

DESC
Pathologie Infectieuse et Tropicale
octobre 2007

Origine et Évolution des maladies infectieuses

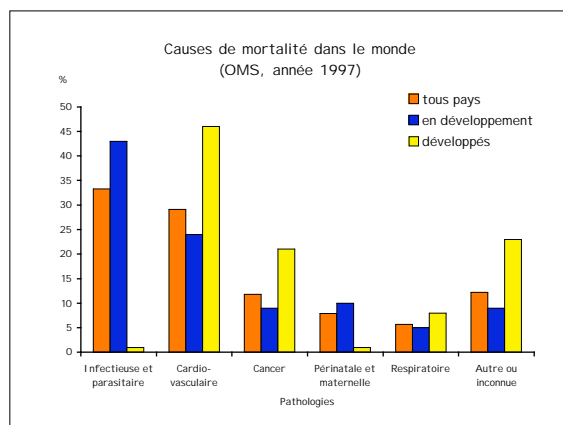
Professeur Henri Dabernat
Université Paul Sabatier, Faculté de Médecine Purpan
Laboratoire d'Anthropobiologie CNRS FRE 2960
Toulouse

Une leçon apprise de l'histoire est que le changement induit l'émergence continue de maladies infectieuses

(Cohen, Changing patterns of infectious disease, *Nature* 2000)

Notre histoire peut être écrite en grande partie en terme de «nouvelles» maladies émergentes

(McNeill, *Plagues and people* 1998 ; Diamond, *De l'inégalité parmi les sociétés* 2000 ; May & col, Infectious disease dynamics : what characterizes a successful invader? *Phil Trans R Lond B* 2001)



Maladies infectieuses : - bactéries
- virus
- parasites
- champignons

- provoquent 14 millions de décès annuels dans le monde
- 90% dans les pays en développement

- responsables de :

- 43% des décès dans les pays en développement
- 1-2% des décès dans les pays développés

- dans les pays industrialisés, émergence et ré-émergence des maladies infectieuses (augmentation de 10 à 20% ces quinze dernières années)

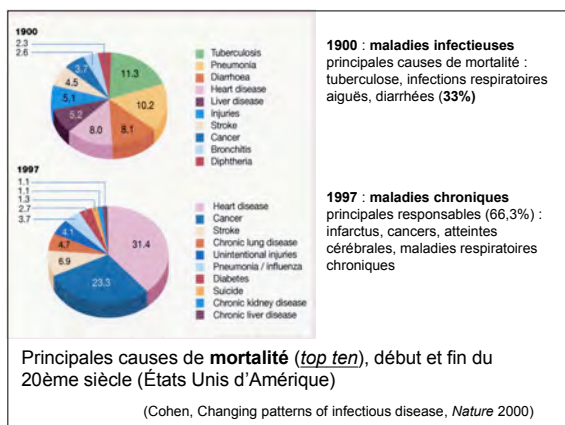
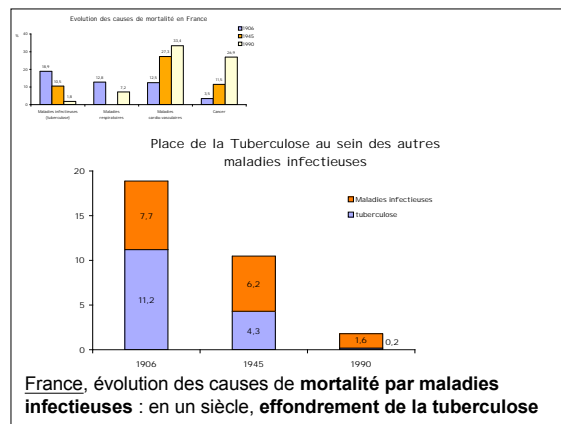
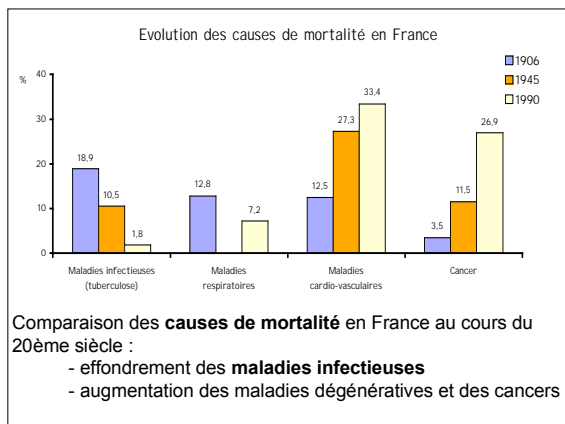
Maladies infectieuses les plus meurtrières (90 % des décès) :

- SIDA 3,1 millions de décès en 2004
- Maladies respiratoires aiguës 3 millions de décès par an
 - bactériennes : pneumocoque
 - virales : grippe, VRS
- Maladies diarrhéiques 2,5 millions de décès par an
 - virales : rotavirus
 - bactériennes : *E. coli* pathogènes, choléra, fièvre typhoïde

- Tuberculose 2 millions de décès par an
- selon les pays, de 8 à 80 % des cas liés à l'épidémie de SIDA

- Paludisme > 1 million de décès par an
- 300 à 500 millions de cas cliniques annuels

- Rougeole 700 000 décès par an
- (vaccin préventif efficace)



L'histoire de l'Homme est marquée par :

- sa dispersion sur la planète
- son évolution culturelle
- une succession de contacts et de conflits

(<http://www.nationalgeographic.fr>, The Geographic Project ; Grotte Chauvet, Vallon Pont d'Arc, 31.000 BP ; débarquement de Christophe Colomb sur l'île d'Hispaniola, de la Puebla Tolin, Le Prado)

Les transitions dans l'histoire de l'Humanité

L'histoire de l'Homme est scandée par un ensemble de **transitions** étroitement imbriquées et parallèles :

