

***Une drôle de paire :
infections et maladies chroniques***

Compte rendu de la conférence

Copyright © 2001

Association canadienne de santé publique

Reproduction à des fins non commerciales uniquement.

Pour plus de renseignements, contactez :

Association canadienne de santé publique

1565, avenue Carling, bureau 400, Ottawa (Ontario) K1Z 8R1

Téléphone : 613-725-3769 Télécopieur : 613-725-9826

Courriel : info@cpha.ca www.cpha.ca

Une version électronique de ce document de discussion est disponible
sur le site Web à l'adresse www.cpha.ca

JEUDI 4 MAI 2000

ALLOCUTIONS DE BIENVENUE

M. Gerald Dafoe, directeur général, Association canadienne de santé publique

M. Dafoe souhaite la bienvenue aux participants, rappelle les origines de l'événement, à savoir la Conférence sur les maladies transmissibles tenue en avril 1997, et remercie le comité de planification. Il situe la rencontre dans le contexte du rôle de l'ACSP en matière de promotion de la santé publique et expose comme suit les objectifs de la conférence :

Premièrement, sensibiliser les décideurs en matière de santé publique aux associations entre infections et maladies chroniques.

Deuxièmement, cerner, pour fins de discussion, les questions primordiales dans des domaines tels que :

- les répercussions sur la politique en santé publique et sur l'économie de la santé;
- les méthodes permettant de mesurer les effets et les résultats sur la santé publique;
- les options en matière de surveillance, d'intervention, de diagnostic et de traitement;
- les secteurs dans lesquels l'investissement en recherche est le plus justifié;
- l'impact futur des tendances intégratrices dans les sciences biomédicales (p. ex. génomique de l'humain et des pathogènes);
- le choix du modèle causal et de l'approche de recherche appropriés pour les maladies présentant une étiologie complexe;
- les dilemmes et les préoccupations d'ordre éthique (p. ex. thérapie prophylactique antimicrobienne au long cours; tests de susceptibilité de l'hôte).

Troisièmement, rédiger un résumé des travaux qui pourrait être étoffé et publié.

En conclusion, M. Dafoe souligne que le but de la conférence est de stimuler la discussion et les échanges d'idées et d'informations, et non pas nécessairement de dégager un consensus sur des recommandations particulières.

Au nom de l'Association canadienne de santé publique, M. Dafoe remercie les commanditaires suivants pour leur enthousiasme et leur appui :

- les Instituts de recherche en santé du Canada, qui remplacent l'ancien Conseil de recherches médicales
- Hoffmann-LaRoche Ltée
- Aventis Pasteur
- le Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM)

D^r Paul Gully, directeur général adjoint, LLCM, Santé Canada

Le D^r Gully souhaite la bienvenue aux participants et souligne que la conférence est un exemple de coopération entre le Laboratoire de lutte contre la maladie et l'Association canadienne de santé publique. Il rappelle qu'à compter du 1^{er} juillet, le Laboratoire de lutte contre la maladie sera fusionné avec certains secteurs de la Direction générale de la promotion et des programmes de la santé de Santé Canada, une fusion qui profitera à son avis aux deux parties. La présente réunion, ajoute-t-il, aidera les professionnels en santé publique et les autres soignants à mieux comprendre ces questions et contribuera à l'établissement de l'ordre du jour d'une conférence de concertation future dans ce domaine.

Le D^r Gully cite plusieurs exemples d'associations bien connues entre infections et maladies chroniques et se déclare convaincu de voir la présente réunion faciliter l'élaboration des fondations requises pour agir face aux associations nouvelles et complexes entre ces deux types de maladies.

VUE D'ENSEMBLE

À la recherche des « empreintes digitales » microbiennes dans les maladies idiopathiques chroniques

D^r David Fredricks, Division of Infectious Diseases, Stanford University Medical Center & VA Palo Health Care System

Le D^r Fredricks rappelle qu'en dépit des progrès de la médecine, de nombreuses maladies chroniques restent inexplicables. Dans certains cas, les caractéristiques épidémiologiques, pathologiques et cliniques de certaines maladies chroniques donnent à penser que des agents infectieux pourraient jouer un rôle, alors même que les techniques classiques de diagnostic ne permettent pas de caractériser ces agents avec certitude. Le diagnostic moléculaire a permis de mettre en évidence l'origine microbienne de plusieurs maladies et pourrait être utilisé à cette fin pour de nombreuses autres pathologies. Le D^r Fredricks préconise l'adoption d'une approche intégrant microbiologie, épidémiologie, santé publique et médecine clinique.

