cette agression se met alors à émettre des signaux d'alarme, des molécules de signalisation ou chémokines qui attireront au site d'infection des cellules tueuses telles que des polynucléaires neutrophiles, capables de libérer des composés bactéricides puissants. On assiste alors à un phénomène d'inflammation qui peut atteindre des degrés divers. Un tel scénario se produit lors d'une angine à *Streptococcus pyogenes* ou même lors d'une infection cutanée à *Staphylococcus aureus*. C'est aussi le cas lorsque la bactérie *Helicobacter pylori* se multiplie sur les cellules de l'estomac générant les ulcères bien connus, longtemps attribués au stress et dont on sait maintenant qu'ils sont traitables par antibiothérapie.

2) soit les bactéries ne sont pas adhérentes mais sont internalisées par des cellules phagocytaires de type macrophages dans lesquels elles réussissent à survivre et à se multiplier. C'est ce qui se passe pour *M. tuberculosis*, la bactérie responsable de la tuberculose ou pour *Legionella*, la bactérie responsable d'une autre maladie respiratoire, la légionellose. Ces pathogènes se sont adaptés à un environnement intracellulaire hostile, contrairement à la majorité des bactéries qui n'y résistent pas et sont rapidement éliminées. Les bactéries en position intracellulaire non seulement survivent et se multiplient mais aussi reprogramment la machinerie cellulaire afin que l'infection persiste et que le parasitisme s'établisse. Les cellules infectées produisent aussi, comme lors des infections par des bactéries extracellulaires, différentes chémokines résultant là encore en la génération d'une inflammation. Il arrive que dans certains infections à *M. tuberculosis* par exemple, les bactéries résistent aux cellules tueuses et induisent la formation d'un granulome chronique.

3) soit les bactéries après bref contact ou une réelle étape d'adhérence stimulent leur propre internalisation dans des cellules non-phagocytaires où elles commencent une vie intracellulaire à l'abri de certains mécanismes de défense de l'hôte. Différentes stratégies permettent cette entrée dans les cellules. Il peut s'agir d'un scénario dans lequel l'interaction entre un composant de la surface bactérienne et un récepteur cellulaire active des voies de signalisation qui permettent des réarrangements du cytosquelette et de la membrane cellulaire, conduisant à un emprisonnement progressif de la bactérie à l'intérieur de la cellule. Dans d'autres cas, des molécules bactériennes peuvent être injectées par la bactérie directement dans la cellule, provoquant des réarrangements importants du cytosquelette et par voie de conséquence la formation des replis membranaires parfois spectaculaires, qui trappent la bactérie et l'engloutissent à l'intérieur de la cellule. Le premier mécanisme est utilisé par *Listeria* pour entrer dans les cellules intestinales et autres cellules épithéliales. Le second est utilisé par deux autres bactéries responsables d'infections intestinales *Salmonella* (l'agent étiologique de la typhoïde) ou *Shigella* (responsable de dysenterie).

Vie intracellulaire : séquestration dans une vacuole ou vie indépendante dans le cytoplasme.

Quel que soit le mécanisme d'entrée (phagocytose par les macrophages ou phagocytose induite par la bactérie), il conduit à la formation d'une poche d'internalisation ou vacuole dans laquelle la bactérie est emprisonnée et se multiplie, ou dans la quelle elle ne réside que peu de temps (30 minutes pour *Listeria*) et s'en échappe en lysant la membrane vacuolaire.

Dans le premier cas, pour *Salmonella* ou *Legionella*, par exemple, la bactérie,

¹ Membre de l'Académie des sciences, professeur à l'Institut Pasteur

une fois dans la vacuole, se met à exprimer un certain nombre de protéines qui modifient la composition de la membrane vacuolaire permettant ainsi l'arrivée de nutriments et de ce fait la multiplication bactérienne.

Dans le deuxième cas, c'est ce qu'il se passe pour *Listeria* et *Shigella* ainsi que pour *Rickettsia conorii*- la bactérie responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne et véhiculée par les tiques- les bactéries s'échappent de la vacuole d'internalisation et gagnent le cytoplasme de la cellule où elles se multiplient. Certaines de ces bactéries intra-cytosoliques ont de surcroît la propriété de se déplacer de façon spectaculaire en recrutant à leur surface un composant cellulaire, l'actine qu'elles polymérisent en filaments, formant ce qu'on appelle des comètes d'actine. Cette propriété étonnante permet aux bactéries non seulement de se déplacer dans la cellule infectée mais aussi de gagner les cellules voisines par passage direct de cellule en cellule, disséminant ainsi dans les tissus ou les organes.

Mimétisme et piratage, les armes clés des bactéries pathogènes.

Les composants bactériens qui jouent un rôle majeur dans l'infection sont soit des constituants de la surface bactérienne, soit des protéines secrétées par la bactérie ou encore des protéines injectées directement par la bactérie dans la cellule infectée. Parmi les molécules les plus performantes au cours du processus infectieux, on note celles qui miment des molécules de l'hôte. Leur nombre ne cesse de croître, qu'il s'agisse d'un véritable mimétisme structural ou d'un mimétisme fonctionnel.

Les molécules de la surface servent soit à adhérer sur les cellules et à coloniser l'hôte, soit à interférer avec la machinerie intracellulaire. Par exemple, l'invasine de *Yersinia pseudotuberculosis*, une bactérie responsable d'infections alimentaires, a une structure assez proche de celle de la fibronectine, une protéine de la matrice extracellulaire sur laquelle les intégrines de la surface des cellules s'attachent. Comme la fibronectine, l'invasine interagit avec les intégrines et permet l'adhérence puis l'entrée de *Yersinia* dans les cellules. La situation est différente pour l'internaline de *Listeria* qui ne présente aucune similarité avec son récepteur, la E-cadhérine, une molécule transmembranaire située aux jonctions cellulaires et qui normalement interagit de façon homophile avec une autre molécule de E-cadhérine. L'internaline réussit cependant à interagir avec la E-cadhérine et ce mimétisme fonctionnel provoque le recrutement sur le domaine intra-cellulaire de la E-cadhérine d'une série de molécules qui vont stimuler des réarrangements du cytosquelette et forcer la cellule à internaliser la bactérie patho-

gène. La protéine ActA qui est située sur la surface de *Listeria* et stimule la polymérisation de l'actine cellulaire a une structure similaire à celle des protéines de la famille WASP. Ces dernières effectuent exactement la même fonction qu'ActA et polymérisent l'actine cellulaire au front d'une cellule, permettant son mouvement, comme par exemple au front de migration d'un neutrophile attiré à un site d'infection.

Beaucoup de bactéries secrètent des toxines aux actions diverses qui n'atteindront leur cible que par simple diffusion. D'autres utilisent de véritables nano-machines très sophistiquées pour

injecter directement dans les cellules des molécules « effectrices » qui agiront très spécifiquement sur certaines molécules intracellulaires. Il s'agit de structures en forme d'aiguilles appelées « injectisomes » ou système de sécrétion de type III. Leur efficacité de sécrétion/translocation est contrôlée par la composition et l'organisation de la membrane de la cellule cible. En l'absence de cellules cibles, les bactéries stockent leurs effecteurs à l'intérieur de leur cytoplasme et ne les délivrent qu'après contact avec la cellule. La beauté du système est que beaucoup des protéines « effectrices » décrites

sont des mimes moléculaires assez parfaits de protéines intracellulaires- mimes de facteurs d'échange de protéines G par exemple- ou sont des enzymes – phosphatase, protéases- parfaitement adaptées à inactiver de façon très ciblée certaines molécules de signalisation. C'est en tirant parti de ce type de sécrétion/translocation que *Salmonella* entre dans les cellules ou que les *Escherichia coli* pathogènes s'attachent sur la surface des cellules intestinales.

Signalisation, dialogue moléculaire et réponse immunitaire.

Le contact d'une cellule avec une bactérie déclenche plusieurs vagues de signaux moléculaires. Dans un premier temps, la bactérie semble dominer sa cible et la forcer à permettre soit son adhérence sur sa surface soit son entrée. Les cellules infectées réagissent ensuite à l'agression en reprogrammant leur machinerie de transcription et de traduction. Ces reprogrammations moléculaires sont dues en grande partie à des systèmes de surveillance présents sur la surface des cellules, -les Toll-like receptors- ou à l'intérieur de leur cytoplasme, les facteurs de type Nod. Ces systèmes de surveillance non spécifiques reconnaissent des composés présents sur un grand nombre de bactéries, comme les flagelles, le LPS ou le peptidoglycane. L'ensemble des réactions qui découlent de cette reconnaissance – parmi celles-ci la synthèse de chémokines ou la mise en place de mécanismes apoptotiques ou anti-apoptotiques- contribuent à ce que l'on appelle « la réponse immunitaire innée ». Elles précèdent une autre vague de réactions, celles-ci très spécifiques de l'agresseur. Ces dernières se mettent en place plus lentement et constituent « l'immunité acquise » qui réussira à contrôler l'infection. La guérison fait donc suite à un long dialogue moléculaire entre le microbe et sa cible. Il s'ensuit en général une protection, une « immunisation » contre une nouvelle infection.

Commentaires et perspectives.

Les maladies infectieuses, avec l'apparition de résistances multiples aux antibiotiques, l'émergence de nouvelles maladies ou la ré-émergence de maladies qu'on croyait disparues, sont revenues en force sur le devant de la scène. Notons que pour toute infection, l'état de l'hôte est déterminant. La susceptibilité d'un individu à une maladie infectieuse dépend de nombreux facteurs génétiques et épigénétiques. Elle est loin d'être prévisible. Ce n'est qu'en continuant à étudier de façon détaillée les processus infectieux que l'on pourra mettre en place de nouveaux moyens de diagnostic, de lutte et de prévention efficaces contre ces terribles fléaux qui nous entourent ■

Fig. 1. Deux bactéries extracellulaires sur des cellules épithéliales : A gauche, *Streptococcus pyogenes* : les bactéries forment des chaînes sur les cellules et produisent des toxines ; à droite, des *Escherichia coli* entéro-pathogènes ou EPEC. Ces bactéries adhèrent aux cellules et induisent la formation de ces structures à partir desquelles elles injectent directement dans les cellules certaines protéines toxiques (les deux images ne sont pas à la même échelle car les bactéries ont une taille similaire : 1 micron pour les streptocoques et 2-3 microns pour les *Escherichia coli*).