- démographiques (mortalité globale, espérance de vie)
- technologiques, pierre, fer, poudre, vapeur, électricité, atome
- **épidémiologique(s) : causes de la mort**
- nutritionnelles

transition : passage d'un état à un autre, d'une situation à une autre (changement, évolution) (Le Robert)

Transition épidémiologique : processus au cours duquel le modèle de mortalité et de maladie

mortalité très élevée des **nourrissons** et des **enfants** et épisodes de **famines** et d'**épidémies** atteignant tous les âges

est transformé et devient

celui des maladies **dégénératives** et des maladies *provoquées* par l'Homme atteignant les **sujets âgés**

(Omran, The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *The Milbank Memorial Fund Quarterly* 1971 ; The epidemiologic transition. A preliminary update, *J Tropical Pediatrics* 1983)

- Dans les pays actuellement industrialisés, les transitions épidémiologiques avant le 20ème siècle sont étroitement associées à une **amélioration des conditions de vie**, de la **nutrition**, des **systèmes sanitaires**

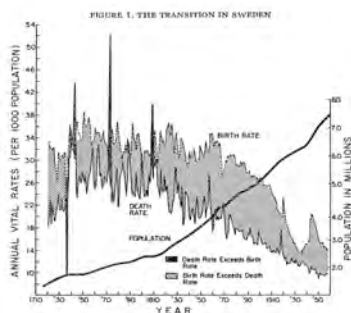
- Dans les pays en développement, les transitions sont plus ou moins **indépendantes** d'un développement socioéconomique mais plus étroitement **liées** à des programmes d'**organisation de soins** et de **contrôle des maladies** développés et financés sur un plan international (OMS, Banque mondiale ...)

un même modèle de mortalité et de maladies peut ne pas avoir la même transition épidémiologique !

Transitions épidémiologiques

- Transition épidémiologique (Théorie de la) données **démographiques**
- Transitions épidémiologiques vision de l'**anthropologue**
- Transitions épidémiologiques vision santé publique, infectiologie

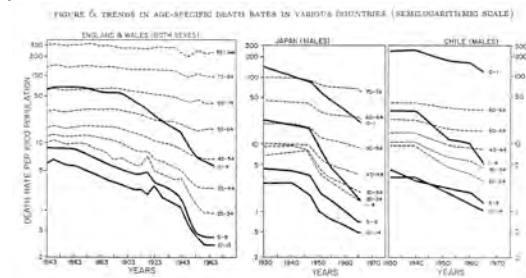
La mortalité est le facteur fondamental de la dynamique des populations



Suède (1710-1950) : évolution de la population et relation avec les **décès** (mortalité) et les **naissances** (fécondité-natalité)

(Omran, *Milb Mem Fund Q* 1971)

au cours de la transition, les plus profonds changements dans les modèles de santé et de maladie concernent les enfants et les femmes jeunes (recul des épidémies et meilleures conditions de vie)



Évolution du taux de mortalité selon l'âge (diminution notable chez les enfants), variable selon les pays (différents modèles de transition)

(Omran, *Milb Mem Fund Q* 1971)

Les étapes de la transition épidémiologique proposées par Omran à partir des données démographiques

- **Âge des pestilences et des famines**
- **Âge du recul des pandémies**
- **Âge des maladies dégénératives et des maladies provoquées par l'Homme**

(Omran, *Milb Mem Fund Q* 1971; *J Trop Pediat* 1983)

Âge des pestilences et des famines

Maladies infectieuses et parasitaires (épidémiques, endémiques)
Famines, malnutrition, guerres
Environnement (eaux usées ; vecteurs et réservoirs d'agents pathogènes)

Mortalité infantile (200-300 pour 1000 naissances) et maternelle

Mortalité élevée pendant des milliers d'années (30 à 50 ‰) :
3/4 par maladies infectieuses, malnutrition, complications du post-partum
Mortalité par maladies cardio-vasculaires : < 6%

Fécondité très élevée (> 40 ‰)

Croissance cyclique de la population

Population jeune

Espérance de vie à la naissance : 20-40 ans

Âge du recul des pandémies

Épidémies et famines moins fréquentes
Réduction des maladies infectieuses et parasitaires
Amélioration de l'environnement et des conditions de vie
Mesures sanitaires

