



*Compte rendu de la conférence présentée devant l'AMOPA le 16 novembre 2022
à la Faculté des Sciences de Dijon.*

Si la lutte contre les maladies infectieuses a enregistré de grands succès au cours des 150 dernières années, elle reste actuellement un sujet de préoccupation du fait de la pandémie de SARS-CoV-2 (agent de la Covid-19), des mesures d'hygiène à respecter, des possibilités de vaccination et des traitements à suivre dans les cas graves. Cet exposé vous propose un rappel de certains éléments fondamentaux (mais non exhaustifs) pour aborder la conjoncture actuelle et la considérer au niveau de la Santé Publique.

Sur 36 maladies à déclaration obligatoire (MDO), 34 sont des maladies infectieuses. Sept (diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B, rougeole, rubéole et infection à méningocoque C) sont comprises dans les onze vaccinations obligatoires en France métropolitaine (les quatre autres vaccinations obligatoires sont la coqueluche, les oreillons et les infections à *Haemophilus B* ou à pneumocoques). Cinq MDO concernent des agents potentiellement utilisés comme armes microbiologiques (botulisme, charbon, peste, tularémie et variole). Pour beaucoup de ces maladies, il existe d'ailleurs des réseaux de surveillance au niveau international (UE et OMS).

I. Éléments d'Immunologie anti-infectieuse

1. L'immunité d'un sujet repose sur deux composantes, l'une innée (dont chacun dispose naturellement pour lutter contre les infections qu'il rencontre) et l'autre adaptative (qui met en place les moyens de lutte pour survivre et les conserve en mémoire). Chaque composante met en jeu des éléments cellulaires figurés et des éléments humoraux (présents dans les liquides de l'organisme). Les cytokines (dont les interférons) permettent aux cellules de se défendre en cas d'infection, elles sont particulièrement intéressantes contre les infections virales. Les cellules phagocytaires permettent d'ingérer et de digérer des éléments naturellement reconnus comme étrangers (microbes, cellules infectées ou cancéreuses) ou non fonctionnels (cellules mortes), ce sont essentiellement les macrophages et les polynucléaires. Les lymphocytes T exercent quant à eux un effet cytotoxique. Les lymphocytes B produisent les anticorps et les gardent en mémoire.
2. Dans une cellule, quand un ARN double brin (qui représente la forme de réplication de beaucoup de virus) est repéré par un récepteur TLR3, elle produit des glycoprotéines (cytokines) qui vont faire sécréter des interférons par les cellules voisines. Il y a alors une diminution de synthèse des ARN par ces cellules et une dégradation accélérée des ARN présents, cellulaires ou viraux. Cela leur confère une certaine résistance aux virus infectants ou ralentit leur expansion. Sur le plan général, la production d'interféron est associée à des signes cliniques d'allure grippale : fièvre, fatigue, douleurs musculaires et articulaires, céphalées, vertiges.
3. Quand un organisme est reconnu comme étranger, il est pris en charge par des macrophages ou des cellules dendritiques, phagocyté puis digéré. Ses éléments sont ensuite présentés à des lymphocytes auxiliaires qui vont stimuler d'une part la production d'anticorps par les lymphocytes B, et d'autre part la multiplication de lymphocytes T cytotoxiques.
4. Les principales propriétés des anticorps (également appelés immunoglobulines) sont présentées dans le tableau I. Quand les IgG et les IgM ont reconnu des antigènes, elles peuvent fixer le complément et faciliter leur phagocytose (on parle d'opsonisation). La concentration totale des immunoglobulines dans le sang est en moyenne de 16g/L

CLASSE d'anticorps	IgM	IgG	IgA Sanguines/Sécrétoires	IgD	IgE
Conc. Sang	5-10%	70-75%	15-20%	<0,001%	<0,1%
Poids mol. kd	900	160	160/400	170	195
Valence	10	2	2/4	2	2
½ vie sang j.	5	21	6/0	3	2,5
Fonction	Agglutination, neutralisation bactéries et virus	Neutralisation toxines et virus, opsonisation bactéries	Agglutination bactéries et virus dans les sécrétions	Activation des lymphocytes B	Activation des polynucléaires basophiles (allergie)
Passage placentaire	-	+	-	-	-
Fixation du complément	+	+	-	-	-