Les études sur la diversité microbienne dans les niches écologiques, souligne-t-il, révèlent que la plupart des micro-organismes n'ont pas été décrits à l'aide de techniques de culture. Dans plusieurs études récentes sur la diversité microbienne dans les niches associées à l'humain, on rapporte également un nombre surprenant de micro-organismes nouveaux. Il y a donc lieu de se demander s'il existe des pathogènes nouveaux qui pourraient causer certaines maladies idiopathiques.

Citant à titre d'exemples la maladie de Whipple, l'ulcère gastroduodéal, la maladie de Kaposi et d'autres troubles, le D^r Fredricks montre comment il est possible de parvenir à des diagnostics formels par l'utilisation combinée des données épidémiologiques, des études sérologiques et de la détection microbienne à haute sensibilité par séquençage des acides nucléiques. L'étude de ces cas permet de réaliser la difficulté qu'ont toujours présentée, pour plusieurs raisons, le diagnostic et l'identification des infections à l'origine des maladies chroniques. Ainsi, certaines maladies chroniques peuvent être infectieuses tout en donnant des résultats négatifs en culture; dans d'autres cas, les micro-organismes déclenchent la pathogenèse, mais ont disparu au moment où se déclare la maladie clinique; c'est l'hypothèse du « hit and run ». Dans bon nombre de ces cas, la détection microbienne par séquençage s'est révélée extrêmement précieuse pour la caractérisation finale des pathogènes microbiens.

Selon le D^r Fredricks, découvrir un pathogène par séquençage équivaut à trouver des empreintes digitales sur les lieux d'un crime. Si la preuve d'une séquence microbienne fournit de précieux renseignements, elle doit cependant, pour être concluante, faire partie d'une approche plus globale où les résultats du diagnostic moléculaire sont intégrés aux données épidémiologiques, pathologiques et cliniques. Pour faciliter le recours aux

techniques faisant appel au séquençage, il propose une version adaptée des critères épidémiologiques d'association causale de Hill, qui pourraient encadrer la recherche par séquençage des indices d'une étiologie microbienne.

En conclusion, le D^r Fredricks insiste sur la nécessité, dans un premier temps, de concentrer ses énergies sur les maladies ayant une incidence élevée et entraînant un lourd fardeau sur le plan des coûts. L'intervention concertée des épidémiologistes, des responsables de la santé publique et des cliniciens est donc impérative. Le phénomène du « hit and run » en particulier met en lumière l'intérêt de disposer d'une banque de tissus et de sérum de patients souffrant d'une maladie chronique pour la recherche des causes microbiennes.

***Helicobacter pylori* : le point de vue de la santé publique**

D^r Richard Schabas, chef, Oncologie préventive, Action Cancer Ontario

Tout d'abord, le D^r Schabas fait remarquer que l'on assiste depuis les vingt dernières années à la résurgence des maladies infectieuses. Ce phénomène, précise-t-il, s'il est important, n'est toutefois pas apocalyptique et doit être replacé dans son contexte. Dans sa présentation, le D^r Schabas trace l'historique de la découverte de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), expose l'état des connaissances sur cet organisme, décrit ses associations avec les maladies chroniques et analyse les possibilités d'intervention en santé publique.

On sait que *H. pylori* est associé à l'inflammation gastrique chronique et aux ulcères gastroduodénaux idiopathiques. En 1994, ce micro-organisme a été classé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans la catégorie des cancérogènes du groupe 1, en raison de son association avec l'adénocarcinome de l'estomac. C'est l'humain qui est le réservoir de cet organisme, qui semble se transmettre notamment par l'eau. Ses effets sont étroitement tributaires du gradient socio-économique et sa prévalence est plus élevée dans les pays en développement.

L'importance sur le plan sanitaire de *H. pylori* s'explique en particulier par son association avec l'adénocarcinome de l'estomac, qui est le septième cancer le plus répandu au Canada et fait quelque 2 000 victimes par an, affichant un taux de létalité de près de 90 p. 100. D'après les différentes estimations effectuées, le risque relatif d'adénocarcinome consécutivement à une infection à *H. pylori* varierait de 2 à 9.