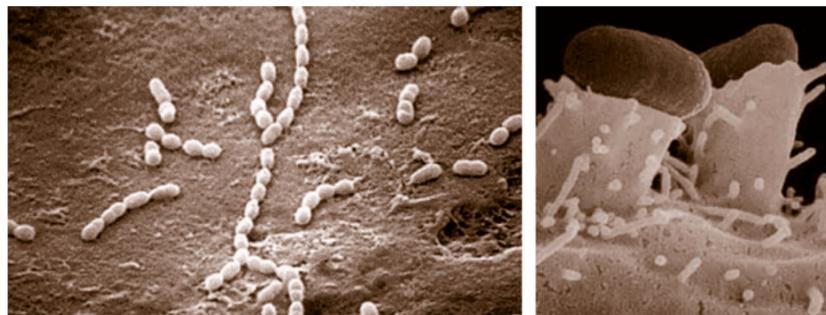


Fig. 2. Deux bactéries invasives entrant dans des cellules épithéliales : à gauche *Listeria monocytogenes* ; à droite *Salmonella typhimurium*.

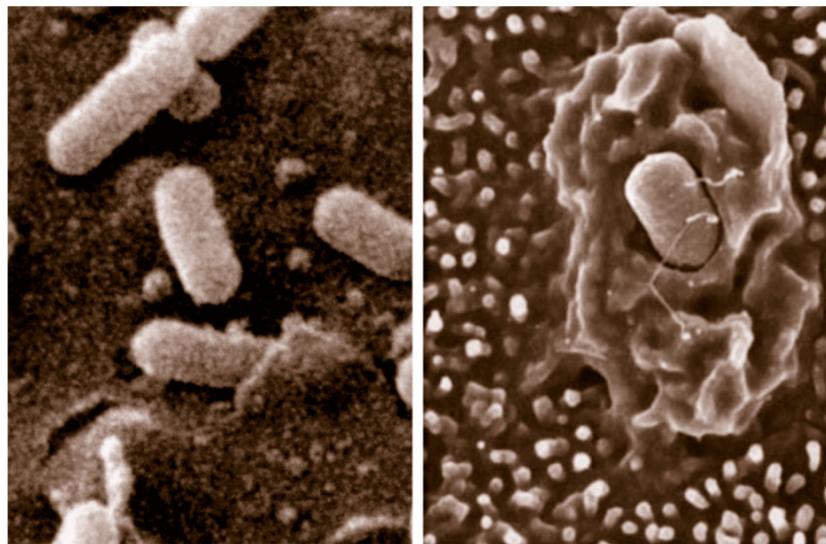
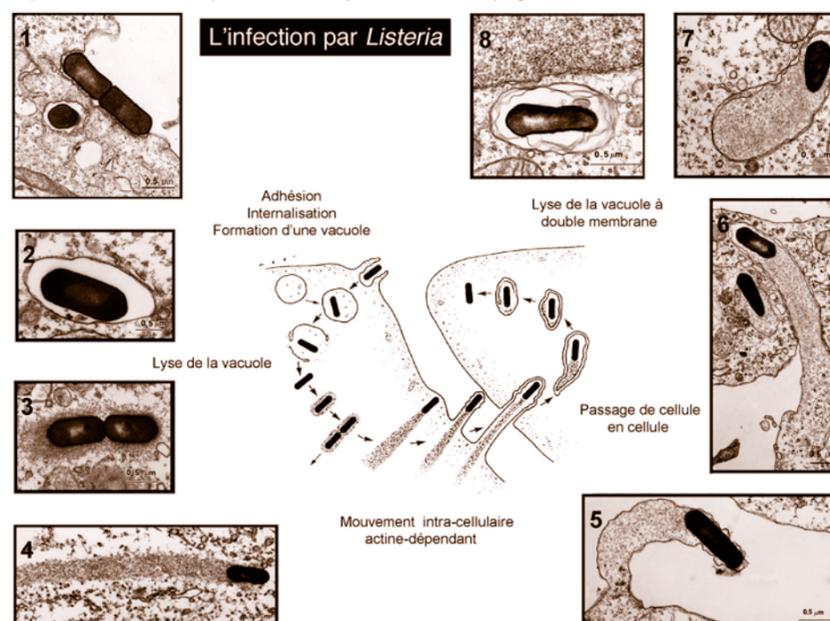


Fig. 3. Les différentes étapes de l'infection par *Listeria monocytogenes*.



Comment combattre les MALADIES INFECTIEUSES



Entretien avec Volker ter Meulen¹

par Paul Caro²

Question :

En tant que chercheur et médecin vous avez travaillé dans plusieurs domaines : la microbiologie, la pédiatrie, la virologie, la neurologie. On peut penser que ces approches différentes sont nécessaires pour comprendre et combattre les maladies infectieuses ?

Je ne pense pas que ce type de formation soit nécessaire mais il est certainement utile. J'ai d'abord eu une formation comme virologue, puis j'en ai eu une en pédiatrie, mais plus tard j'ai décidé de ne pas continuer en pédiatrie et de revenir à la virologie. En conséquence de ces études j'ai l'avantage de parler deux « langues scientifiques »,

celle de la médecine et celle de la recherche de base. Ceci m'a aidé à transférer les découvertes de laboratoire vers les cliniciens et les patients. Par conséquent la demande du public d'apporter les résultats de la paillasse au chevet du patient n'a jamais été un problème pour moi.

Quelles sont les améliorations dans la connaissance fondamentale, les instruments, la technologie et les méthodologies qui ont fait le succès du combat contre les maladies infectieuses dans le dernier demi-siècle ?

En raison des énormes progrès dans la biologie moléculaire, la biologie de la cellule, l'analyse des génomes, l'immunologie et l'expérimentation animale, nous avons une bien meilleure compréhension de la façon dont sont structurés

les pathogènes, que ce soient des virus, des bactéries, des parasites ou des champignons. Nous savons comment ils se reproduisent ou se multiplient, comment ils provoquent les maladies et comment leur hôte essaie d'éviter ou de dominer l'infection. Ce progrès a été réalisé par la recherche dans différentes disciplines scientifiques. Il a révolutionné les méthodes de diagnostic des maladies infectieuses et a fourni de profonds aperçus sur le mécanisme de défense qu'un hôte utilise pour réduire une infection. Basées sur ces progrès, des stratégies pour la prévention des maladies infectieuses ont pu être développées, des médicaments antimicrobiens ont été découverts et des programmes de vaccination ont été établis.

Quelle est l'importance de l'analyse des génomes dans votre domaine ?

La possibilité de disséquer l'information génétique des virus et de séparer les gènes individuels des pathogènes viraux a fourni l'outil expérimental pour déterminer les fonctions de ces gènes. C'est la condition préalable si l'on veut comprendre la pathogénie potentielle d'une infection virale.

Cependant, on dit que l'on peut attribuer aux maladies infectieuses un tiers de tous les décès alors que le cancer compte pour 12 %. Que peut-on faire ?

Quand les antibiotiques ont été découverts, quand les sulfamides ou la pénicilline sont devenus disponibles, beaucoup de gens ont cru que les infections bactériennes étaient maintenant contrôlées et que ces pathogènes n'avaient plus d'importance en médecine. Cependant, ce n'est pas le cas, parce que les

¹ Président de l'Académie Leopoldina

² Correspondant de l'Académie des sciences, directeur de recherche honoraire au CNRS

microbes en général ont la capacité de s'ajuster assez rapidement aux changements environnementaux et de développer des résistances comme celles des bactéries aux antibiotiques. Par conséquent nous aurons à chercher continuellement de nouveaux médicaments antimicrobiens. Pour les affections à virus, la meilleure prévention est la vaccination. Bien qu'un bon nombre d'excellents vaccins soient disponibles en particulier pour les infections virales de l'enfance, il y a des problèmes d'approvisionnement pour des vaccins essentiels dans des marchés importants en raison du fait que les fabricants pensent n'avoir pas de retour profitable sur leurs investissements. Ceci inhibe la recherche dans des domaines où elle est terriblement nécessaire.

Cependant, ceci n'est seulement qu'un aspect du problème. Nous avons appris que de vieux microbes, par exemple *Mycobacterium tuberculosis*, ré-émergent et que de nouveaux agents émergent par exemple : AIDS, Ebola, Lassa, les virus West Nile, ou la grippe aviaire. Ces agents combinés aux infections opportunistes nosocomiales ou à la contamination microbienne par la nourriture sont de grands dangers pour la santé. De plus, les zoonoses sont aussi une source d'infections pour l'homme. Cette situation demande des initiatives à l'échelle de la planète pour renforcer et élargir les efforts nationaux et internationaux pour la surveillance, la détection, les tests diagnostics, de façon à combattre les infections pour protéger l'homme.

Quels sont aujourd'hui les problèmes principaux avec les maladies virales (comme la grippe) ? Quelles stratégies peuvent être exploitées pour réduire les risques ?

La menace de l'infection virale par la grippe existe encore et l'apparition du virus de la grippe aviaire H5N1 en Asie en est un bon exemple. Ce virus provient des oiseaux et a le potentiel d'infecter l'homme. Cependant jusqu'à présent les virologistes ne sont pas sûrs que ce virus puisse se diffuser d'homme à homme. Alors que les stratégies pour contrôler le virus à sa source en Asie comprennent l'élimination des volailles domestiques et des campagnes de vaccination, le virus a déjà atteint les oiseaux migrateurs sauvages et il ne prendra pas bien longtemps avant qu'il n'atteigne l'Europe. Certainement il est important d'avoir des programmes de surveillance de la santé animale pour réduire la diffusion de ce virus de la grippe aviaire parmi les volailles domestiques. Cependant nous ne sommes pas en mesure de prédire quel changement dans l'hémagglutinine du virus de la grippe pourrait

se produire et communiquer à cet agent la capacité de se diffuser dans la population humaine. Si l'on savait déjà cela nous pourrions commencer à préparer un vaccin. En général, on peut recommander que les personnes soient immunisées avec les vaccins existants de la grippe de façon à acquérir au moins une immunité partielle.

Quelles sont les différences entre les pays développés et les pays en développement par rapport aux maladies infectieuses ?