Tableau I : principales propriétés des anticorps

La structure schématique des anticorps est présentée dans la figure 1. Une immunoglobuline est composée de deux chaînes lourdes (Heavy) et de deux chaînes légères (Light). Chaque chaîne est composée de fragments constants (C) et de fragments variables (V). La fonction anticorps résulte de l'association des deux fragments variables (VL et VH) pour reconnaître les antigènes. La partie CH3 permet de réaliser des associations d'immunoglobulines par 5 pour former les IgM, par 2 pour former les IgA sécrétoires. Par ailleurs, elle permet d'interagir avec le complément, ou bien (pour d'autres immunoglobulines) avec des cellules, comme les IgD avec les lymphocytes B, ou encore les IgE avec les polynucléaires basophiles (allergie).

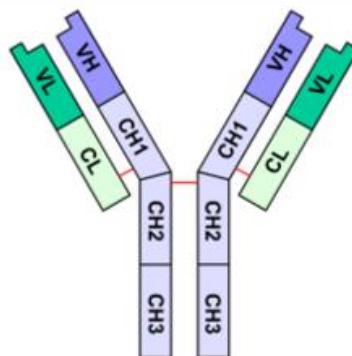


Figure 1 : représentation schématique d'une immunoglobuline

- Le complément est constitué par des cascades de protéines capables de favoriser l'attraction des leucocytes, la phagocytose et l'activation des leucocytes, ainsi que l'attaque membranaire. Il a en outre des effets anaphylotoxiques et il augmente la perméabilité vasculaire. Il peut être activé par tout corps étranger (bactéries, virus, champignons, parasites) ou par des cellules altérées ou des complexes immuns.

II. Eléments de structure des virus

Les virus sont de très petits éléments infectieux qui ne peuvent se reproduire qu'en parasitant une cellule vivante (d'eucaryote ou de procaryote). On distingue des virus à ADN simple brin (ssDNA) ou double brin (dsDNA) et des virus à ARN simple brin (ssRNA) ou double brin (dsRNA). Certains possèdent une transcriptase réverse (RT). Leur morphologie est présentée dans les figures 2 et 3.