Le D^r Schabas fait référence au « triangle épidémiologique » constitué de l'hôte, de l'agent et de l'environnement, ajoutant que, du point de vue de la population, l'hôte et l'environnement sont les facteurs clés. L'hygiène, au niveau tant individuel que public, est un facteur de prophylaxie important, tout comme l'est l'amélioration générale des conditions de vie. Pour les fins de la santé publique, le D^r Schabas préconise, dans les

secteurs d'intervention, le dépistage de l'agent *H. pylori*. Pour ce faire, il faudrait déterminer si les associations de maladie représentent un problème de santé important et si le dépistage est de nature à réduire la mortalité. Le D^r Schabas propose d'intensifier la surveillance publique et peut-être d'amorcer des essais sur le dépistage.

Rétrovirus et maladies chroniques

D^r Paul Sandstrom, directeur adjoint, Bureau du VIH/sida, des MTS et de la tuberculose, LLCM, Santé Canada

Le D^r Sandstrom expose les notions de base concernant l'évolution, la génétique, la réplication et la pathogenèse des rétrovirus, en soulignant les associations entre les rétrovirus endogènes et les maladies chroniques, et indique les questions importantes à aborder. Il note le développement spectaculaire des connaissances dans ce domaine au cours des vingt dernières années, en citant comme principales découvertes :

- l'origine rétrovirale (VIH) du syndrome d'immunodéficience acquise (sida);
- le processus de transcription inverse, selon lequel le génome d'ARN rétroviral est converti en ADN.

L'examen approfondi de la génétique des rétrovirus animaux et humains a permis de montrer que la transmission interspécifique de rétrovirus *exogènes* se produit depuis la nuit des temps et que tous les rétrovirus humains connus proviennent de rétrovirus étroitement apparentés qui sont endémiques chez les primates des vieux continents.

Dans le cadre du cycle de réplication normal, les rétrovirus exogènes insèrent une copie de leur ADN génomique dans le génome de l'hôte infecté. Toutefois, par un phénomène unique aux rétrovirus, les génomes de tous les mammifères examinés jusqu'à présent contiennent des séquences multiples de rétrovirus *endogènes* (RVE) fixées dans les cellules germinales, qui sont transmises des parents à la progéniture selon un mécanisme mendélien. Sans aucun doute, certains RVE sont le résultat d'une fixation accidentelle dans les cellules germinales d'agents exogènes infectieux. On a proposé comme hypothèse que ce processus offrait à l'animal un certain avantage sur le plan de l'évolution, peut-être en lui permettant de survivre à une épidémie persistante imputable à la forme exogène du virus. Une fois devenus partie intégrante du génome de l'hôte, les virus endogènes subissent des mutations aléatoires à la même fréquence que les gènes des cellules. Avec le temps, et en l'absence de tout avantage sélectif permanent procuré par l'expression virale, l'accumulation des mutations peut rendre les virus défectueux et, dans la plupart des cas, inactifs. Par conséquent, les rétrovirus présentent la caractéristique unique de pouvoir laisser leur propre empreinte dans le génome de leur hôte sous la forme de ces vestiges viraux. La présence de RVE intégrés pourrait avoir plusieurs conséquences importantes pour la santé de l'humain eu égard aux maladies chroniques. Le D^r Sandstrom souligne les

associations suivantes entre plusieurs familles de rétrovirus endogènes et les maladies chroniques :

- RVEH-E : association avec les pneumopathies interstitielles;
- RVEH-R : augmentation des concentrations d'anticorps contre le RVEH-R chez les mères d'enfants atteints d'une cardiopathie congénitale;
- RVEH-H : rôle possible dans le développement des tumeurs;
- RVEH-K : rôle possible dans le développement des tumeurs mammaires.

PANEL SUR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Preuves de l'association entre *Chlamydia pneumoniae* et l'athérosclérose

D^{re} Lee Ann Campbell, professeure et directrice adjointe, Pathobiologie,
Université de Washington

La D^{re} Campbell examine l'association entre *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) et l'athérosclérose; faisant référence aux facteurs de risque connus de l'athérosclérose (génétique, hypertension non traitée et diabète), elle pose la question suivante : « L'infection est-elle également un facteur de risque? » Pour permettre d'examiner les données pertinentes, elle expose brièvement les principales étapes dans l'évolution de l'athérosclérose, en illustrant comment la lésion endothéliale d'origine déclenche une cascade d'événements qui conduisent à la formation de plaques et à l'athérosclérose.