Pour combattre les maladies infectieuses la qualité de l'hygiène et le niveau de l'alimentation (la disponibilité de la nourriture) sont de la plus grande importance. On savait déjà cela à l'époque de Pasteur et de Robert Koch quand ils ont identifié les microbes comme causes des maladies infectieuses. De plus, la densité de la population, le niveau d'éducation, le système de soins, l'économie et les moyens financiers sont d'autres facteurs importants qui déterminent l'impact des infections et leur développement. Il y a des exigences importantes pour le contrôle de ces maladies. Malheureusement les pays en voie de développement ont de très grandes difficultés à atteindre ces objectifs.

Qu'a apporté l'étude des maladies virales à la connaissance biologique de base ?

C'est une question très large et importante. En gros, les virus représentent une route très efficace pour transporter de l'information étrangère d'une cellule vers une autre. Les chemins biologiques moléculaires qui sont utilisés dans ce but ont aidé la biologie cellulaire à comprendre les fonctions cellulaires.

De plus, les maladies à virus sont des maladies modèles pour les immunologistes qui analysent les fonctions du système immunitaire dans l'espoir de surmonter et de contrôler le processus

de l'infection. De plus, puisque les infections à virus peuvent être évitées le plus efficacement par la vaccination, ces agents ont stimulé la recherche dans ce domaine.

Vous avez présenté au Parlement européen le 14 juin 2005 un rapport de l'EASAC (European Academies Science Advisory Council) sur l'importance d'une action coordonnée en Europe pour combattre les maladies infectieuses. Qu'attendez-vous comme résultats de ce rapport ?

Ce rapport met en avant la priorité pour une action européenne en faveur d'une meilleure capacité de réponse devant les maladies infectieuses. Nous avons souligné que la surveillance des maladies et les systèmes de contrôle sont essentiels pour une identification rapide et une réponse adaptée et que l'infrastructure publique de santé et les programmes de formation en Europe aideront à combattre les infections. De plus, le développement des applications, des objectifs innovants pour les vaccins, les diagnostics et les thérapeutiques, demandent plus de support pour la recherche en Europe.

Ces aspects ont été décrits dans nos recommandations et le rapport a été présenté aux Membres du Parlement européen et aux représentants de la Commission européenne récemment à Bruxelles. Nous avons discuté en détail des actions que le Parlement ou la Commission devraient prendre pour combattre les maladies infectieuses en Europe. L'administration à Bruxelles doit aider les nouveaux pays membres à établir des standards communs pour les procédures de diagnostic, les schémas de traitement, la prévention et les programmes de surveillance des maladies infectieuses. De plus, pour obtenir un niveau d'action comparable à travers l'Europe, il est nécessaire qu'une enquête soit conduite pour faire le point sur les activités existantes dans chacun des états membres au niveau de la surveillance, de l'infrastructure, de la formation et de la recherche de façon à identifier les faiblesses et les forces en réponse aux maladies infectieuses.

Croyez-vous que l'éventualité d'une guerre biologique, ou un potentiel bio terrorisme, peut conduire à de nouveaux développements dans votre domaine et comment ?

Je ne sais pas, c'est une situation très difficile. Je pense qu'il n'est pas si facile d'utiliser ces pathogènes pour des actions de bio terrorisme parce que ces terroristes doivent être des experts, doivent utiliser des laboratoires de haute sécurité s'ils veulent produire des quan-

tités massives de ces agents. Mais bien sûr ceci peut être fait avec suffisamment d'énergie criminelle... De fait, l'attaque récente à l'anthrax aux États-Unis a déjà changé notre stratégie pour éliminer les maladies infectieuses. Quand la variole a été déclarée éliminée, il y a quelque temps, aucune recherche nouvelle ne fut conduite et aucun vaccin amélioré ne fut développé. C'était une erreur ! Aussi quand le virus de la polio sera éliminé, ce que l'on envisage pour un futur proche, j'espère que les programmes de vaccination continueront parce que l'on ne sait pas quand le virus de la polio sera de retour puisque l'on peut aisément en faire la synthèse dans un tube à essai, comme on l'a déjà fait...

Comment prendre en compte le problème industriel des vaccins qui ne rapportent pas assez de profits aux fabricants ?

Il s'agit d'un grand problème puisque le développement d'un nouveau vaccin contre un agent pathogène est très coûteux et demande beaucoup de temps. De plus les conditions légales sont très restrictives et les compagnies commerciales craignent de coûteux procès s'il y a des réactions indésirables au vaccin. En conséquence les fabricants hésitent à investir dans de nouveaux vaccins. Ils souhaitent développer de nouveaux vaccins seulement si le vaccin a une chance d'être vendu dans les pays industrialisés et si un retour profitable sur l'investissement peut être espéré. Pour les maladies infectieuses qui dominent dans les pays en développement, ce marché n'existe pas et donc la motivation pour développer des vaccins pour ces maladies n'est pas très élevée. Par conséquent, j'espère que les gouvernements européens trouveront le moyen de partager le coût des frais légaux associés aux programmes nationaux de vaccination et fourniront des fonds aux entreprises pour développer des vaccins pour les maladies infectieuses dans les pays en développement ■



par Sylvie van der Werf¹

Depuis la plus haute Antiquité la survenue d'épidémies de grande ampleur voire d'épidémies à l'échelle mondiale (pandémies) a été relatée et a influencé le cours de l'histoire. Ainsi, à l'ère de la colonisation l'importation de la variole au Mexique fut responsable de 10-15 millions de morts en 1520-1521 et conduisit à la fin de la civilisation aztèque. De même, l'importation de la variole et de la rougeole a contribué à l'extinction de différentes civilisations amérindiennes et du Pacifique. Des pandémies de grippe ont ponctué le Moyen Âge et la pandémie de grippe espagnole responsable de 40 à 50 millions de morts en 1918-1919 a vraisemblablement influé sur le cours de la Grande Guerre. L'identification des agents infectieux et les progrès réalisés grâce au développement de la vaccination et des agents antimicrobiens et notamment des antibiotiques a pu laisser penser que les maladies infectieuses pourraient être maîtrisées, comme l'affirmait le directeur général de la Santé des États-Unis en 1967. Toutefois, l'émergence ou la réémergence récente de maladies infectieuses ont souligné à la fois l'extraordinaire diversité et dynamique des agents infectieux, au premier rang desquels on trouve les virus, ainsi que la fragilité des écosystèmes et l'importance des facteurs sociaux et environnementaux dans l'émergence de maladies infectieuses.

Les maladies émergentes peuvent se définir comme des maladies I) dues à un agent pathogène récemment découvert ou qui a récemment évolué, II) dont l'incidence a récemment augmenté ou dont l'extension géographique a récemment évolué, III) liées à l'introduction chez un hôte nouveau à l'échelle de la population et/ou de l'espèce. Dans ce dernier cas il convient de distinguer, l'introduction ponctuelle chez un nouvel hôte sans réelle adaptation du pathogène à ce nouvel hôte (zoonoses dans le cas d'une transmission de l'animal à l'homme), de l'établissement d'un cycle de transmission de l'agent pathogène au sein de l'espèce hôte récemment infectée.

Parmi les maladies émergentes, les maladies virales occupent une place prépondérante comme l'atteste le nombre d'épisodes d'émergence liés à des virus au cours des 25 dernières années. Il est frappant de constater que les virus responsables d'émergences récentes sont dans leur grande majorité des virus dont le génome fait l'objet de capacités de variations rapides selon différents

MALADIES VIRALES émergentes et mécanismes d'émergence

mécanismes : accumulation de mutations lors de la réplication du génome viral, recombinaisons, réassortiments (un mécanisme spécifique des virus à génome segmenté) (Figure 1). Ces capacités de variations du génome viral se traduisent par une capacité d'adaptation rapide du virus aux nouvelles conditions d'environnement à l'origine de l'émergence. De tels mécanismes de variation ont ainsi permis l'émergence des virus

à la fois les récepteurs préférentiellement utilisés par les virus aviaires et par les virus humains. Il a ainsi été établi que les virus grippaux H2N2 et H3N2 responsables respectivement des pandémies de grippe asiatique en 1957 et de grippe de HongKong en 1968, résultent d'un phénomène de réassortiment survenu chez le porc entre un virus grippal aviaire et un virus humain lors d'une co-infection. Ce réassortiment s'est traduit par

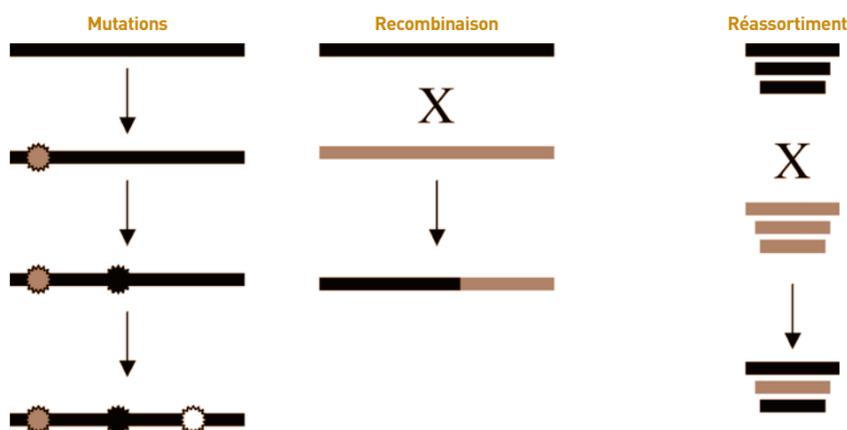


Fig. 1. Mécanismes de variation des génomes viraux.

responsables des pandémies de grippe. Ceux-ci dérivent de virus grippaux aviaires. En effet, les oiseaux constituent le réservoir de la diversité génétique des virus grippaux, chez lesquels on retrouve l'ensemble des sous-types de virus grippaux connus tels que définis sur la base de leurs antigènes de surface, l'hémagglutinine (H1-H16) et la neuraminidase (N1-N9). L'analyse de la séquence complète du génome du virus H1N1 responsable la pandémie de grippe espagnole en 1918 récemment reconstituée a permis de suggérer que ce virus a été transmis *in toto* de l'oiseau à l'homme après avoir fait l'objet d'une adaptation par accumulation de mutations. Alors que les virus grippaux aviaires n'infectent généralement pas l'homme, le porc est une espèce également sensible aux virus grippaux humains et aux virus grippaux aviaires du fait qu'il possède

l'émergence de virus dérivant de l'un ou des deux antigènes de surface du virus aviaire et la majorité des gènes internes du virus humain. Les virus résultants, totalement nouveaux au plan antigénique pour l'homme et néanmoins adaptés à l'hôte mammifère, ont ainsi pu diffuser rapidement au sein de la population humaine dénuée d'anticorps vis-à-vis de ces nouveaux virus. Ces deux mécanismes de variation sont à prendre en compte dans le contexte actuel de cas d'infection chez l'homme liés à des épizooties à virus de grippe aviaire H5N1 qui sévissent dans les élevages de volaille depuis fin 2003 en Asie du Sud-Est et récemment également plus à l'Ouest. En effet, alors que le virus H5N1 qui circule chez les oiseaux sauvages et est responsable d'une forte mortalité chez les volailles a acquis la capacité d'infecter l'homme ainsi que différentes

espèces de mammifères (félins ou porcs) il n'est pas à ce jour adapté à l'hôte mammifère et notamment pas à l'homme. Néanmoins, on peut craindre que ce virus aviaire H5N1 s'adapte à l'homme soit par accumulation fortuite d'un ensemble de mutations soit par réassortiment avec un virus humain à l'occasion d'une co-infection chez l'homme ou chez une autre espèce mammifère tel que le porc et puisse alors faire l'objet d'une transmission inter-humaine susceptible d'initier une pandémie.