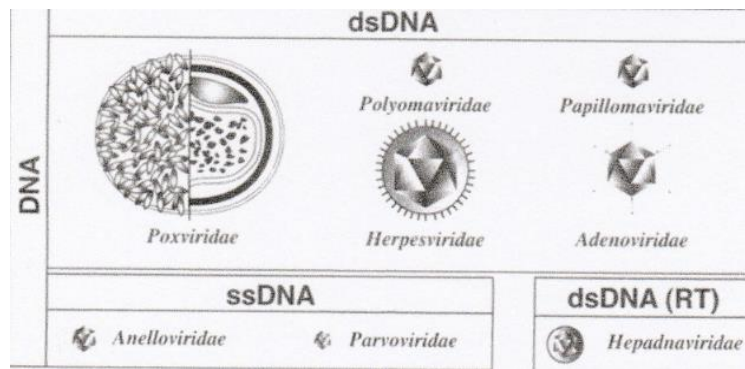


Figure 2 : morphologie des virus à ADN

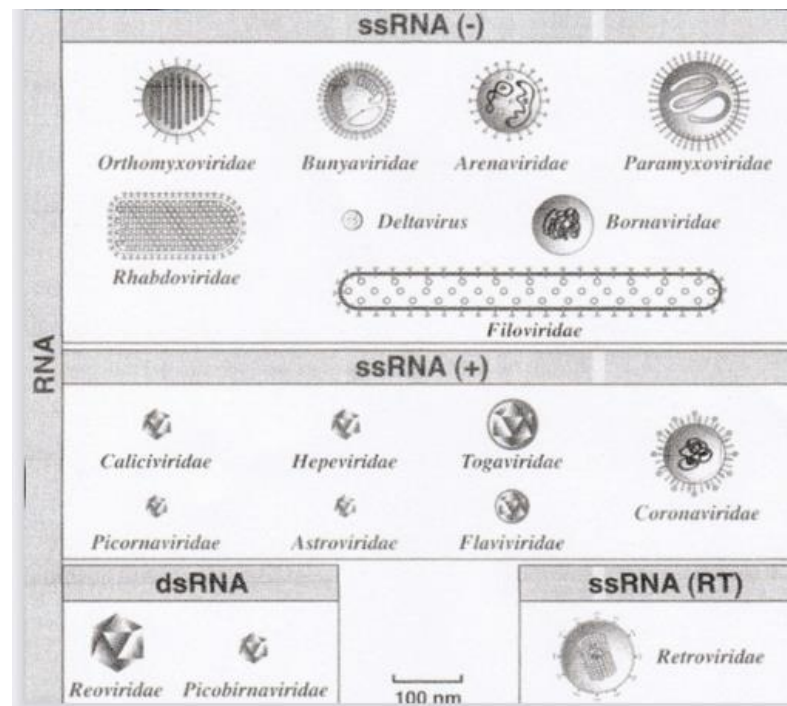


Figure 3 : morphologie des virus à ARN

III. Etude de quelques infections virales ou bactériennes

1. Variole et Poxvirus

La variole est une infection exclusivement humaine, marquée par une forte fièvre et une éruption bulleuse généralisée. Elle entraînait une mortalité finale de 20 à 30% au XXème siècle. Grande fréquence des surinfections bactériennes. Elle laisse des cicatrices indélébiles (Mirabeau, Danton, Beethoven, Staline). Sa transmission se fait par voie respiratoire (postillons, aérosols) ou par contact cutané (croûtes qui restent infectantes pendant plusieurs semaines). Au XVIIIème siècle en France, la population était touchée à 95% et la variole représentait alors 10% de la mortalité. Le virus de la variole a été utilisé comme arme biologique : historiquement, par dons de couvertures contaminées pour infecter des indiens pendant les guerres coloniales en Amérique. Plus récemment, accident de contamination par un virus militaire dans une île de la mer d'Aral en 1971, avec réalisation d'une enquête internationale.

Traitements : méthisazone pour soigner les complications vaccinales ; tecovirimat qui inhibe la synthèse d'une protéine spécifique des Orthopoxvirus. Actuellement, la maladie est éradiquée mais il reste des stocks de virus aux USA et en Russie. Le Royaume Uni en a également disposé jusqu'à ce qu'il détruise le sien après un accident mortel dans le laboratoire qui le stockait.

Depuis peu, on observe le développement d'une épidémie de variole du singe dans la population homosexuelle masculine et chez leurs soignants (→ vaccination obligatoire des soignants avec une souche modifiée de la vaccine Ankara).



Figure 4 : lésions bulleuses au cours d'une variole

La vaccination jennérienne : ayant observé, après d'autres, que des patients qui avaient été infectés par la vaccine (infection des vaches pouvant donner des maladies bénignes chez l'Homme) ne faisaient pas de variole, Edward Jenner procéda à l'inoculation d'enfants sains à partir de lésions prélevées sur la main d'une fermière, puis à leur variolisation trois mois plus tard : les enfants ne développèrent aucune pustule, montrant ainsi leur immunisation. Ses résultats furent publiés en 1798.

La méthode se développa lentement avec une inoculation de bras à bras en raison des réticences philosophiques (refus des médecins d'inoculer une maladie à un patient sain et refus du *mélange des sangs* chez certains patients, plus risque de transmission d'autres maladies comme la syphilis).

La production du vaccin s'est améliorée lentement. La vaccination est devenue obligatoire dès 1902 en France. Arrêt de l'obligation en 1979 après l'éradication de la maladie certifiée en 1979-1980 par l'OMS [campagnes de surveillance-éradication à partir de 1967].

2. Diphtérie

Agent : souche de *Corynebacterium diphtheriae* **toxigène** (produit une toxine protéique très puissante). **Maladie** : angine, laryngite (croup), infection cutanée. **Complications** : asphyxie, insuffisance cardiaque, neuropathie périphérique.

Grande importance épidémiologique avec une forte mortalité infantile jusqu'à la vaccination (obligatoire dès 1931 en France).