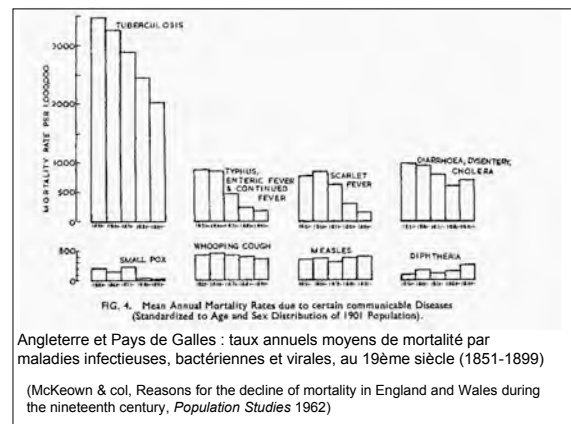
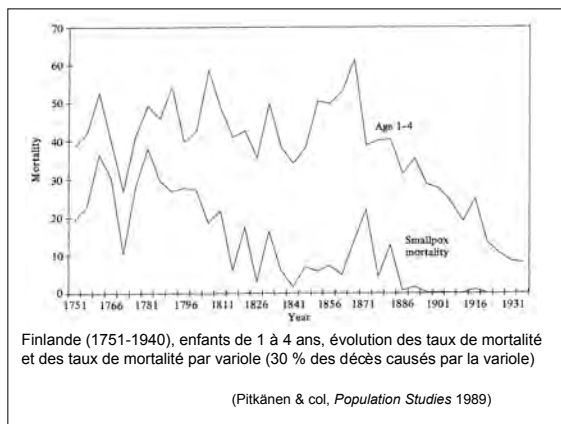
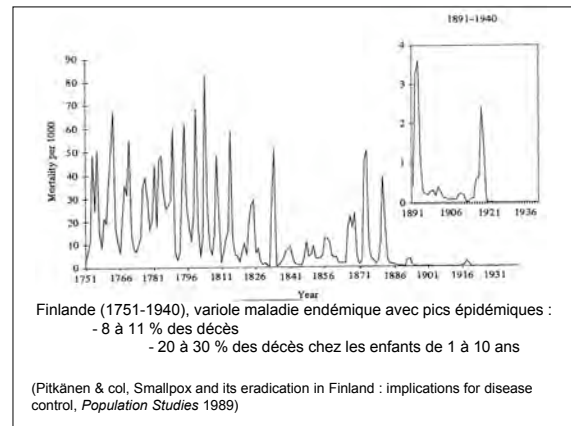
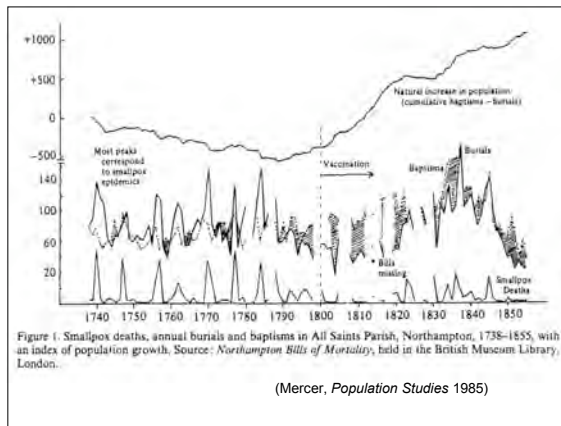
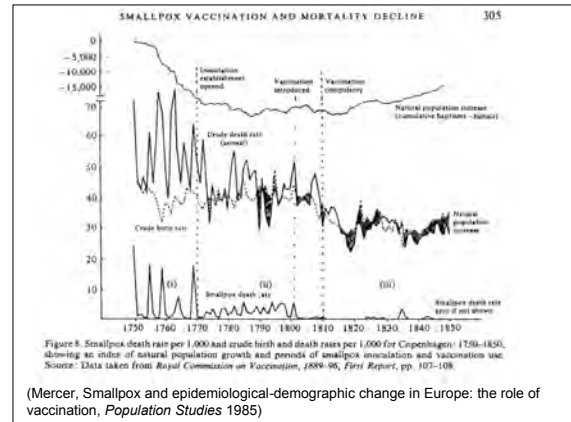
Mortalité infantile (encore à un niveau élevé) et maternelle

Mortalité en déclin (30 %)
Fécondité élevée (en baisse)

Croissance (explosive) de la population

Viellissement de la population
Mortalité par maladies dégénératives (cardiaques, neurologiques, cancers)

Espérance de vie à la naissance : 30-55 ans



Âge des affections dégénératives et des maladies provoquées par l'Homme

Maladies infectieuses et parasitaires toujours présentes, **en recul**
 Maladies chroniques, dégénératives
 Maladies *provoquées* par l'Homme

Mesures sanitaires et systèmes de Santé. Mesures de prévention

Déclin de la mortalité (< 20 %) à un niveau bas et stable
 Déclin de la mortalité infantile (< 25 %) et de la mortalité maternelle
 Fécondité (natalité) devient le facteur déterminant de l'accroissement de la population

Croissance lente de la population
 Vieillesse de la population (dépendante). Résidence urbaine
 Mortalité par atteintes cardio-vasculaires, cérébrales et cancers

Espérance de vie à la naissance : > 50 ans (> 70 ans)

(Omrán, *Milb Mem Fund Q* 1971; *J Trop Pediat* 1983)

Transitions épidémiologiques

(du paléolithique ancien à la révolution industrielle)
 vision de l'anthropologue

- populations du paléolithique, chasseurs cueilleurs nomades
- 1ère transition, **révolution néolithique**, agriculteurs éleveurs sédentaires
- 2ème transition (Omrán), **révolution industrielle**, déclin maladies infectieuses, maladies dégénératives et chroniques
- 3ème transition, émergence, ré-émergence, facteurs environnementaux
- 4ème transition, maladies dégénératives « retardées » et causes précédentes (DALY)

(Barrett & col, Emerging and re-emerging infectious diseases: the third epidemiologic transition, *Annu Rev Anthropol* 1998 ; Armelagos & col, Genomics at the origins of agriculture, *Evol Anthropol* 2005 ; Olshansky & col, The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases, *Milb Quart* 1986)



des arbres à la savane (oncle Vania, back to the trees !)

et
Out of Africa

Nouveau milieu, nouveau mode de vie, nouveaux contacts :
 - animaux sauvages, consommation de viande (2 M), utilisation peaux et fourrures
 - agents pathogènes (zoonoses)
 - vecteurs (insectes, tiques)

Chasseurs cueilleurs dispersés dans des environnements différents, nouvelles conditions de vie, nouveaux agents pathogènes (parasites, bactéries, virus)

Interactions étroites - de l'environnement
 - du comportement
 - du social

(McMichael, Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future, *Phil Trans R Soc Lond B* 2004)

Populations du Paléolithique

- « Out of Africa », des origines à - 10 000 av J.C.
- Chasseurs-cueilleurs nomades, petits groupes dispersés
- Densité de population inférieure au seuil critique pour les épidémies ravageuses
 - variole, grippe, rougeole, poliomyélite
- Absence (?) d'agents pathogènes provoquant des infections aiguës ou épidémiques ?
 - *Salmonella* Typhi (-15 000 à -150 000 ans)
 - *Shigella* (-35 000 à -270 000 ans)
 - *Mycobacterium tuberculosis* (- 35 000 ans)
 - Parasites (par héritage, par infection fortuite)
 - Virus ?

