

Modèles contre maladies infectieuses par Gauthier Sallet. Le paludisme fait de la résistance, entretien avec Christophe Rogier, propos recueillis par Dominique Chouchan.

Gauthier Sallet, Christophe Rogier

► **To cite this version:**

Gauthier Sallet, Christophe Rogier. Modèles contre maladies infectieuses par Gauthier Sallet. Le paludisme fait de la résistance, entretien avec Christophe Rogier, propos recueillis par Dominique Chouchan.. Les Cahiers de l'INRIA - La Recherche, INRIA, 2009, Notre Univers est-il unique ?. <inria-00527443>

HAL Id: inria-00527443

<https://hal.inria.fr/inria-00527443>

Submitted on 19 Oct 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉPIDEMIOLOGIE

Modèles contre maladies infectieuses

Comment enrayer les ravages d'une maladie telle que le paludisme? Les modèles numériques devraient au moins offrir un outil de compréhension de sa diffusion et de l'émergence des résistances aux médicaments.

Il s'est écoulé exactement un siècle depuis que le médecin britannique Ronald Ross a obtenu la médaille royale de l'Académie des sciences d'outre-Manche (*Royal Society*) pour ses tra-



© IRBA-CH. ROGIER

Fig. 1 : Dans ce petit village de Méantouo, en Côte d'Ivoire, on compte quelque 300 piqûres infectantes par personne et par an.

vaux sur le paludisme. Cet épidémiologiste et entomologiste, qui avait déjà reçu le prix Nobel de médecine en 2002 pour sa découverte de la transmission vectorielle de la maladie, fut aussi le premier à modéliser cette transmission. Aujourd'hui, alors que plus d'un million de personnes par an meurt encore suite à la piqûre d'un moustique (anophèle) porteur d'un parasite du genre *Plasmodium*, la modé-

lisation mathématique est plus que jamais à l'ordre du jour: la prévalence de la maladie varie en fonction de nombreux facteurs, notamment climatiques, écosystémiques et sociologiques (déplacements de population, mobilité professionnelle...).

«*Ma principale contribution a été d'établir les lois générales des épidémies*», écrivait Ronald Ross à la fin de sa vie. Le modèle mathématique qu'il avait développé en 1911, même sommaire, semblait indiquer qu'au-dessous d'un certain seuil pour la population de vecteurs, le paludisme disparaissait naturellement, ce qui imposait de placer le contrôle des moustiques au premier rang des priorités. Depuis Ross, beaucoup de choses ont changé. On a pu croire, jusqu'en 1960, que les mesures sanitaires, les programmes de vaccination, l'utilisation des antibiotiques... viendraient à bout des maladies infectieuses. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) avait même pensé pouvoir éradiquer le paludisme. Cela s'est révélé plus difficile que prévu.

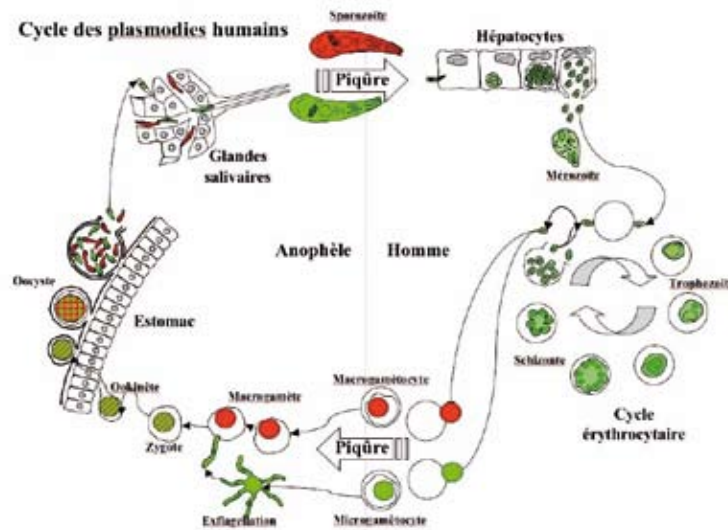
De nouvelles maladies à transmission vectorielle ont été identifiées: maladie de Lyme, transmise par les tiques; fièvre de la vallée du Rift, une zoonose due à un virus également transmis par des moustiques; fièvres hémorragiques à virus, etc. Parallèlement, des maladies comme la tuberculose, la pneumonie, les maladies sexuellement transmissibles sont devenues résistantes aux antibiotiques. Le paludisme, la fièvre jaune ou la dengue ont réapparu et s'étendent dans de nouvelles régions. Pour comprendre au mieux ces émergences ou évolutions et surtout pour améliorer la lutte contre ces maladies et leur prévention, la modélisation est à nouveau

un passage obligé. Il va de soi qu'elle doit être réalisée dans un cadre fortement interdisciplinaire et associer mathématiciens, informaticiens, médecins, entomologistes, épidémiologistes..., mais aussi producteurs de données et utilisateurs finaux.