Des variations du génome viral sont également à l'origine de l'émergence du coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS-CoV) chez l'homme. Alors que l'épidémie de SRAS s'est rapidement propagée à partir de HongKong en mars 2003, des cas d'infection ont été identifiés rétrospectivement dès novembre 2002 dans la province du Guangdong en Chine et un virus très proche a également été identifié chez différents mammifères tels que la civette palmiste masquée et la chauve-souris qui pourrait constituer l'espèce réservoir. L'analyse phylogénétique du génome des virus isolés des animaux ainsi que des premiers cas humains a permis d'établir l'origine animale du virus. Les virus isolés des premiers cas humains détectés possèdent une séquence caractéristique des virus animaux qui n'est pas retrouvée dans le génome des virus isolés de cas humains plus tardifs. Lors des phases initiales de sa circulation chez l'homme le virus a évolué rapidement. En particulier, des mutations au niveau de la protéine de spicule favorisant l'interaction du virus avec la forme humaine du récepteur ont été rapidement sélectionnées, de façon concomitante à l'adaptation du virus à l'homme. La recombinaison entre génomes viraux peut également être à l'origine de l'émergence de nouveaux virus comme ce fut le cas pour le virus de l'encéphalite équine de l'Ouest, un alphavirus, qui résulte d'un événement de recombinaison entre deux autres alphavirus, le virus Sindbis et le virus de l'encéphalite équine de l'Est. Il est à noter que cet événement de recombinaison s'est accompagné de la survenue de mutations d'adaptation favorisant l'interaction entre les protéines dérivées de chacun des deux virus parentaux.

Le franchissement de la barrière d'espèces constitue souvent une première étape dans l'émergence d'une nouvelle maladie virale. Ainsi, les virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) responsables de plus de 40 millions de cas aujourd'hui dans le monde et de plus de 20 millions de décès depuis 1981, ont probablement évolué chez des primates non humains tels que le chimpanzé, *Pan troglodytes* et le singe mangabé, *Cercocebus atys*, avant de passer

¹ Directeur de recherche au CNRS, Unité de génétique moléculaire des virus respiratoires, Institut Pasteur

chez l'homme il y a environ 60-70 ans. La transmission initiale aurait pu se faire par contact avec du sang infecté lors de la chasse ou de la consommation de ces animaux. Le contact avec des singes est également à l'origine des épidémies de fièvre hémorragique africaine dues au virus Ebola. Ce virus, identifié pour la première fois dans l'ancien Zaïre en 1976, sévit à nouveau à plusieurs reprises notamment au Gabon (1994, 1996-1997, 2001-2002), en Ouganda (2000-2001) et en République du Congo de 2001 à 2003.

Alors que cette maladie se caractérise par un taux de mortalité souvent supérieur à 70 %, la transmission par les sécrétions et fluides biologiques, nécessite un contact étroit avec le malade, ce qui a permis d'enrayer rapidement les épidémies par des mesures strictes d'isolement des malades et de protection des personnes chargées des soins. Toutefois, le singe ne semble être qu'un hôte intermédiaire pour ce virus dont le réservoir animal n'est pas identifié à ce jour.

L'amplification virale chez un hôte intermédiaire est également associée à l'émergence des virus Hendra et Nipah dont le réservoir animal est la chauve-souris. La transmission du virus Hendra à des chevaux en Australie en 1994 a été à l'origine d'un cas d'encéphalite chez un vétérinaire alors que la transmission du virus Nipah aux porcs en Malaisie en 1998-1999 fut à l'origine de 257 cas

d'encéphalite chez l'homme dont 100 mortels principalement chez les éleveurs de porcs. Cette épidémie initialement attribuée au virus de l'encéphalite japonaise, un flavivirus transmis par les moustiques, souligne comme dans le cas des virus grippaux ou du coronavirus du SRAS le rôle des animaux domestiques au contact de l'homme dans l'émergence virale par franchissement de la barrière d'espèces.

L'amplification virale chez des espèces domestiques ou proches de l'homme est à l'origine de nombreuses épidémies et les pratiques d'élevage et d'échanges commerciaux peuvent contribuer à leur extension géographique. Ce fut le cas pour les épidémies de fièvre de la vallée du Rift. Le virus responsable, découvert initialement au Kenya en 1931, est transmis par les moustiques et infecte une variété d'espèces mammifères et notamment les bovins et les ovins. Le virus se maintiendrait lors d'un cycle sylva-

des animaux sauvages tels que des rongeurs comme réservoir animal, ou encore par transmission ovarienne chez les moustiques dont les œufs peuvent survivre plusieurs années enfouis dans des excavations appelées « Dambos ». Lors de changements écologiques (fortes pluies, construction de barrages, irrigation massive, etc.), la prolifération des moustiques serait à l'origine de la survenue d'épizooties chez le bétail source de contamination pour l'homme à partir des aérosols ou des fluides d'ani-

malade. Les transports aériens pourraient également être à l'origine de l'introduction du virus du Nil occidental (virus West Nile) sur le continent américain. Ce virus, transmis par des moustiques, infecte principalement les oiseaux mais aussi différentes espèces de mammifères sauvages ou domestiques, et est responsable de cas d'encéphalites chez l'homme. Détecté pour la première fois sur le continent américain en 1999 à New-York, le virus aurait été introduit par le biais d'un moustique ou d'une

intense du virus chez une ou plusieurs espèces animales; **III**) une phase de diffusion qui se traduit par l'extension de l'épidémie. Un ensemble de facteurs contribuent ainsi à la première phase : des facteurs environnementaux, écologiques et climatiques, mais également des facteurs liés aux activités humaines telles que la déforestation, la construction de barrages, les pratiques agricoles et d'élevage, ou encore certaines pratiques médicales (transfusion sanguine, greffes, vaccination) ou expérimentales (activités



maux infectés. La sévérité de l'infection et la mortalité associée chez l'homme n'est pas constante et dépend quant à elle de la virulence des souches virales en cause. L'émergence d'une souche particulièrement virulente en 1977 en Égypte expliquerait ainsi la forte mortalité associée aux épidémies survenues en 1977 (18 000 cas et 600 morts) puis en 1993 en Égypte, en 1987 en Mauritanie (1264 cas dont 224 mortels) ou en 1997 dans le Nord-Est du Kenya puis en Somalie et en Tanzanie. L'extension géographique du virus hors d'Afrique lors d'une épidémie en Arabie Saoudite et au Yémen en 2000 s'expliquerait par les liens commerciaux de ces pays avec le Kenya.

L'intensification et la globalisation des transports est également à l'origine de la diffusion géographique des épidémies. La diffusion rapide du SRAS (80% cas dont 772 décès) par les transports aériens à partir de HongKong vers plus d'une vingtaine de pays et tous les continents est particulièrement éloquent à

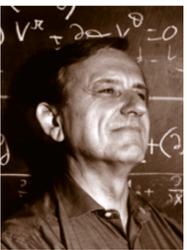
personne infectée en provenance d'Israël. Depuis 1999, le virus a diffusé et touche aujourd'hui le sud du Canada ainsi que la totalité des États-Unis et atteint l'Amérique centrale, ce qui souligne sa capacité à s'adapter aux espèces de moustiques et d'oiseaux autochtones et à se perpétuer sous de nouveaux climats. La survenue récurrente depuis 2000 d'infections à virus du Nil occidental chez des chevaux dans le sud de la France et de quelques cas humains en 2003 soulignent qu'une extension géographique de ce virus vers l'Europe est à envisager notamment en cas de prolifération suite au réchauffement climatique de populations de moustiques vecteurs.