Vaccination rendue possible par la mise au point d'une forme dégradée de la toxine qui conserve son pouvoir antigénique (capacité d'induire la formation d'anticorps neutralisants) mais qui a perdu son pouvoir pathogène = anatoxine de Ramon (1923).

Actuellement il n'y a plus de cas déclarés en France et les souches qui circulent ne sécrètent plus de toxine. La dernière grande épidémie déclarée a été observée lors de la chute de l'URSS avec la désorganisation de son système de santé : 160 000 cas ont été notifiés, 4 000 décès enregistrés. N.B. Possibilité de traiter une infection débutante par des antibiotiques.

3. Tétanos

Agent : *Clostridium tetani*. **Maladie** : tétanos (= paralysie spastique) à partir d'une plaie contaminée par des spores (ce germe fait partie de la flore digestive normale des équidés et ses spores survivent dans le fumier). **Evolution** : décès par paralysie des muscles respiratoires.

Autrefois grande importance épidémiologique : blessures souillées par de la terre contenant des spores (provenant du crottin de cheval) = blessures de guerre, jardinage, travail dans le monde de l'équitation. Possibilité de tétanos pour la mère ou l'enfant en cas d'accouchement sur une terre contaminée.

Actuellement moins de 10 cas par an en France, → 60 à 90 jours d'hospitalisation en Réanimation (coût 3 000 à 6 000€/j). **Prévention** : parage des plaies et désinfection locale, vaccination (avec une anatoxine purifiée + un adjuvant, Ramon et Zoeller)



Figure 5 : Peinture d'un cas de tétanos par Sir Charles Bell

4. Poliomyélite antérieure aiguë

Agent : Poliovirus (virus à ARN+, non enveloppé appartenant à la famille des *Picornaviridae*). Maladie : infection banale dans 97% des cas (angine, fièvre, diarrhée, vomissements) mais suivie d'une paralysie flasque définitive dans 3% des cas. Epidémiologie : actuellement moins de 50 cas déclarés dans le monde ; le virus est excrété dans les sécrétions rhino-pharyngées et les selles des porteurs sains et des malades ; contamination oro-fécale (digestive ou mains sales) ; le virus peut survivre plusieurs semaines dans l'eau.

Cycle de reproduction du virus : (i) phase alimentaire = ingestion (le virus est présent dans la gorge et dans l'intestin) ; (ii) phase lymphatique : le virus se multiplie dans les amygdales et les plaques de Peyer ; (iii) phase virémique : le virus passe dans le sang ; (iv) phase neurologique : le virus se fixe sur les motoneurons de la corne antérieure de la moëlle et provoque une paralysie.

Cycle de réplication du virus dans les cellules : (i) fixation du virus sur les récepteurs de la membrane cytoplasmique ; (ii) libération du génome dans le cytoplasme ; (iii) traduction de l'ARN viral par les ribosomes cellulaires en protéines ; (iv) formation des protéines de capsid et des protéines fonctionnelles permettant la réplication de l'ARN viral ; (v) incorporation du génome dans les capsides ; (vi) libération des virus néoformés par destruction de la cellule.

Vaccination contre les poliovirus : (i) Vaccin inactivé contre les trois sérotypes (seul vaccin autorisé en Europe) : injections à 2 et 4 mois, rappels à 11 mois, 6 ans, 12 ans puis tous les 20 ans). Excellente efficacité clinique : les anticorps produits neutralisent les virus au moment de leur passage dans le sang. Inconvénient : en cas de contamination d'un patient vacciné, le virus peut se multiplier dans son système lymphatique et être éliminé dans les selles pour contaminer l'entourage. (ii) Vaccin vivant atténué oral : il entraîne une infection locale bénigne et une excellente immunité individuelle et collective, malheureusement le virus atténué peut muter avec un retour vers la virulence (surtout dans l'entourage du vacciné qui peut être touché par la maladie) si bien qu'il n'est plus proposé dans les pays développés.