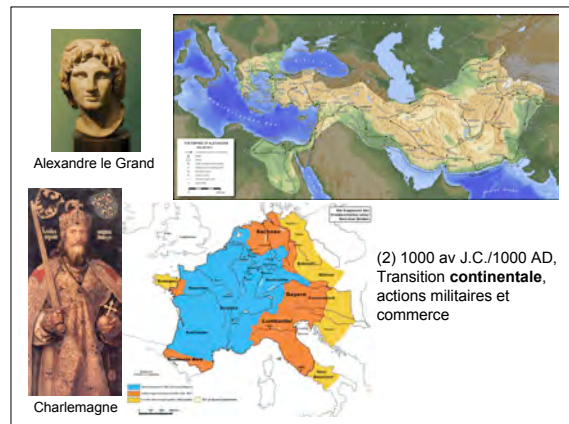
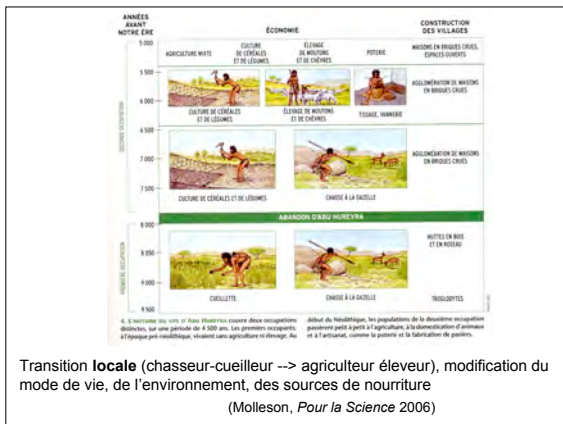


Les dernières grandes migrations, la fin du Paléolithique et le début du Néolithique.

Enfin chez soi ! (<http://www.nationalgeographic.fr>)

Première transition épidémiologique, la révolution néolithique

- Agriculteur sédentaire producteur
- Vie en petites communautés, centres « urbains »
- Surcharge de travail, carences nutritionnelles
- Domestication (chien, chèvre, mouton, bovin, porc, volaille)
- Maladies infectieuses et parasitaires
 - Maladies humaines
 - Maladies animales
 - Zoonoses
- Première Transition démographique



Le Nouveau Monde

une transition épidémiologique forcée

- après 1492, débuts de la Conquista,
 - Cortes à Tenochtitlan,
 - Pizarro au Pérou, ...
 - chocs culturels et désastres sanitaires
- 1774, premiers contacts des colons avec les populations des territoires de la **côte Nord Ouest du Pacifique** :
 - en un siècle de contacts, déclin démographique des amérindiens estimé à 80 %, mortalité liée aux maladies infectieuses introduites
 - North Coast, 1836-1880, déclin 66 %,
 - Lower Columbia, 1805-1855, déclin 90 %

- Épidémies : variole, syphilis, tuberculose, paludisme (sud), fièvre jaune

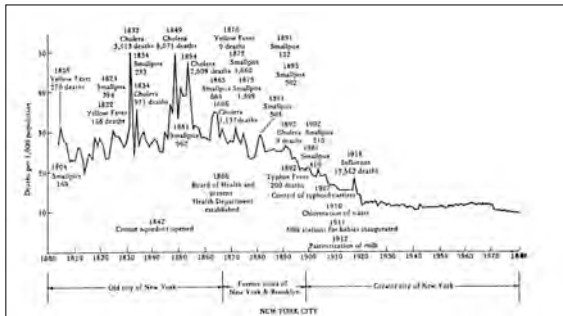
- 1835-1847, méningite, variole (mortalité 32 %), grippe, rougeole, dysenterie
- 1847-48/1853, rougeole, variole (mortalité 53 %)

La découverte des Amériques a entraîné l'un des plus grands désastres démographiques de l'histoire de l'Humanité (Denevan 1976, *The native population of the Americas in 1492*)

(Cook & col, «*Secret judgments of God*», *old world disease in colonial spanish america* 1992 ; Cook, 1998, *Born to die, disease and new world conquest, 1492-1650* ; Boyd, 1999, *The coming of the spirit of pestilence: introduced infectious diseases and population decline among the Northwest Coast Indians, 1774-1874* ; Robertson, *Rotting face, smallpox and the american Indian* 2001)

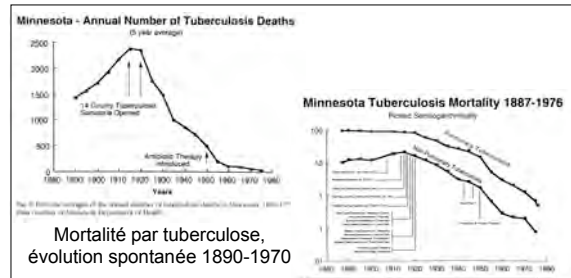
Deuxième transition épidémiologique, la révolution industrielle

- Déclin de la mortalité par maladies infectieuses
 - fin XVIIème-début XIXème siècle, épidémies moins fréquentes et moins meurtrières
 - au milieu du XXème siècle antibiothérapie et campagnes de vaccination
- Coïncide avec la révolution industrielle, milieu du XIXème
- Amélioration hygiène, nutrition, conditions de vie
- Maladies de civilisation, cancer, diabète, BPCO, maladies cardiovasculaires
- Maladies chroniques, hypertension, obésité
- Allongement de l'espérance de vie



Évolution de la mortalité dans la ville New York (1800-1980) : causes de la mort et mesures sanitaires, adduction d'eau, chloration de l'eau, contrôle des porteurs de germes, lactarium, stérilisation du lait, organisme de Santé publique, vaccination

(Oman, The epidemiologic transition theory. A preliminary update, *J Trop Pediatr* 1983)