On peut ainsi distinguer différentes phases d'émergence virale : **I**) une phase d'introduction consécutive à des changements environnementaux exposant de façon inhabituelle de nouvelles populations animales ou humaines au virus ; **II**) une phase d'amplification au cours de laquelle on assiste à une circulation

de laboratoire, production de vaccins). La densité des populations animales et humaines, la promiscuité et le mélange des espèces contribuent plus particulièrement à la phase d'amplification. Enfin, l'intensité des échanges commerciaux et des transports mais également les mouvements de populations (exode rural, guerres, tourisme) favorisent l'extension des épidémies et la diffusion des virus émergents. Lors de chacune de ces phases, les capacités de variation des virus et par conséquent d'adaptation aux nouvelles conditions de multiplication sont à prendre en compte et contribuent à la réussite de l'émergence. Mieux comprendre les facteurs d'émergence, détecter précocement les phénomènes d'émergence par une intensification de la surveillance des populations animales et humaines, identifier les déterminants viraux et décrypter les mécanismes de variations des virus qui conditionnent la réussite des différentes phases d'émergences constituent aujourd'hui des enjeux essentiels pour la recherche ■

Iter,

le chemin vers la fusion nucléaire contrôlée

par Guy Laval¹

Le 28 juin 2005, la Présidence de la République publiait un communiqué de presse dont les premières lignes exprimaient un profond soulagement :

« L'Union européenne, la Russie, la Chine, les États-Unis, le Japon et la Corée du Sud viennent d'effectuer, à l'unanimité, le choix de Cadarache pour accueillir ITER. »

Ainsi s'achevait une négociation difficile, initiée par M. Gorbatchev et R. Reagan, en 1985, marquée par des revirements inattendus, parfois brouillée par des dissensions internationales, mais toujours soutenue par une détermination scientifique et technique imperturbable. Bien que l'unanimité n'ait pas toujours régné dans les rangs de la communauté scientifique, même réduite à la fusion, une remarquable collaboration internationale a rassemblé suffisamment de compétences et de bonnes volontés pour converger sur un projet

dont les bases et les objectifs recueillent une large approbation. En recevant ITER sur son sol, la France reste fidèle à son engagement militant et visionnaire, dont la reconnaissance avait conduit, dans le passé, à choisir deux français, Paul-Henri Rebut et Robert Aymar, pour diriger la conception de la machine. Les autorités du Commissariat à l'énergie atomique ont permis ce dénouement en soutenant avec enthousiasme la candidature de la France, sans se laisser détourner par les inquiétudes compréhensibles que suscitait cette mise en vedette de la fusion. A ce titre, le regretté

René Pellat, Haut-Commissaire à l'énergie atomique de 1998 à 2003, mérite une mention particulière pour l'intelligence, l'habileté et la conviction qu'il a su mettre dans son action et qui ont véritablement ranimé l'espoir d'aboutir.

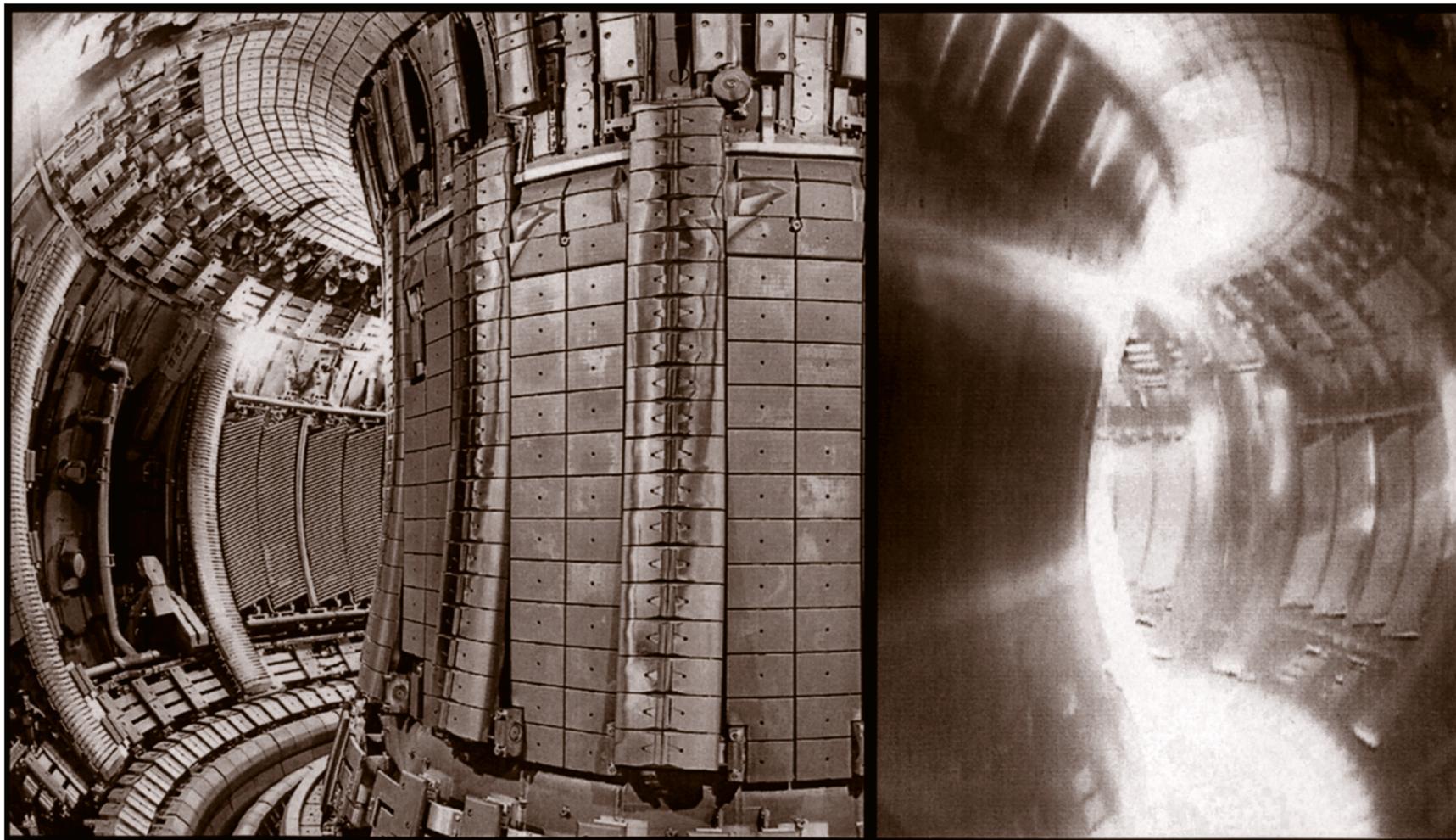
L'acronyme ITER signifiait initialement International Thermonuclear Experimental Reactor. Le programme et les performances de l'installation contredisent cette interprétation, car ITER n'est pas prévu pour assurer toutes les fonctions d'un réacteur nucléaire, tant s'en faut. Il ne s'agit encore que d'un dispositif de recherche destiné à franchir les dernières étapes avant de réaliser un réacteur de démonstration. Par bonheur, iter peut se comprendre aussi comme la traduction latine de chemin, le chemin vers « une énergie sans impact sur le climat et quasiment inépuisable », comme l'indique le communiqué de la Présidence de la République. C'est le sens choisi par les scientifiques, mais il

¹ Membre de l'Académie des sciences, directeur de recherche émérite au CNRS

ne semble pas encore adopté partout. La machine Iter, c'est d'abord un aimant formé de dix-huit bobinages supraconducteurs, disposés en couronne dans un cryostat cylindrique de 28 mètres de diamètre et de 24 mètres de hauteur. Cet aimant fera régner un champ magnétique de 5,3 Tesla dans une chambre annulaire de 830 m³, contenant un mélange de deutérium et de tritium ionisés dont la température dépassera cent millions de degrés. Avec les électrons libres créés par l'ionisation, les noyaux

évacue simplement la chaleur produite pour éviter une montée en température des éléments absorbants. Dans le futur réacteur, cette chaleur, déposée dans les écrans, servira à générer la vapeur qui alimentera des alternateurs. Les réactions de fusion produisent aussi des noyaux d'hélium qui porteront le dernier cinquième de l'énergie. Le champ magnétique capture ces particules chargées qui ensuite participent au maintien de la température en se freinant sur les électrons du plasma.

sance crête de 16 mégawatts pour une puissance injectée presque deux fois plus grande et pendant seulement une seconde. Dans Iter, non seulement la fusion devrait produire au moins dix fois l'énergie injectée, mais la fraction de l'énergie de fusion, capturée dans le champ magnétique, participera pour deux tiers au chauffage du plasma, nécessaire au maintien de la température. Cette capacité à compenser les fuites d'énergie, allée à un fonctionnement presque continu, fait partie des



Deux vues de l'intérieur du JET, à gauche sans plasma et à droite en fonctionnement avec un plasma chaud à l'intérieur.

de ces isotopes de l'hydrogène formeront un plasma qui sera parcouru par un courant électrique de quinze millions d'ampères. Divers systèmes injecteront dans le plasma une puissance de cinquante mégawatts pour compenser les pertes d'énergie par conductivité thermique. Pour sa part, le plasma produira cinq cents mégawatts de manière continue pendant plus de trois cents secondes. Cette puissance proviendra des réactions nucléaires de fusion entre les noyaux de deutérium et de tritium.

La fusion de ces deux noyaux donne naissance à un noyau d'hélium avec émission d'un neutron. L'énergie cinétique de ce dernier représente les quatre cinquièmes de l'énergie libérée pendant la réaction. Les neutrons s'échappent du plasma et des écrans extérieurs assurent leur ralentissement et leur absorption, en protégeant les aimants. Dans Iter, un circuit de refroidissement

La mission d'Iter consiste à faire avancer les recherches sur le chemin de la fusion nucléaire contrôlée, vers une maîtrise suffisante pour en faire une source d'énergie utilisable industriellement. L'intérêt de cette forme d'énergie réside d'une part dans la sûreté de la méthode qui met le dispositif à l'abri de tout accident nucléaire majeur comme une explosion ou un emballement des réactions, l'absence de déchets radioactifs à vie longue et des réserves de combustibles pratiquement inépuisables et très répandus. La conception de cette expérience et les performances attendues reposent sur des extrapolations raisonnables, à partir des machines existantes du même type, comme le JET à Culham (UK), JT-60 au Japon ou DIII-D à San Diego. La comparaison des performances d'Iter avec celles du JET donne une idée de la distance à parcourir. En 1997, dans le JET, la fusion du deutérium et du tritium produisait une puis-

conditions indispensables pour une future exploitation de la fusion comme source d'électricité, économiquement rentable.