Problèmes historiques avec la vaccination antipoliomyélitique : (i) en 1955, aux débuts de la vaccination avec le virus inactivé, un lot de 200.000 ampoules mal inactivées par le laboratoire Cutter a été administré dans la population, transmettant l'infection à 40.000 enfants, 200 sont restés paralysés et 10 sont morts ; (ii) découverte de virus simiens dans les cultures de virus de polio (sur cellules de reins de singe) et de leur résistance à l'atténuation lors de la préparation des vaccins vivants [ces virus présentent un potentiel de développement de cancer] ; (iii) une partie des incidents a été observée en Afrique où les vaccins ont été distribués largement et gratuitement. Une hypothèse [Curtis 1992] réfutée [Vartanian, PNAS 2002] ferait du vaccin polio l'origine de la transmission du SIDA à l'Homme ; (iv) actuellement, on observe quelques cas de polio dus à des souches dérivées de souches vaccinales et la présence de ces germes dans les égouts de Londres, Jérusalem et New York.

5. Tuberculose

Infection due à *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch). La contamination se fait par voie respiratoire à partir d'un sujet contagieux (postillons, toux, crachats), ou par voie digestive (alimentaire par un lait contaminé, pb de la tuberculose bovine), ou par voie sexuelle. Elle présente une évolution cyclique : **primo-infection** (chancre d'inoculation + adénopathie satellite + hypersensibilité retardée) ; **tuberculose latente** (le germe reste enkysté dans ses lésions originelles, IDR +) ; **tuberculose maladie** (d'emblée ou après une phase de latence : extension régionale ou générale, avec passage sanguin et localisations à distance).

Facteurs favorisants : infection virale (VIH), alcoolisme, tabagisme, malnutrition, stress, diabète, âge, silicose, traitements corticoïdes ou immunosuppresseurs. 80% de formes respiratoires, 10% de localisations diverses (ORL, osseuses, génitales, digestives), 10% de formes générales ou multiviscérales. Actuellement, une grande partie des cas se retrouve chez des patients immigrés (Europe de l'est, Afrique).

La stratégie de contrôle repose sur le diagnostic, le traitement antibiotique et l'isolement du patient tant qu'il est contagieux ; on lui associe le dépistage des cas-contacts dans la famille et sur le lieu de travail. Traitement antituberculeux adapté = **rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol, aminosides**)