Toute maladie, considérée dans son contexte mondial, est ce que l'on appelle un système complexe, autrement dit un système composé de nombreux sous-systèmes obéissant à des lois spécifiques et interagissant entre eux. En ce qui concerne le paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielle, il faut tenir compte d'une multiplicité de facteurs : les contextes écologique et climatique, la mise en œuvre ou pas de mesures de lutte antivectorielle, les mouvements de populations humaines (principal cause de diffusion des souches plasmodiales), l'accessibilité des zones habitées, l'utilisation ou pas d'antipaludiques (qui jouent un rôle-clé dans la pression de sélection des souches)... Ces facteurs se conjuguent et conditionnent la diversité et la dynamique spatiale et temporelle des populations plasmodiales.

La résistance des parasites est surtout due à leur adaptation aux médicaments

C'est ainsi qu'au sein de l'équipe MASAIE*, nous travaillons depuis quelques années sur la mise au point de modèles dynamiques, en collaboration avec l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et l'Institut de recherche biomédicale des armées. Ces modèles doivent permettre d'analyser, de simuler et de prédire l'importance et la distribution spatio-temporelle d'épidémies de maladies infectieuses, naturelles ou provoquées (bioterrorisme...), ainsi que l'émergence de résistances des souches bactériennes en fonction des facteurs précédemment cités. Il s'agit notamment de modéliser différents scénarios d'intervention, et ce en milieu très hétérogène : hétérogénéité des écosystèmes, des comporte-



© IRBA, CH. ROGIER

Fig. 2 : Ce schéma représente le cycle complet de l'infection par le parasite *Plasmodium falciparum*, responsable du plus grand nombre de morts par paludisme en Afrique : depuis la piqure d'un être humain et les différentes phases de l'infection jusqu'à la contamination des moustiques et réciproquement.

ments, des microorganismes pathogènes, des niveaux d'immunité individuelle, etc. Parmi les multiples questions : comment, en à peine plus d'une dizaine d'années, des résistances à tous les médicaments contre le paludisme peuvent-elles se généraliser dans une zone, comme c'est le cas au Sénégal ?

Le paludisme a besoin de trois éléments pour s'établir : des humains, des parasites tels que *Plasmodium falciparum** et des moustiques du genre anophèle (fig. 2). Un moustique femelle infecté pique un humain. En lui injectant de la salive, le moustique transmet des parasites. Ces derniers se multiplient dans le foie, puis ils infectent les globules rouges et s'y multiplient jusqu'à les faire éclater. Ce sont ces éclatements qui provoquent les crises de paludisme. Au bout d'un certain nombre de cycles, les globules rouges libèrent des parasites sous une version sexuée, les gamétocytes, qui se retrouvent alors dans le sang périphérique et sont susceptibles d'être absorbés par un moustique lors d'une piqure. Une fois dans l'estomac du moustique, les gamétocytes mâles libèrent des flagelles (l'analogue des spermatozoïdes) et une fécondation peut avoir lieu. D'où une multiplication des parasites qui finissent par envahir les glandes salivaires du moustique, lequel pique à nouveau des humains : la boucle est bouclée.

Au début du XX^e siècle, il était facile de se prémunir : la quinine puis la chloroquine, molécules bon marché, suffisaient. La résistance des parasites à ces molécules est due à leur adaptation, par mutation essentiellement. Intuitivement, on peut imaginer que l'utilisation massive d'un médicament dans une zone où la transmission est intense finisse par

* Les recherches de l'équipe projet MASAIE (Inria Nancy-Grand Est) portent sur le développement et l'application de méthodes issues de l'automatique pour l'étude, la simulation et l'analyse des maladies infectieuses.

* *Plasmodium falciparum* est l'espèce de *Plasmodium* à l'origine du plus grand nombre de cas de paludisme dans le monde mais aussi la plus dangereuse : plus de 90 % des décès liés à cette maladie résultent d'une infection par ce parasite.

* Les moustiquaires imprégnées d'insecticide constituent une barrière physique contre les moustiques transmettant le paludisme. Leur usage est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

sélectionner des souches résistantes (pression de sélection). Celles-ci peuvent ensuite migrer avec les humains et s'installer dans d'autres zones géographiques⁽¹⁾. C'est du moins l'une

À ce jour, nous sommes capables de modéliser les incidences de la maladie à l'échelle locale

des hypothèses formulées par Christophe Rogier. Selon cet épidémiologiste de l'Institut de recherche biomédicale des armées, l'apparition des résistances résulterait de la conjonction de trois facteurs principaux : un fort taux de transmission, des déplacements de populations et la prise de médicaments.