Derrière ces prévisions à caractère technique se cache une validation de la physique et de la technologie mise en œuvre. Afficher ces performances futures demande, en effet, une analyse prédictive basée sur une connaissance et une compréhension suffisantes des mécanismes élémentaires. Pour relever ce défi, il faut une certaine audace dans le cas présent, où des instabilités diverses maintiennent le plasma dans un état turbulent. Les techniques numériques les plus sophistiquées n'autorisent encore qu'une simulation incomplète et l'extrapolation doit s'appuyer sur des lois empiriques. La technologie aussi subira l'épreuve du feu en démontrant que les matériaux peuvent supporter les conditions thermiques exceptionnelles engendrées par la proximité d'un milieu

Question d'actualité

aussi inusité que le plasma thermonucléaire. Heureusement, la confiance dans les prédictions s'appuie sur les résultats acquis avec les grandes machines déjà citées ou d'autres, plus modestes, comme Tore-Supra à Cadarache. Jusqu'à ces dernières années, la communauté de la fusion par confinement magnétique vivait avec un objectif mythique, qui devait ouvrir la voie conduisant au réacteur thermonucléaire. Selon l'opinion courante, un réacteur ne pouvait fonctionner convenablement qu'en se passant de chauffage auxiliaire. Les réactions de fusion devaient compenser les pertes à elles seules, sans injection de puissance de l'extérieur. Le seuil d'entrée dans ce régime portait un nom : l'ignition. La première version d'ITER, conçue vers 1995, avait essentiellement l'ignition comme objectif scientifique. Le coût de cette machine et les incertitudes sur son succès ont conduit à réduire les ambitions au détriment du côté spectaculaire de l'ignition qui n'est plus considérée comme la raison d'être de l'expérience. Cependant, le programme du nouvel Iter précise bien que l'ignition reste un but prestigieux et qu'elle demeure possible si toutes les conditions les plus favorables se trouvaient réunies. D'un point de vue expérimental, le seuil de l'ignition devrait se traduire par le passage d'un contrôle du plasma par le chauffage auxiliaire à un contrôle par l'alimentation en combustible.

Aujourd'hui, le point de vue sur le réacteur a fortement évolué au vu des performances de ces machines et en tenant compte des conditions réalistes d'une exploitation industrielle. Pour qu'un réacteur soit acceptable sur les plans techniques et économiques, les producteurs d'électricité estiment que la puissance injectée ne doit pas dépasser le vingtième de la puissance produite par la fusion. Cette condition est moins contraignante que l'ignition en terme de qualité du confinement. Elle reste cependant difficile à remplir et détermine en grande partie l'orientation du programme d'Iter.

Dans la configuration magnétique d'Iter, le principe du confinement exige que le tore de plasma porte un puissant courant électrique qui se referme sur lui-même pour former un anneau. La résistivité du plasma, bien que faible, demande une source d'énergie pour entretenir ce courant. Grâce à la très bonne conductivité électrique du plasma, le courant ne consomme que peu d'énergie. Il n'alourdit pas le bilan général, mais, en contrepartie, il ne participe au chauffage que de manière négligeable. En deçà de l'ignition, comme ce sera le cas pour Iter, une injection d'énergie par d'autres moyens peut seule compléter le chauffage par les noyaux d'hélium. Pour les performances nominales d'Iter, la proportion d'énergie injectée ne des-

cendra pas au-dessous du double de la valeur souhaitable pour un réacteur. Il reste encore un pas à franchir qui nécessitera une machine de plus grande taille, mais cette dernière étape se fera avec une grande confiance si Iter a rempli son contrat en démontrant la validité des lois d'extrapolation.

Il subsisterait cependant une difficulté préoccupante si le programme d'Iter se limitait à cette vérification. En effet, pour générer le courant dans ce type de configuration, la méthode traditionnelle consiste à induire un flux magnétique croissant dans le temps à travers l'anneau. La valeur du champ magnétique induit étant limitée, la force électromotrice ne peut se maintenir plus d'une heure environ. Ce défaut de stationnarité condamne probablement l'avenir de la machine comme réacteur industriel, si seule l'induction peut exciter le courant nécessaire.

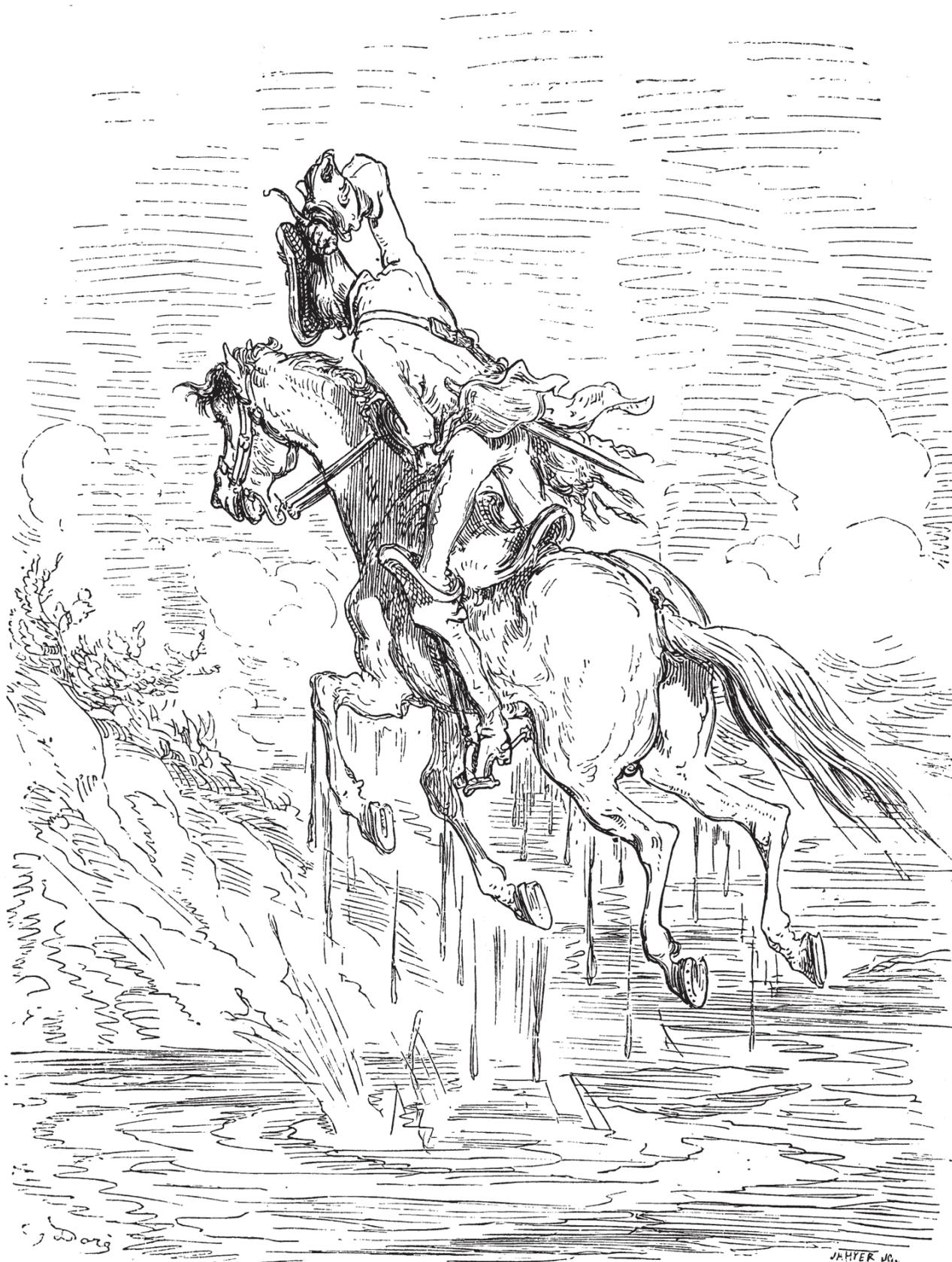
d'énergie injectée. En effet, l'injection de quantité de mouvement s'accompagne d'un dépôt d'énergie important dans le plasma, quelle que soit la technique utilisée. La fraction d'énergie injectée risque de dépasser trop largement le seuil tolérable pour le réacteur.

Il ne reste qu'une solution : le plasma doit produire le courant dont il a besoin sans intervention extérieure. Dans le plasma d'Iter comme dans un réacteur, les particules chargées circulent librement sur des distances supérieures aux dimensions de la machine. Leurs orbites restent contenues dans la chambre de confinement grâce au champ magnétique complexe des bobinages supraconducteurs et du courant circulant dans le plasma. Ces orbites se répartissent en différentes classes selon leurs caractéristiques topologiques et seules les rares collisions font passer les particules d'une classe à l'autre. En présence d'un

En présence d'un gradient de pression, cet échange de classe induit une véritable force électromotrice qui excite le courant dont le confinement ne peut se passer. Ce phénomène a pris le nom d'effet tire-botte (bootstrap, en anglais) en souvenir du baron de Munchhausen qui s'élevait dans les airs en se tirant par les cheveux et échappait à la noyade en s'agrippant à ses tire-bottes.

L'ensemble de ces questions explique l'origine du second volet du programme scientifique d'Iter. Baptisé programme avancé, il doit explorer les régimes sans induction magnétique avec une injection d'énergie aussi réduite que possible. Plusieurs techniques permettent déjà d'injecter de l'énergie dans une machine ; en modifiant ces dispositifs de chauffage du plasma, on parvient couramment à donner aussi de la quantité de mouvement aux particules chargées et ainsi à générer le courant, sans utiliser l'induction magnétique. Le problème de la stationnarité ne se pose plus, mais il reste à résoudre celui de la quantité

gradient de pression, cet échange de classe induit une véritable force électromotrice qui excite le courant dont le confinement ne peut se passer. Ce phénomène a pris le nom d'effet tire-botte (bootstrap, en anglais) en souvenir du baron de Munchhausen qui s'élevait dans les airs en se tirant par les cheveux et échappait à la noyade en s'agrippant à ses tire-bottes. Les expériences confirment l'existence de cet effet, malgré la turbulence qui complique l'explication. Dans le premier temps du programme avancé d'Iter, il s'agit de réaliser un plasma stationnaire dans lequel l'énergie injectée ne dépasse pas le cinquième de



l'énergie de fusion produite. Mais un effort de recherche devra découvrir d'autres protocoles où le confinement progressera en qualité par une optimisation de la configuration et un meilleur contrôle des instabilités et où la technique du baron sera poussée au maximum pour obtenir le plus possible de ce courant gratuit. Ce volet, plus risqué, présente un attrait particulier pour les chercheurs par le rôle prédominant qu'y joue la physique et par l'approfondissement qu'il nécessite. Il doit s'accompagner d'un développement de la simulation numérique, impliquant mathématiciens et théoriciens. La perspective d'un plasma qui se chauffe et se confine lui-même est plus à même d'exciter la curiosité scientifique qu'une recherche de rentabilité dans un grand nombre d'années pour une exploitation industrielle hypothétique.