Mortalité par tuberculose, évolution spontanée 1890-1970

Vaccination par BCG, fin des années 20
Antituberculeux, streptomycine INH, fin années 40, début 1950s

(Wilson, The rise and fall of tuberculosis in Minnesota: the role of infection, *Bulletin of the History of Medicine* 1992)

Troisième transition épidémiologique

- maladies infectieuses **émérgentes** : légionellose, Sida, Ebola, Marburg, borréliose, vCJ (franchissement de la barrière d'espèce)
- maladies infectieuses **réémérgentes** : choléra, paludisme, grippe, tuberculose
- résistance aux antibiotiques : *S. aureus* (MRSA, VISA), *Salmonella*, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *Campylobacter*
- vers la **mondialisation** (globalisation) des maladies humaines
(vers la 4ème transition) : grippe (HxNx ?), SRAS

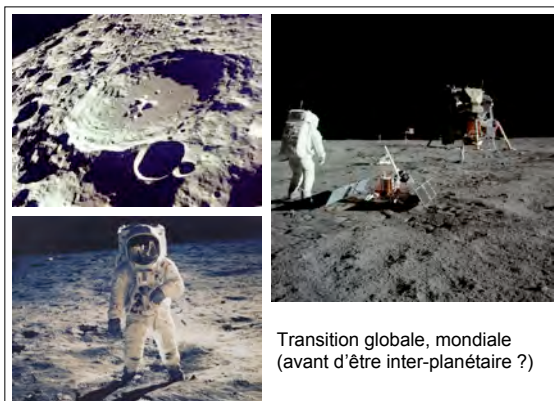
- maladies dégénératives

(Barrett & col, Emerging and re-emerging infectious diseases: the third epidemiologic transition, *Ann Rev Anthropol* 1998 ; Gage, Are modern environments really bad for us? : revisiting the demographic and epidemiologic transitions, *Yearbook of Physical Anthropology* 2005)

(Vers) la quatrième transition épidémiologique

- déclin de la mortalité et âge des **maladies dégénératives retardées**
- la maladie infectieuse est toujours présente et le risque de « nouvelles » maladies infectieuses est réel
- l'espérance de vie est allongée (> 80 ans) : nouvel outil statistique DALY (Disability Adjusted Life Year)
- début du IIIème millénaire: trois transitions uniques dans l'histoire
 - nombre de personnes âgées > celui des sujets jeunes
 - population des villes > à celle des campagnes
 - fécondité en-dessous du seuil de renouvellement

(Gage, Are the modern environments really bad for us?, *Yearbook of Physical Anthropology* 2005 ; Olshansky & Ault, The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases, *Milbank Quarterly* 1986 ; Cohen, Quel avenir pour l'humanité, *Pour la Science* 2005)



Transition globale, mondiale
(avant d'être inter-planétaire ?)

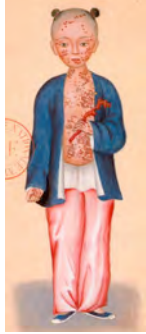
Agents infectieux et Maladies infectieuses

passé

présent
émergence, réémergence

quel avenir ?

L'éradication d'une maladie : la variole



1966, OMS, vote du projet de programme global d'éradication de la maladie

- 1967, début du programme
- 1970, dernier cas en Afrique de l'Ouest
- 1971, dernier cas en Amérique du Sud
- 1972, réémergence en Yougoslavie et au Bangladesh
- 1973, Londres, accident de laboratoire (2 morts)
- 1974, épidémie massive au nord est de l'Inde
- 1975, dernier cas au Bangladesh (endémique, *V. major*)
- 1977, dernier cas Somalie (endémique, *V. minor*)
- 1978, accident de laboratoire Birmingham, (2 morts, dont un suicide)

1979, Certification de l'éradication de la variole

1980, Rapport final de la commission pour la certification de l'éradication de la variole accepté par l'Assemblée de l'OMS



(Hopkins, *The greatest killer, smallpox in history* 2002)

Monkey Pox



- virus présent en Afrique chez des rongeurs
- commerce de rongeurs exotiques, loirs, rats de Gambie, écureuils ... du Ghana vers les USA

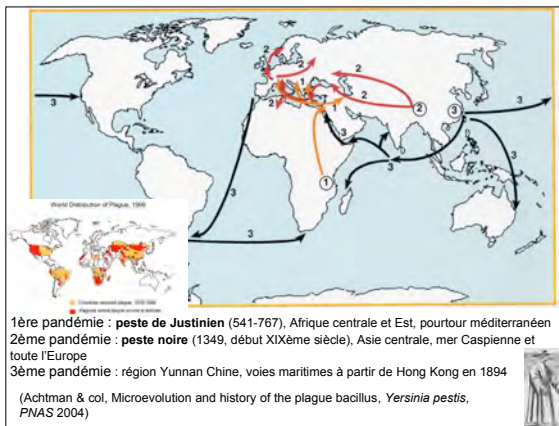
- contact avec des chiens de prairie chez un commerçant en gros d'animaux de compagnie exotiques

- mai juin 2003, **émergence** de cas humains de monkey pox (vétérinaires, vendeurs, acheteurs)

- transmission par contact direct (cutané-muqueux et respiratoire)



(Guarner & col, Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs, *EID* 2004)

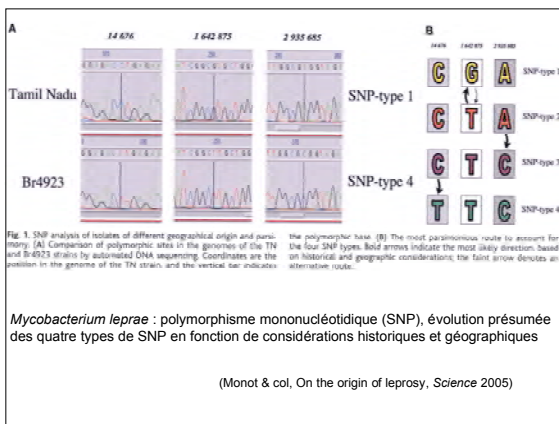


Lèpre et *Mycobacterium leprae*

Lèpre : maladie humaine, **origine présumée** sur le sous continent indien, introduite en Europe par les soldats grecs au retour de la campagne d'Alexandre le Grand en Inde. Diffusion de Grèce au pourtour méditerranéen puis en Europe de l'Ouest par les Romains. D'Inde en Chine, Japon, puis îles du Pacifique (Nouvelle Calédonie au XIXème siècle)