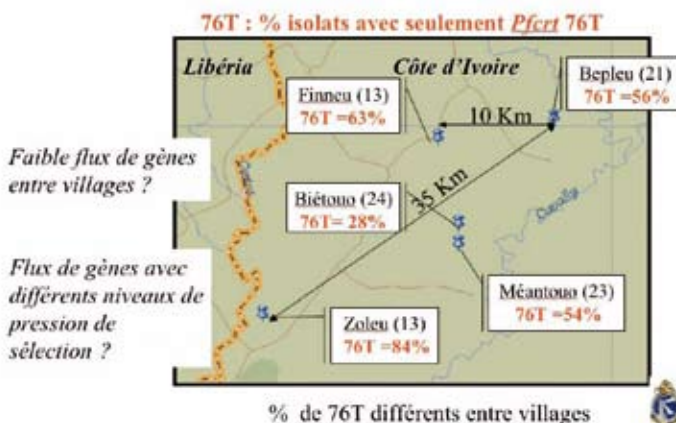
L'un des défis que nous devons relever, pour tester une telle hypothèse, est de concevoir des modèles qui, tout en étant aussi simples que possible, permettent de prendre en compte

donné le caractère incomplet des données sur les flux migratoires, nous sommes en train de mettre au point une méthode fondée sur la théorie dite des observateurs: cette théorie, issue de l'automatique et largement utilisée dans d'autres domaines (génie chimique, aéronautique, etc.), consiste à reconstituer les données manquantes à partir des modèles et des observations disponibles. L'objectif est d'intégrer ces déplacements de populations dans nos modèles (fig. 3).

Nous avons également commencé à travailler sur les résistances des parasites aux médicaments, avec l'équipe IRD de Jean-François Trape (Dakar, Sénégal)⁽³⁾. Il a longtemps été admis qu'elles résultaient d'une utilisation inadéquate des antipaludiques, par exemple sur une période trop brève. Or les données recueillies dans un village du sud de Dakar, Dielmo, semblent contredire cette hypothèse. Une vaste étude lancée en 1990 sur ses 247 habitants montre que des résistances à la chloroquine, à la pyriméthamine et à la sulfadoxine finissent par apparaître, en dépit d'un contrôle permanent de la prise des médicaments (pendant une dizaine d'années). Notre objectif est de modéliser ce phénomène afin d'en décrypter le mécanisme. Enfin, nous nous penchons sur la question controversée des moustiquaires imprégnées*. Leur impact à moyen et long terme est en effet mal connu, en particulier leur

Fig. 3 : L'allèle Pfcrt 76 T du parasite *Plasmodium falciparum* est l'un des responsables de la résistance à la chloroquine. Dans les cinq villages ivoiriens représentés sur cette carte, on observe une grande disparité entre les pourcentages de présence de cet allèle. Une question est de savoir si ces disparités sont liées aux faibles flux migratoires entre villages ou à des pressions de sélection différentes (utilisation différente des médicaments).

© IRBA-CHI, ROGIER



ce qui fait la richesse des comportements que l'on cherche à étudier. Paradoxalement, cette recherche de simplification exige une grande sophistication dans la formulation mathématique du problème, d'autant que parallèlement, nous visons des modèles génériques, c'est-à-dire utilisables pour d'autres maladies infectieuses que le paludisme. D'une manière générale, ils s'appuient sur un ensemble d'équations différentielles représentant l'évolution spatio-temporelle de chaque facteur (modèles couplés)⁽²⁾.

À ce jour, nous sommes capables de correctement modéliser les incidences de la maladie (pourcentage de malades dans une population et diversité des souches de *Plasmodium*), mais à l'échelle locale seulement, donc sans tenir compte des migrations humaines. Était

rôle éventuel dans une diminution de l'immunité des utilisateurs.

Les quelques exemples qui viennent d'être évoqués montrent en tout cas la difficulté des problèmes posés par une maladie telle que le paludisme, où les facteurs individuels (comportements, immunité...) et socio-économiques (pauvreté, migrations...) jouent un rôle déterminant. Le défi à relever pour le modélisateur est double: réussir à concevoir des modèles dont le caractère générique ouvre vers des applications à d'autres maladies infectieuses et être au plus près des données de terrain correspondant à un cas particulier, comme le paludisme. **G. S.**

Gauthier Sallet est professeur à l'université Paul Verlaine de Metz et chef du projet MASAIE de l'Inria Nancy-Grand Est.