La technologie tient une place non négligeable dans l'accord international sur Iter. Il va de soi qu'elle concernera d'abord les besoins de la machine Iter elle-même. Mais, les éventuels successeurs à Iter ne sont pas oubliés. L'expérience Iter ne constitue qu'un banc d'essai très limité en raison de la faible quantité de neutrons émis pendant la totalité du fonctionnement. Iter ne produira pas le tritium qu'il consommera. Cependant le programme prévoit la mise à l'épreuve des systèmes de régénération du tritium par irradiation neutronique du lithium, en introduisant dans l'enceinte des modules de couverture tritigène. L'effort portera aussi sur le développement de matériaux à faible activation et résistant pendant plusieurs années aux irradiations neutroniques intenses du réacteur futur. Ces recherches de grande ampleur en science des matériaux devront combler le retard pris par ces aspects techniques. Une source de neutrons convenable viendra très probablement épauler les simulations et les études en laboratoires. Ces travaux seront menés en parallèles avec l'exploitation de la machine et feront gagner du temps pour la conception de la machine suivante ■

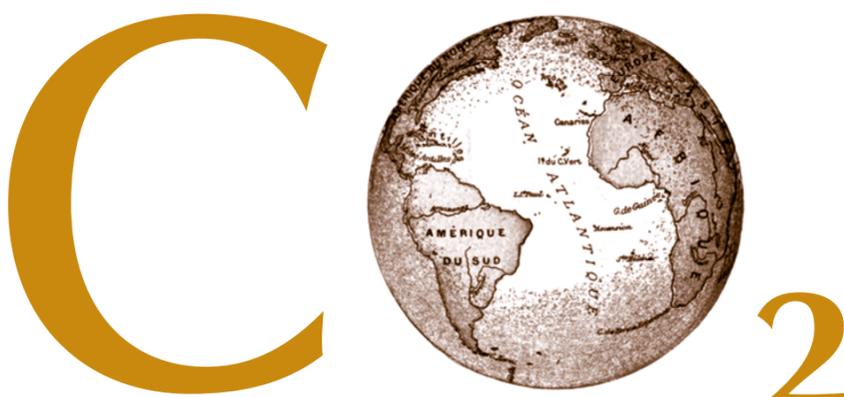
par John Shepherd¹

La troisième évaluation de l'IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change) indique que la température moyenne de la surface de la Terre a augmenté de 0,6 °C environ au cours du XX^{ème} siècle, que la plupart du réchauffement observé au cours des derniers 50 ans est probablement dû à l'augmentation des concentrations de gaz de serre et qu'il est probable que les températures moyennes augmentent de 1,4 à 5,8 °C d'ici 2100... »

Toutefois, il se pourrait qu'elles continuent à augmenter longtemps après (peut-être des milliers d'années), car ce ne sont que les projections qui s'arrêtent en 2100... La vaste majorité des experts dans ce domaine acceptent l'évaluation de l'IPCC comme étant la meilleure dont on dispose. Cela ne veut pas dire qu'elle soit correcte et des incertitudes importantes demeurent, mais nous n'avons rien de mieux et ce serait à notre péril de l'ignorer ou de ne pas en tenir compte. En fait, la comparaison avec les changements du climat du passé suggère plutôt que les modèles actuels sous-estiment probablement la sensibilité de notre climat à des changements plutôt peu importants. Dans le passé, le climat a changé de façon inattendue et surprenante pour des raisons que nous ne comprenons pas encore, sans que l'homme ait interféré et nous devrions nous préparer à d'autres surprises à l'avenir.

Dans de telles circonstances, nous devrions prendre des mesures de précaution et pour rester près du seuil inférieur de cette fourchette de changements de température, les émissions de CO₂ devront descendre en dessous de 50 % du niveau global actuel (pour finir à zéro). Accomplir ceci va représenter un problème gigantesque. Le protocole de Kyoto est juste une toute petite étape dans la

Changement climatique : surprises éventuelles et solutions possibles ?¹



bonne direction. Il est même « faussé » du fait que :

- Il est à court terme (il comprend des objectifs pour la première période d'engagement seulement)
- Il manque d'une stratégie déclarée pour le long terme (contraction & convergence par ex.)
- Il y a trop de failles (surtout les pièges

à carbone, voir le rapport de la Royal Society à www.royalsoc.ac.uk)

- Les USA ne sont pas inclus !
- Si nous avons un long chemin devant nous, alors il faudrait commencer bientôt et les failles ne sont peut-être pas fatales.

La vue globale (et à long terme) est que la réduction des émissions de 50 % est

un facteur de 2. La croissance de la population (disons qu'elle double mondialement) est un autre facteur de 2. L'augmentation de l'utilisation énergétique (par habitant) dans le monde en développement (jusqu'au niveau de l'UE seulement) est un facteur de 5... alors, tout réuni, il nous faut probablement un facteur de 20 de décarbonisation de l'alimentation énergétique mondiale au cours de ce siècle. Une meilleure efficacité énergétique et des sources renouvelables (etc.) pourront peut-être donner un facteur de 4 (c.f. Weizsacker, Lovins & Lovins). L'hydrogène n'est qu'un mode de transport et doit être généré d'une source primaire. Les seules autres options connues sont l'énergie nucléaire et la décarbonisation avec l'usage continu de combustibles fossiles par la séquestration du CO₂... Il doit s'agir de séquestration physique/chimique, parce que les pièges biologiques sont trop petits (peut-être ~ 100 Gt au total), trop difficiles à quantifier et trop incertains (trop facilement remobilisés).

La technologie de la séquestration de CO₂ représente une voie possible, bien que son coût ne soit pas négligeable (peut-être ~ 50 Eu/t (CO₂) mais il est en baisse). Il faut que nous développiions cette technologie à titre de mesure de précaution (« pas de regrets »). Il faut que ce soit fait sur une grande échelle (avec une planification sur plusieurs/nombreux Gt (C)/an) et développé au cours des prochaines décennies. Il faudra beaucoup de temps, alors il faudrait commencer bientôt. Il faut fortement augmenter la R & D (mondiale) dans ce domaine et étendre les travaux existants au Royaume-Uni, dans l'UE et les USA. Les industries de l'énergie pourraient et devraient prendre les devants. J'espère et crois qu'elles le feront si ce n'est que pour préserver leurs intérêts commerciaux... Cependant, rien ne se produira sans que les gouvernements n'agissent pour créer des encouragements économiques pour les récompenser ■

¹ Conférence Humphry Davy, 13 décembre 2005 à l'Académie des sciences

² Professeur au School of Ocean and Earth Science National Oceanography Centre, university of Southampton

Modélisation de systèmes complexes en agronomie et environnement¹

par **Pierre Auger²** et **Michel Thellier³**

Le maintien de la biodiversité animale et végétale, les interactions entre espèces, la gestion des milieux et des ressources renouvelables font partie des grands problèmes qui préoccupent à la fois les scientifiques, les décideurs et le public. L'accumulation de données

de terrain, si elle demeure indispensable, n'en est pas pour autant suffisante.

Pour parvenir à se projeter dans l'avenir (spécialement pour estimer les conséquences à moyen et long termes de nos activités d'aujourd'hui), il faut pouvoir modéliser correctement la dynamique des populations et des communautés, ainsi que les comportements des individus. Il s'agit là d'un formidable challenge, aujourd'hui relevé par des approches mathématiques parfois très élaborées et par les simulations numériques que permet l'informatique moderne. La difficulté est en effet que ces problèmes sont à la fois compliqués (ils mettent en jeu un grand nombre de variables et de paramètres) et complexes (ils sont le plus souvent régis par des

systèmes d'équations différentielles ou d'équations aux dérivées partielles non linéaires). La séance du 24 mai dernier, commune à l'Académie des sciences et à l'Académie d'agriculture, en a présenté quelques exemples intéressants plus ou moins directement l'agronomie et l'environnement. Mais une démarche similaire pourrait être suivie dans quantité d'autres domaines, tels que la formation de motifs au cours du développement, l'épidémiologie, la neurobiologie, la croissance des tumeurs, la ramification des végétaux et ainsi de suite (voir, pour plus de détails, le rapport de l'Académie des sciences actuellement en préparation sur « Le rôle des sciences mathématiques dans le monde contemporain »).

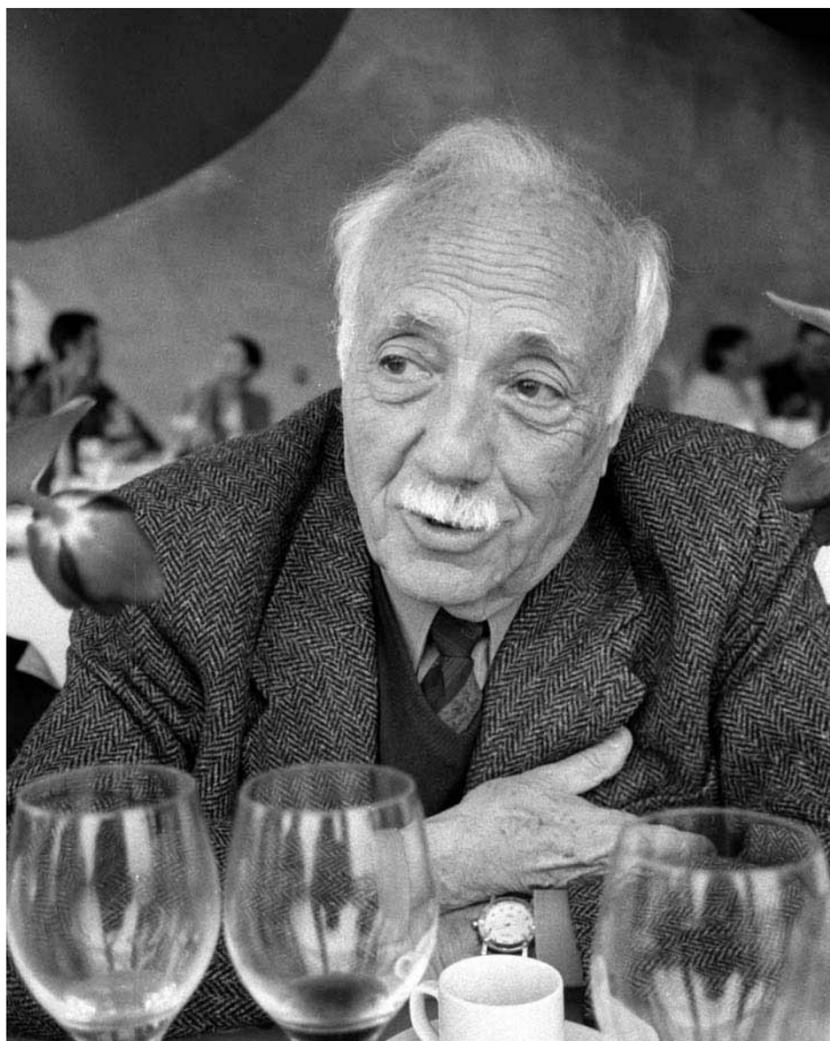
En raison même de leur caractère formalisé, ces modélisations ne peuvent guère être comprises et pratiquées que par ceux dont la formation initiale a comporté suffisamment de mathématiques et de physique. Or il a longtemps existé une sorte de sélection à rebours, ceux qui venaient vers la biologie étant le plus souvent ceux qui s'étaient révélés les plus faibles dans ces autres sciences. C'est sans doute la raison pour laquelle une forte proportion de biologistes professionnels reste encore à l'écart des méthodes de modélisation. La présence d'un grand nombre d'étudiants parmi le public de la séance du 24 mai montre que, très vraisemblablement, le problème va cesser d'exister dans la nouvelle génération ■