- M. leprae**, Bacille de Hansen (identifié en 1873, pas de culture in vitro)
- génome proche de *M. tuberculosis* mais réduction de taille et acquisition de pseudogènes (**évolution réductrice**)
 - génome très stable (**évolution aboutie**), peu (pas) de différences entre souches sauf SNPs (polymorphisme mononucléotidique)
 - un seul clone
 - rareté des SNPs (1 pour 28 400 pb)
 - trois SNPs rares
 - distribution en quatre types, 1 à 4

(Monot & col, On the origin of leprosy, *Science* 2005)

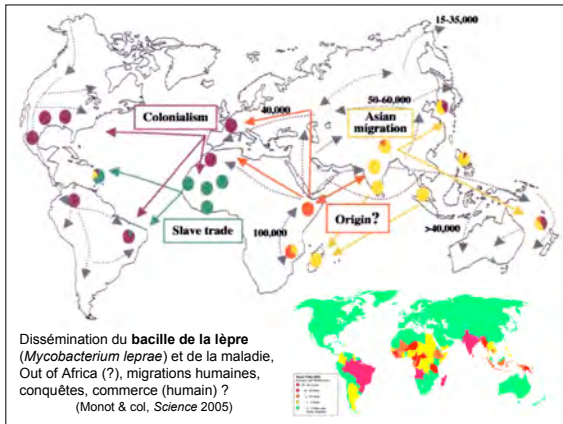


Distribution géographique des lépreux et des souches actuelles de *M. leprae*

- SNP-type 1 : Asie, Pacifique, Afrique de l'Est
- SNP-type 4 : Afrique de l'Ouest, Caraïbes
- SNP-type 3 : Europe, Afrique du Nord, Amériques
- SNP-type 2 : Ethiopie, Malawi (Afrique de l'Est), Népal, Inde du Nord (Asie centrale), Nouvelle Calédonie

Diffusion mondiale de la lèpre

- origine : **Afrique de l'Est**, SNP-type 2
- dissémination lors des migrations :
 - Europe (SNP-type 3),
 - Asie (SNP-type 1),
 - Afrique du Nord, Afrique de l'Ouest (SNP-type 4)
 - Amériques (SNP-type 3)



La tuberculose, histoire naturelle

Tuberculose infection

- une bactérie contaminante: *Mycobacterium tuberculosis*
- une (des) source(s) de contamination
- une voie de transmission (respiratoire, digestive)
- des sujets réceptifs

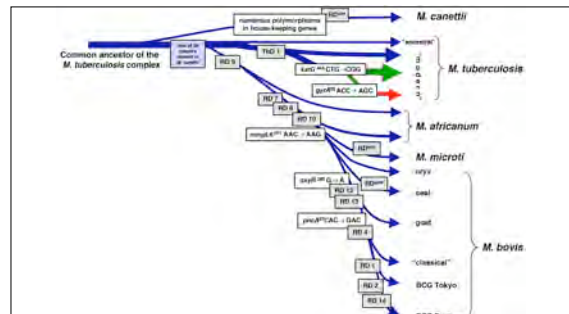
Tuberculose maladie : multifactorielle

- facteurs intrinsèques (maladie individuelle)
- facteurs extrinsèques (maladie collective, de société)
- interaction hôte, germe et environnement

La tuberculose, une maladie émergente au néolithique ?

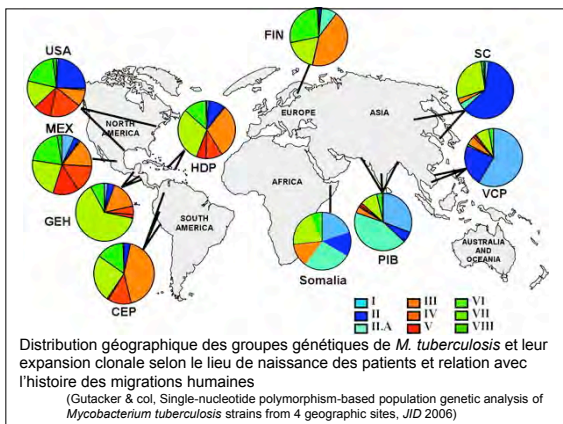


Néolithique : agriculture et élevage - **domestication**, mouton (8500 av. J.-C.), chien, chèvre (7500), porc (7000), bœuf (6500), âne, dromadaire, cheval (3000) (Diamond, Evolution, conséquences and future of plant and animal domestication, Nature 2002)



Évolution du Complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) à partir d'un ancêtre commun (*M. prototuberculosis*, 3 M années, out of Africa), place de *M. tuberculosis* (35 000 ans) et *M. bovis*

(Brosch & col, A new complex evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex, PNAS 2002 ; Gutierrez & col, Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*, PLoS Pathog 2005)



Tuberculose

1800-1950, circulation de la maladie avec le commerce et les conquêtes (les 4M)