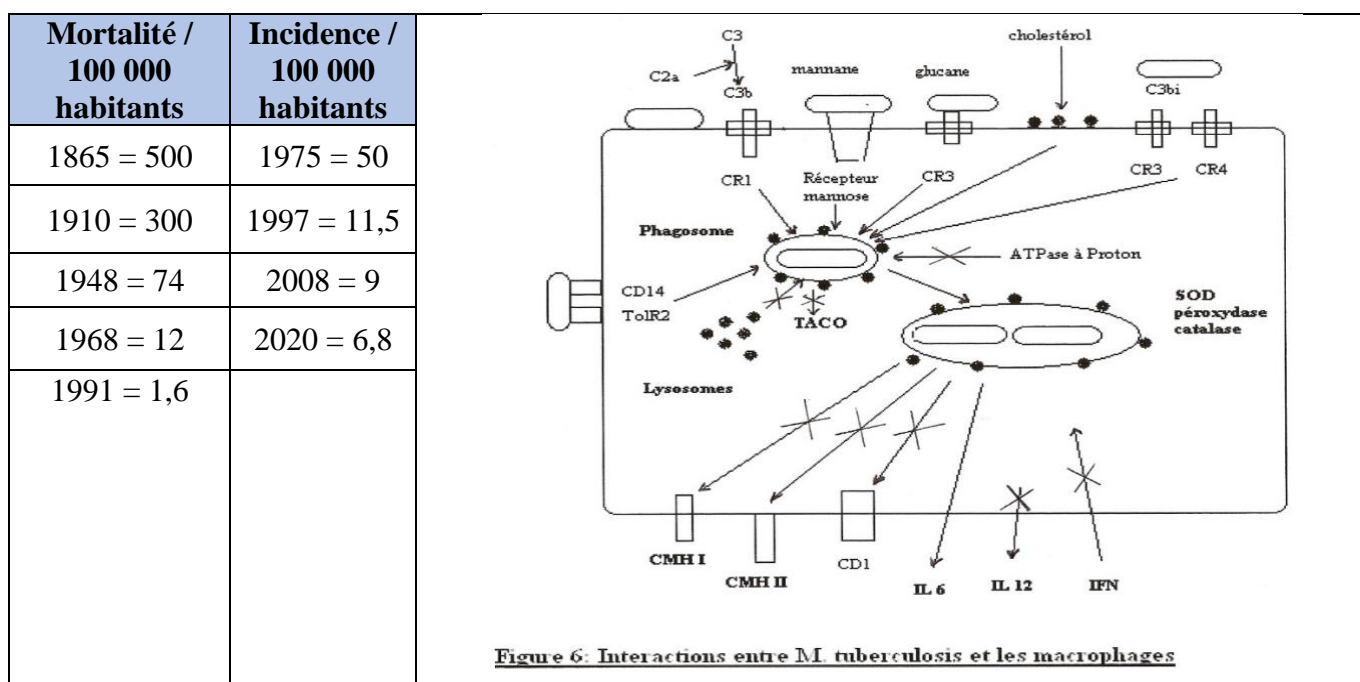


Tableau II : évolution de la tuberculose en France

Le problème du BCG : Une vaste étude [Ann Natl Acad Med Sci.(USA) 1983; 19(1):11-21] réalisée sous l'égide de l'OMS et du NHS (US) a été réalisée dans le Chingleput (Inde) pour vérifier l'efficacité du BCG dans la protection contre la tuberculose : une population de 360 000 habitants a été dépistée, puis suivie tous les 30 mois, les 2/3 ont été vaccinés par une souche de BCG (1 danoise ou 1 française, à 0,1 mg ou à 0,01 mg), l'autre 1/3 a reçu un placebo. Dans la population vaccinée, 1/3 n'était pas initialement infectée. Il y eut plus de cas de tuberculose chez les vaccinés que dans le groupe placebo (93 et 99 contre 93, différence non significative). N.B. on pouvait observer un effet protecteur en détaillant les sous-populations.

La vaccination a cessé d'être obligatoire en France en 2007 et il n'y a pas eu de rebond du taux d'infection à l'arrêt de l'obligation.

6. Grippe

Agent : virus à ARN- segmenté et enveloppé (fragile) appartenant à la famille des *Orthomyxoviridae*. **Maladie** : infection respiratoire très contagieuse pouvant évoluer sur un mode pandémique. Contamination directe par la toux, les éternuements ou des aérosols. Incubation courte (m=2j). Symptômes : forte fièvre,

toux, catarrhe oculo-nasal, céphalées, myalgies. Phase d'état 3 à 5j. Fréquence des complications : déshydratation, surinfections bactériennes respiratoires qui constituaient le principal risque vital avant les antibiotiques (sinusites, otites, broncho-pneumopathies), pneumonie virale, décompensation de maladies sous-jacentes.

Possibilité de développement et d'infections croisées chez les oiseaux, les porcs, les furets (avec des recombinaisons donnant de nouvelles souches infectieuses).

Structure du virus de la grippe A : Génome d'ARN-, segmenté en 8 fragments : les fragments 1 à 3 codent la synthèse des enzymes du complexe polymérase ; le fragment 4 code la synthèse d'une **hémagglutinine** (HA) ; le fragment 5 code la nucléoprotéine ; le 6 code la **neuraminidase** (NA) qui joue un rôle dans la diffusion du virus dans le mucus et libération des virions après le bourgeonnement ; le 7 code pour la protéine matrice (M1) et le canal à protons (M2) ; le 8 code la protéine NS1, (qui régule l'expression des gènes viraux et inhibe la production d'interféron), et de la protéine NS2/NEP qui intervient dans l'export nucléaire des ribonucléoprotéines.