⁽¹⁾ H. Bogreau, C. Rogier *et al.*, « Genetic diversity and structure of African *Plasmodium falciparum* populations in urban and rural areas », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 74, 2006.

⁽²⁾ P. Auger, G. Sallet *et al.*, « The Ross-Macdonald model in a patchy environment », *Mathematical Biosciences*, vol. 216, 2008.

⁽³⁾ J.-F. Trape, C. Rogier *et al.*, « Rapid dissemination of *Plasmodium falciparum* drug resistance despite strictly controlled antimalarial use », *PLoS one*, 2007.



D.R.

Parmi les victimes du paludisme : les militaires envoyés dans des zones à risque. Des relations étroites se sont nouées entre l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA)* et des structures académiques.

Quelle est la prévalence du paludisme chez les militaires et comment abordez-vous le problème ?

Christophe Rogier : Sur les 39 000 militaires français exposés, on compte entre 400 et 700 cas de paludisme par an. L'État-major a donc mis en place un schéma directeur de lutte contre la maladie pour améliorer à la fois les moyens de lutte et les connaissances sur son épidémiologie, sa transmission, l'application des mesures de protection... Nous venons par exemple de lancer des recherches

sur *Plasmodium vivax*, qui peut provoquer des accès palustres longtemps après la piqûre infectante et dont l'incidence augmente dans l'armée. Tous nos résultats sont publiés dans des revues scientifiques internationales mais aussi transmis aux programmes nationaux de lutte.

parasite, nous avons contribué à son abandon pour les voyageurs allant dans ce pays. Nous travaillons à présent sur la doxycycline, un antibiotique antipaludique qui a d'abord été testé chez des militaires français au Cambodge et qui est maintenant utilisé par les militaires et les voyageurs civils en zone d'endémie. Aucune résistance à ce médicament n'a encore été décrite. En raison de son faible coût, il peut être utilisé par les travailleurs ayant émigré de ces régions et y retournant après avoir perdu une partie de leur immunité. Nous nous sommes aussi interrogé sur la périodicité et le maillage que devait avoir la surveillance des résistances. Cela nous a conduit à mener un programme de recherche financé par les ministères de la Recherche et de la Défense sur les populations de *Plasmodium falciparum* dans 50 sites africains afin de déterminer à quelles échelles spatiale et temporelle elles circulent. Nous avons ainsi pu quantifier la pression de sélection en relation avec la prise d'antipaludiques, ce qui va nous servir pour modéliser l'évolution des résistances.

D'où votre collaboration avec des modélisateurs ?

C. R. : Une analyse descriptive, même sur un grand nombre de sites, est insuffisante pour décrire la dynamique des phénomènes. Par exemple, les facteurs sociaux et individuels pourraient jouer un rôle clé, en particulier les migrations et les comportements théra-

Christophe Rogier dirige à Marseille l'Unité de recherche en biologie et épidémiologie parasitaires de l'Institut de recherche biomédicale des armées et une équipe de l'Unité mixte de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes. Ses travaux sur le paludisme portent sur la transmission, les résistances, les facteurs de pathogénicité et les réponses anticorps à la salive de moustiques.

Entretien avec Christophe Rogier

Le paludisme fait de la résistance

peutiques : les lieux les plus fréquentés par les voyageurs sont aussi ceux où les antipaludiques sont le plus utilisés, c'est-à-dire ceux où la pression de sélection est la plus importante. D'où la diffusion et l'implantation de parasites résistants aux antipaludiques. On tiendrait là une explication du fait que la résistance à la chloroquine ait diffusé rapidement en Afrique tropicale, alors qu'à l'origine elle est apparue en Asie. C'est l'une des hypothèses que nous espérons vérifier dans le cadre d'un programme ANR* élaboré avec l'Inria. Le paludisme comme d'autres maladies à transmission vectorielle dépend aussi de la dynamique des vecteurs dont l'étude requiert souvent une modélisation.

Pouvez-vous en donner quelques exemples ?

C. R. : La savarine®, qui a été abondamment prescrite en chimioprophylaxie, est typiquement le fruit de recherches menées par le Service de santé des armées. Des années plus tard, nous avons étudié au Sénégal la sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine et au proguanil, les molécules actives de ce médicament. En mettant en évidence la résistance du

Propos recueillis par Dominique Chouchan

* L'Institut de recherche biomédicale des armées est la nouvelle appellation du Service de santé des armées.

* ANR, l'Agence nationale de la recherche