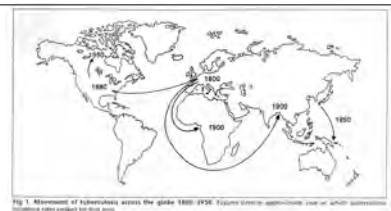
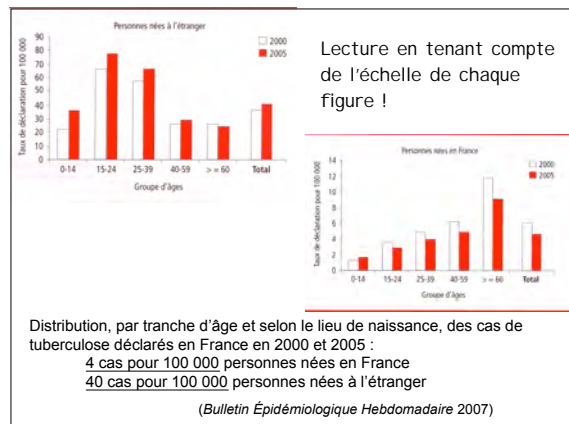
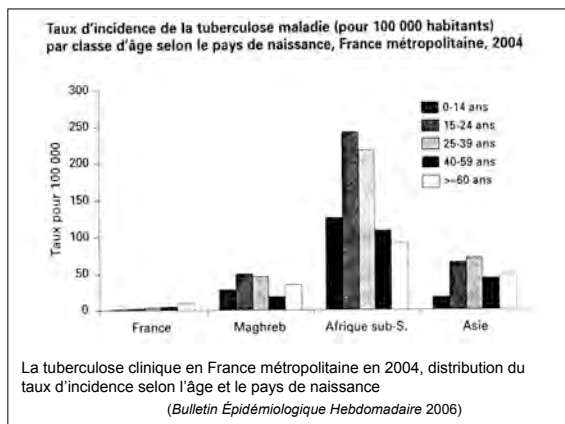


Fig. 4. Movement of tuberculosis across the globe: 1950-1990. (From Gutierrez et al., Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*, PLoS Pathog 2005)





Maladies infectieuses (infections) émergentes et ré-émergentes

Définition : maladies d'origine infectieuse dont l'**incidence* a augmenté** au cours de deux dernières décennies ou **menace d'augmenter** dans un futur proche
(*incidence : nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée pour une population déterminée : nombre de cas par an pour X habitants)

Pathogènes émergents

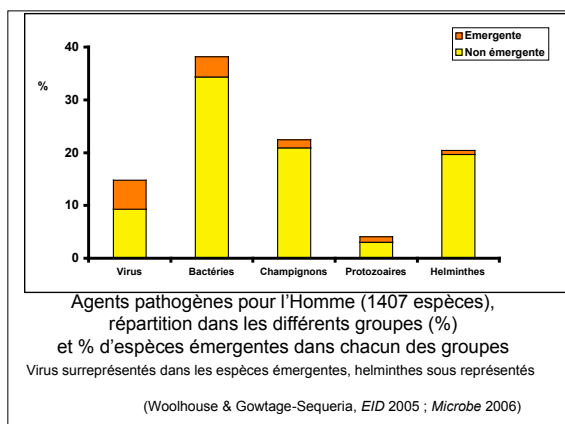
Définition : ceux observés pour la **première fois** dans une population humaine, ceux ayant circulé antérieurement mais présentant une **augmentation d'incidence** ou apparus dans des régions où ils n'avaient **jamais été signalés antérieurement**

(OMS 1997 ; IOM 1992)

En ce début de 21ème siècle,
1407 espèces reconnues pathogènes pour l'Homme

- Virus	208 espèces,	14,8 %
- Bactéries	538 espèces,	38,2 %
- Champignons	317 espèces,	22,5 %
- Protozoaires	57 espèces,	4,05 %
- Helminthes	287 espèces,	20,4 %

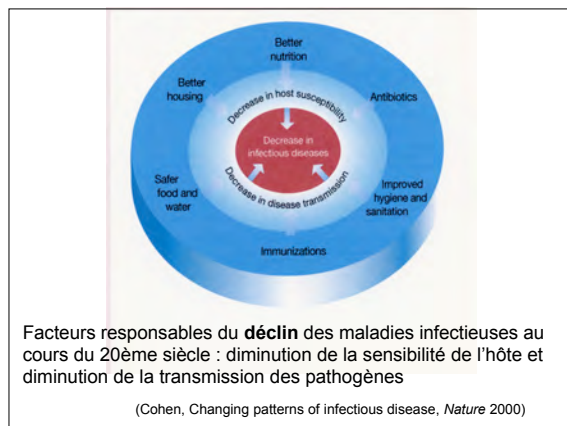
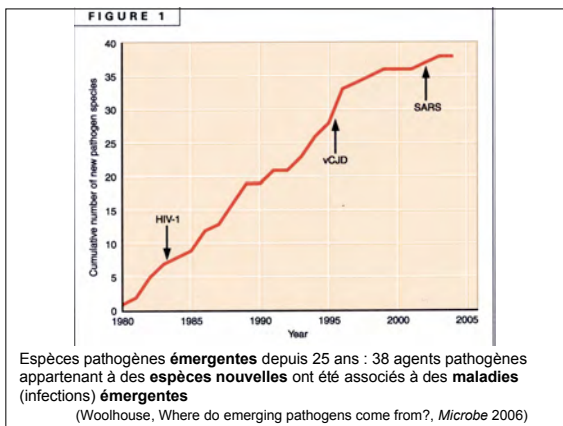
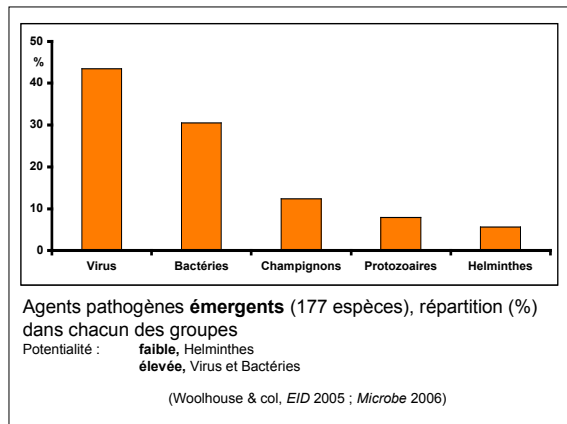
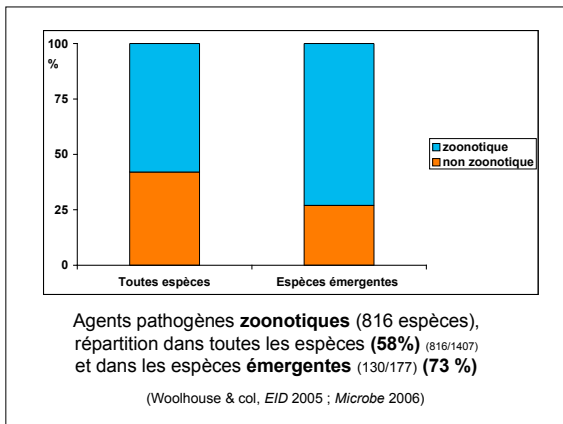
(Woolhouse & col. Host range and emerging and reemerging pathogens, *EID* 2005 ; Where do emerging pathogens come from?, *Microbe* 2006)