Cycle de reproduction du virus de la grippe :

- Grâce à sa neuraminidase, le virus diffuse à travers le mucus puis il se fixe sur les récepteurs cellulaires d'acide sialique (grâce à son hémagglutinine) et pénètre dans la cellule en formant une vacuole d'endocytose.
- L'acidification de la vacuole (grâce à la protéine M2) permet la libération du génome dans le cytoplasme et son expression grâce aux polymérases virales. Celles-ci présentent un fort taux d'erreurs qui occasionnent des mutations fréquentes dans les nouveaux virions.
- L'hémagglutinine entraîne également une fusion des cellules infectées avec les cellules saines (syncytium) si bien que le virus n'a pas besoin de sortir des cellules pour contaminer les cellules voisines.
- Quand les nouveaux fragments de nucléoprotéines sont formés, ils s'associent avec la protéine de matrice pour bourgeonner à la surface de la cellule.
- La libération se fait par action de la neuraminidase sans détruire la cellule.
- Pendant tout le cycle cellulaire, il y a expression de l'hémagglutinine et de la neuraminidase à la surface des cellules et ces cellules deviennent alors la cible de lymphocytes cytotoxiques.

Physiopathologie :

- La symptomatologie de la grippe à la phase d'état répond à la production d'interféron qui tend à arrêter la reproduction virale dans l'appareil respiratoire avant toute intervention de l'immunité humorale (celle-ci demande 8-10j pour commencer à intervenir).
- Comme le mucus n'adhère plus aux cellules infectées qui expriment la neuraminidase à leur surface, les bactéries opportunistes attaquent alors la muqueuse épithéliale (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*...) et provoquent des surinfections qui peuvent être graves en l'absence de traitement antibiotique : cf mortalité de la grippe espagnole de 1918 à 1920.
- La réponse immunitaire cellulaire entraîne la destruction des cellules qui expriment des antigènes grippaux (HA, NA) → réaction inflammatoire.
- L'infection naturelle induit la production d'IgA qui seront sécrétées dans le mucus et protégeront l'organisme pendant plusieurs années.

Traitements et prévention

- Antipyrétiques et antalgiques (attention à leur toxicité en cas de déshydratation en particulier chez les enfants)
- Antiviral: **inhibiteur de la neuraminidase** = Oseltamivir. Comme la maladie a une évolution courte, il n'a d'efficacité sur la phase d'état que s'il est donné **très tôt**. Diminue la fréquence des surinfections. Toxicité neurologique si surdosage ou traitement prolongé.
- Indépendamment des variations antigéniques, le vaccin injectable inactivé est peu efficace : la **voie injectable** n'entraîne pas de production d'**IgA locale** qui puisse protéger la muqueuse et, comme la cible du virus reste l'épithélium, les IgG circulantes n'ont pas d'influence.
- Un **vaccin vivant atténué en aérosol** n'est pas couramment disponible en France, et il est réservé aux sujets de **2 à 49 ans** en raison des effets secondaires (en particulier chez les sujets fragiles).

La faible efficacité de la vaccination antigrippale peut être vérifiée dans le rapport sur l'épidémie de grippe dans un Ehpad à Lyon en 2016-2017

	Vaccinés	Non vaccinés/non renseignés	Total
Effectif (pourcentage)	41	61	102
Malades grippés	30 (73%)	42 (69%)	72 (70,6%)
Décès dus à la grippe	6 (14,6%)	7 (11,5%)	13 (12,7%)

Tableau III : comparaison de l'incidence et de la mortalité chez les patients de l'Ehpad en fonction de leur statut vacciné ou non (différences non significatives)

7. Le SARS-CoV-2

Les Coronavirus humains étaient connus depuis longtemps pour donner des infections respiratoires banales jusqu'à ce que deux épidémies mettent en évidence leur potentielle gravité (SARS = Severe Acute Respiratory Syndrome en 2002-2003, 8 100 cas, 770 morts; MERS = Middle East Respiratory Syndrome en 2012, 35% de mortalité).

Fin 2019, un nouveau Coronavirus s'est développé rapidement en Chine à Wuhan puis il a diffusé au niveau mondial en donnant une pandémie.

Après une incubation de 5j en moyenne (1 à 14j), les malades symptomatiques présentent fièvre, toux, essoufflement, perte du goût et/ou de l'odorat, souvent des signes digestifs. Un tiers des cas reste asymptomatique.