¹ Réflexions sur la séance commune Académie des sciences/Académie d'agriculture de France du 24 mai 2005

² Membre de l'Académie des sciences, professeur à l'université Claude Bernard

³ Membre de l'Académie des sciences et de l'Académie d'agriculture de France, professeur émérite à l'université de Rouen

Carnet



Robert Naquet est mort subitement et discrètement comme il a vécu dans la soirée du 7 décembre. Des amis l'attendaient pour le dîner ; c'est la première fois qu'il leur faisait défaut.

Robert (Boby) Naquet, né en Avignon en 1923, était membre correspondant de l'Académie des sciences, un corps en extinction, se plaisait-il à dire, soulignant ainsi sa modestie naturelle qui dispensait ses amis de le faire élire membre titulaire. Il était probablement le plus ancien et le plus grand parmi les quelques spécialistes de l'épilepsie qui avaient contribué à percer les mystères de ce « mal sacré ». Une de ses découvertes a permis de guérir des milliers d'épileptiques résistant aux traitements

classiques grâce à l'utilisation des benzodiazépines. Sur le plan de la recherche fondamentale, l'étude de modèles animaux originaux, notamment les fameux singes photosensibles, a apporté des contributions majeures à la compréhension des mécanismes des crises et de leurs séquelles.

Il a été le créateur et le directeur d'une unité de recherche à Gif sur Yvette, dépendant du C.N.R.S un organisme qu'il a aimé et qui le lui a bien rendu, devenant au fil des années une véritable mémoire de l'organisme. Ses derniers travaux de biologie moléculaire utilisant un modèle aviaire d'épilepsie était sur le point d'être achevés avec l'isolement d'un réseau de gènes à l'origine d'une des formes de la maladie — témoignage d'une extraordinaire longévité scientifique.

Pour ses amis Robert Naquet était le plus bel exemple qui puisse leur être donné d'une vie réussie : c'était un homme ■

Yves Chauvin, prix Nobel de Chimie 2005

Sommaire

Éditorial

La lettre de l'Académie
des sciences
Nicole Le Douarin
page 2

Dossier

Les maladies infectieuses :
mieux comprendre
pour mieux maîtriser
Philippe Sansonetti & Gérard Orth
page 3

Physiopathologie moléculaire
des infections bactériennes :
un dialogue complexe entre
les bactéries pathogènes
et leurs cibles
Pascale Cossart
page 8

Comment lutter contre
les maladies infectieuses ?
Entretien avec Volker ter Meulen
par Paul Caro
page 10

Maladies virales émergentes
et mécanismes d'émergence
Sylvie Van der Werf
page 12

Question d'actualité

Iter, le chemin vers la fusion
nucléaire contrôlée
Guy Laval
page 14

La vie des séances

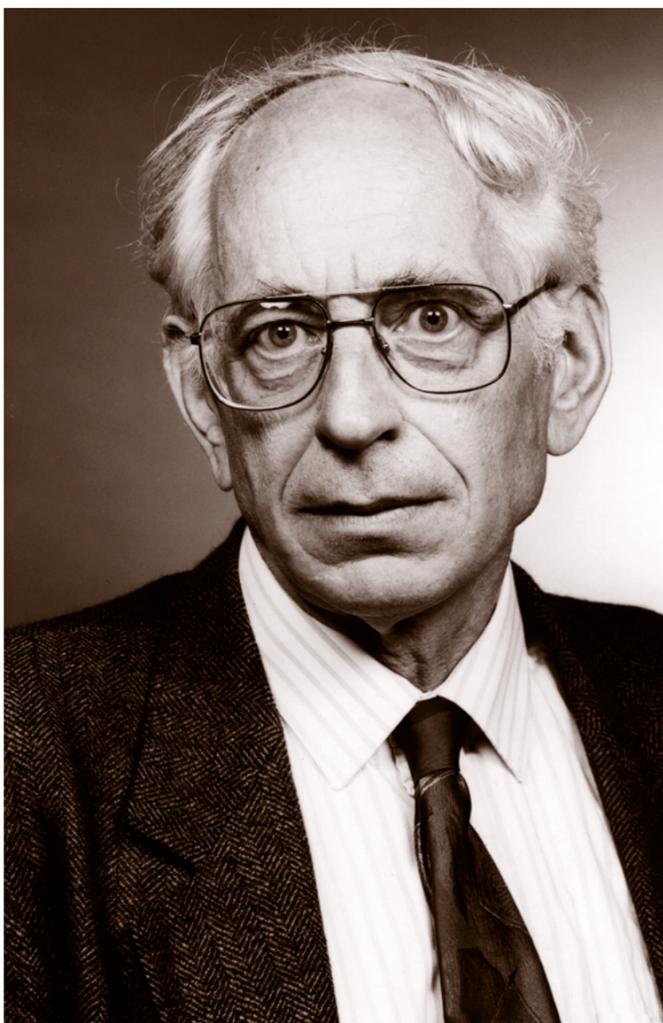
Conférence Humphry Davy
page 18
Modélisation de systèmes
complexes en agronomie
et environnement
Pierre Auger & Michel Thellier
page 19

Carnet

page 19

La vie de l'académie

Yves Chauvin,
prix Nobel de Chimie 2005
page 20



Comme un bon nombre de confrères, je ne connaissais pas Yves Chauvin avant que le comité Nobel ne le distinguât. Non que notre compagnie ne le négligeât, il avait été élu Membre Correspondant en 1996, mais sa discrétion le rendait peu visible. Yves Chauvin possède naturellement une vertu qui pour n'être pas aussi réputée que ses sœurs cardinales n'en est pas moins rare dans un siècle où l'envie et le ressentiment servent de viatique pour réussir dans la vie. Yves Chauvin, né le 10 octobre 1930, ancien élève de CPE Lyon (promotion ESCIL 54), est directeur

de recherche honoraire à l'Institut français du pétrole où il a dirigé le laboratoire de catalyse moléculaire. Il est également directeur de recherche émérite à CPE Lyon au sein du laboratoire de chimie organométallique de surface, associé au CNRS. Spécialiste de la catalyse homogène, il est à l'origine de nombreux brevets et est l'auteur de nombreuses publications dans ce domaine. Il est le concepteur et le réalisateur de quatre grands procédés industriels dont le Dimersol (dimérisation homogène de l'éthylène, du propylène, des butènes en essence avec plus de 30 unités en fonctionnement dans le monde) ; l'alpha Butol (dimérisation sélective de l'éthylène en butène-1 avec plus de 15 unités en fonctionnement ou en construction dans le monde). Il a également eu une activité

de recherche fondamentale et appliquée. En pionnier, il a découvert le mécanisme de la métathèse des oléfines (appelé désormais mécanisme de Chauvin). Il a proposé dans les années 1970 des intermédiaires métallocarbéniques avant que ces métallocarbènes ne soient isolés dix ans plus tard. Il a réalisé de nombreux travaux dans le champ de la catalyse homogène et de la polymérisation : oligomérisation des oléfines et des dioléfines, réactions de carbonylation, synthèse d'alpha-amino-acides naturels et non naturels par catalyse asymétrique, synthèse organométallique des terres rares. Il a récemment été le premier à développer la catalyse homogène en milieu sel fondu, permettant de réaliser des réactions très sélectives de la catalyse homogène, tout en permettant de séparer le métal de transition du milieu réactionnel.

Dans le prochain numéro de « *La Lettre de l'Académie des sciences* », la question d'actualité sera consacrée à la Chimie, il sera fait une large part aux travaux de ce grand chercheur qui illustre parfaitement le couple chimérique de la science fondamentale et de la recherche appliquée. Yves Chauvin a reçu notamment le prix Charles Bioreau de l'Association française des techniciens du pétrole (1986), le Prix Clavel-Lespiau de l'Académie des sciences (1990), la médaille Karl Engler de la German Scientific Society for Coal and Petroleum Research (DGMK, Allemagne) (1994) ■

J-D.V.



la lettre n° 17 / automne 2005
de l'Académie des sciences

Publication de l'Académie des sciences

23, quai de Conti 75006 PARIS
Tel : 01 44 41 43 68
Fax : 01 44 41 43 84
http : www.academie-sciences.fr

Directeur de publication :
Nicole Le Douarin

Directoire :
Nicole Le Douarin
Jean Dercourt

Rédacteur en chef :
Jean-Didier Vincent

Secrétariat général de rédaction :
Marie-Christine Brissot

Conception graphique
Nicolas Guilbert

Peintures :
p. 2, N. Guilbert
photographies :
p. 1, 5, 7, 13, 19 N. Guilbert
p. 9, 15, 20, photos (DR)
p. 17, dessin G. Doré
La rédaction remercie le musée
de l'Institut Pasteur pour son accueil.

Comité de rédaction :
Brigitte d'Artemare,
Jean-François Bach,
Roger Balian, Édouard Brézin,
Pierre Buser, Paul Caro,
Jules Hoffmann, Alain Pompidou,
Pierre Potier, Érich Spitz,
Jean-Christophe Yoccoz

Photogravure & impression :
Edipro/Printreference™
01 41 40 49 00

n° de C.P. : 0108 B 06337