Sur l'ensemble des 1407 espèces pathogènes pour l'Homme

- 816 espèces sont **zoonotiques, 58 %**
- 177 espèces sont **émergentes, 13 %**
dont 130 (73 %) sont **zoonotiques**

(Woolhouse & Gowtage-Sequeria, *EID* 2005)



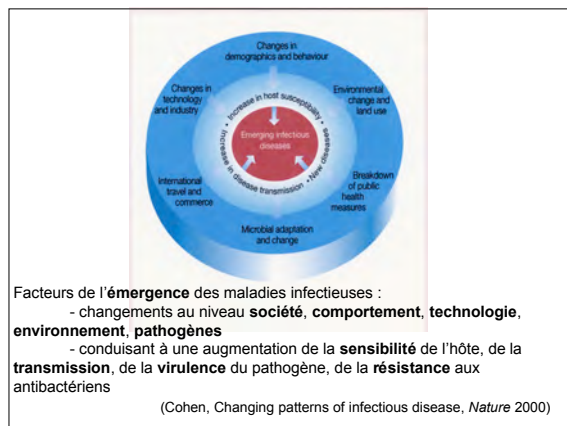
Comment expliquer le déclin historique des maladies infectieuses ?

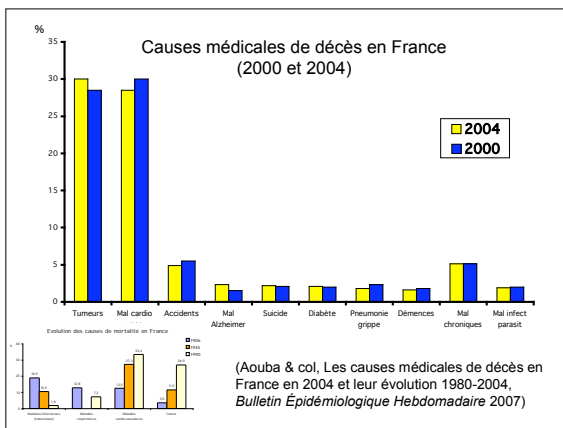
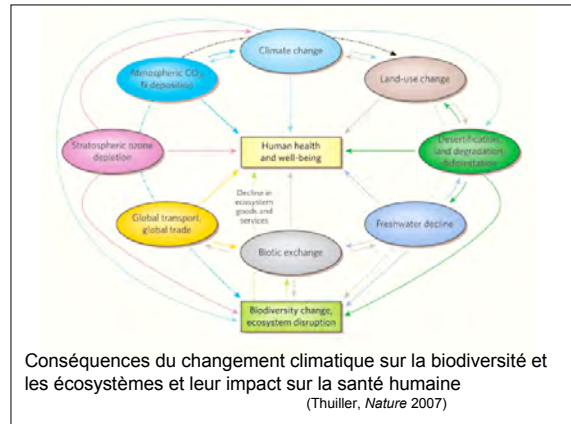
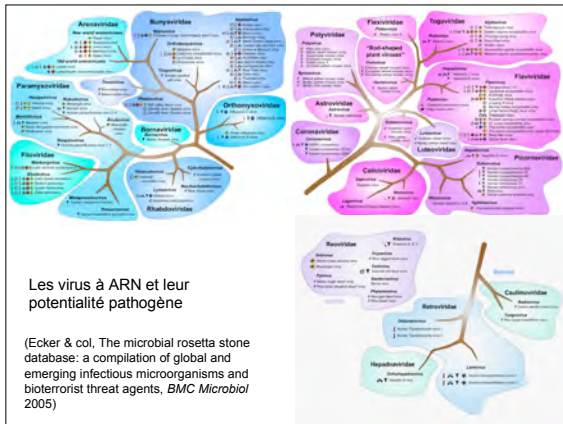
Causes potentielles

- évolution des interactions hôte/agents pathogènes
- amélioration du **système sanitaire**
- amélioration des soins médicaux (*antibiotiques* et vaccination)
- amélioration de la nutrition et des conditions de vie

Il n'y a pas d'explication convaincante et globale du déclin de la mortalité par maladies infectieuses

(McKeown, *The origins of human disease* 1988 ; Gage, Are modern environments really bad for us? Revisiting the demographic and epidemiologic transitions, *Y Phys Anthropol* 2005)





The World's biggest killer and greatest cause of ill-health and suffering across the globe is listed almost at the end of the International Classification of Diseases. It is given in code Z59.5 - extreme poverty.

La plus grande cause de mortalité, de mauvaise santé et de souffrance à travers le monde, est à la fin de la liste de la Classification Internationale des Maladies. Portant le code Z59.5,

c'est l'extrême pauvreté.

(WHO, *World Health Report* 1995)