Parmi les cas symptomatiques, 80% ont des signes modérés, 15% des signes de gravité (dyspnée, hypoxie, signes radiologiques) et 5% des signes critiques entraînant une surmortalité au niveau national (insuffisance respiratoire, dysfonctionnement multiviscéral). Fréquence des symptômes persistants.

Les formes modérées ne requièrent qu'un traitement symptomatique, tandis que le ritonavir et le remdesivir peuvent être prescrits en cas de forme grave ou chez les patients à risque.

Particularités du SARS-CoV-2 :

- La Protéine Spike présente une forte affinité pour le récepteur de l'ACE-2 (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine) et c'est ce récepteur que le virus utilise pour pénétrer dans les cellules.
- Comme ce récepteur est retrouvé dans les cellules de l'appareil respiratoire, du système nerveux central, de l'appareil digestif, des reins, du système cardiovasculaire, cela explique la diversité des localisations et des complications dues à l'infection.
- Dans les infections sévères, il y a une « tempête de cytokines » (augmentation IL-2, IL-7, IL-6, de GM-CSF, TNF, IP-10, MCP1 et MIP-1-a).
- L'interféron a favorise l'élimination des cellules infectées par le virus, mais comme il augmente l'expression du récepteur de l'ACE-2, il favorise aussi la pénétration du virus.
- La gravité de la pandémie a mis en évidence la nécessité de revoir les règles de bonne pratique d'Hygiène qui avaient été complètement oubliées (port du masque, lavage des mains, distanciation sociale, hygiaphones, isolement des malades).
- Elle a stimulé la recherche avec la mise au point rapide de vaccins à ARN (cf. fig 7 pour son mécanisme d'action).

Conclusion

Cet exposé a essayé de vous montrer de façon rapide les grandes étapes historiques de l'immunité anti-infectieuse avec ses applications, ses succès et ses limites. La compréhension des mécanismes physiopathologiques des infections a permis la mise en œuvre d'une prévention souvent efficace en ce qui concerne l'hygiène et la vaccination, sans oublier l'utilité des antibiotiques et des antiviraux quand cela est nécessaire ou efficace.

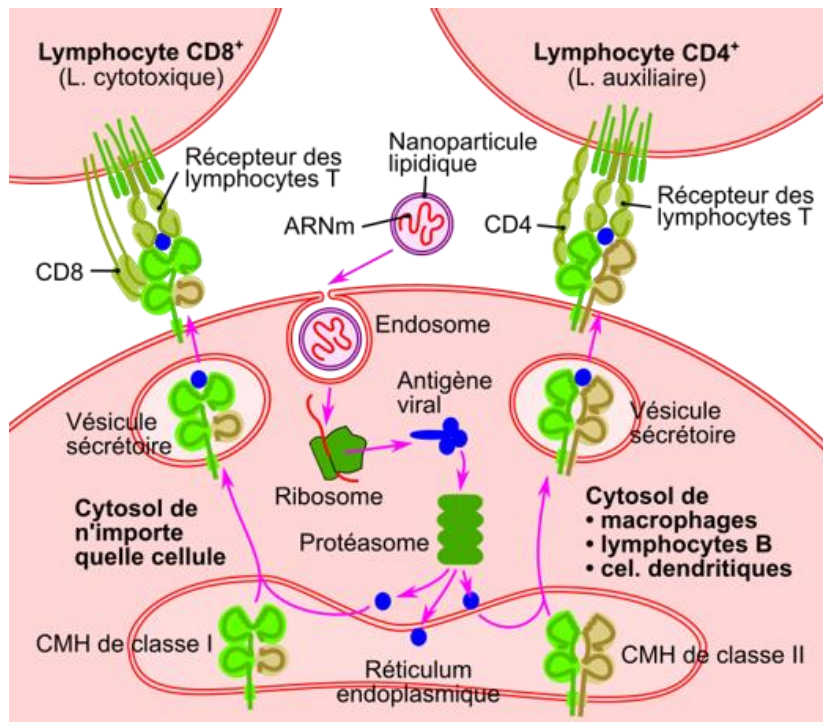


Figure 7 : Mécanisme d'action d'un vaccin à ARN (extrait de Wikipedia)

Texte de la conférence :
Jean-Marie Duez,
biologiste honoraire des Hôpitaux