Ensuite, souligne la D^{re} Campbell, si l'on veut évaluer l'impact potentiel sur la santé publique du rôle possible de *C. pneumoniae* dans l'athérosclérose, il importe de bien comprendre les schémas épidémiologiques d'infection associés à la maladie. Les anticorps contre *C. pneumoniae* se retrouvent partout; entre l'âge de cinq et de quatorze ans, tout le monde contracte cette infection. Globalement, la prévalence des anticorps chez l'adulte est d'environ 50 p. 100 et peut atteindre 70 à 80 p. 100 chez les personnes âgées. Le risque d'athérosclérose est multiplié par un facteur de deux si l'individu a contracté une infection à *C. pneumoniae*. Ce risque relatif est similaire à celui de l'hypertension non traitée.

Du sommaire des observations histopathologiques, il ressort que plusieurs méthodes permettent de détecter la présence de *C. pneumoniae* dans les lésions athérosclérotiques, alors que cet organisme est rarement observé dans les tissus artériels normaux. Prenant pour hypothèse le fait que *C. pneumoniae* est incontestablement présent dans les lésions athérosclérotiques, la D^{re} Campbell aborde la question des preuves du rôle de l'organisme dans l'athérosclérose. D'après les études effectuées chez l'animal, il semble plus que probable que l'infection par *C. pneumoniae* accélère la progression de l'athérosclérose chez les souris souffrant d'hyperlipidémie d'origine génétique ou alimentaire.

En conclusion, affirme la D^{re} Campbell, il est plausible sur le plan biologique que l'infection persistante par *C. pneumoniae* contribue à l'athérosclérose. Elle propose plusieurs mécanismes possibles par lesquels l'infection pourrait influencer la progression de la lésion endothéliale jusqu'à l'athérosclérose. Après avoir rappelé que l'infection persistante à *Chlamydia* peut avoir des conséquences immunopathologiques et que l'athérosclérose est avant tout une maladie inflammatoire chronique, elle conclut en affirmant que le fardeau de la preuve relève de deux domaines : les études sur l'intervention humaine et la mise au point d'un vaccin permettant de retarder l'évolution de la maladie ou de réduire son incidence.

« L'infection est-elle une cause d'athérosclérose? »

D^r William Fong, directeur, Maladies infectieuses, Hôpital St. Michael's

Le D^r Fong passe en revue les preuves de la relation entre l'athérosclérose et l'infection par *C. pneumoniae*, le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'herpès simplex et *H. pylori*, ainsi qu'avec les maladies du parodonte. La question « L'infection est-elle une cause d'athérosclérose? » se pose quand certaines données montrent que les agents hypolipidémiants ne réduisent les crises cardiaques que dans seulement 20 à 30 p. 100 des cas alors que, dans quelque 40 p. 100 des cas, on note l'absence des facteurs de risque connus.

Faisant référence à la communication du D^r Campbell, il note que c'est pour l'organisme *C. pneumoniae* que les preuves liant l'infection au développement de l'athérosclérose sont les plus solides. Elles sont moins convaincantes dans le cas du CMV. Une étude a mis en évidence la présence de ce dernier micro-organisme en quantités égales dans les vaisseaux sanguins sains et malades, ce qui laisse croire qu'il pourrait s'agir d'un « témoin innocent ». Lorsque le CMV est mis en cause, il semble être associé non pas à l'athérosclérose d'origine naturelle, mais à la resténose après une angioplastie ou une transplantation cardiaque. Les données concernant *H. pylori* sont contradictoires. Quant aux maladies du parodonte, les preuves sont également non concluantes, l'association la plus forte étant observée chez les hommes âgés de 40 à 50 ans. Une étude montre une corrélation entre les parodontopathies et le développement subséquent de l'athérosclérose dans ce groupe.

Le D^r Fong aborde également la question de l'efficacité des antibiotiques pour lutter contre l'athérosclérose. L'existence d'un tel effet militerait en faveur de l'hypothèse du rôle de l'infection dans l'athérogenèse et permettrait d'envisager un nouveau mode de traitement. De l'avis du D^r Fong, même si les résultats préliminaires laissent entrevoir une certaine utilité pour les antibiotiques, les données actuelles sont insuffisantes. Si l'on veut répondre aux questions concernant l'efficacité des antibiotiques, affirme-t-il, il faut se fonder sur les résultats d'études à grande échelle pour déterminer à quel sous-groupe pourrait s'appliquer le traitement et quelle méthode permettrait de tester efficacement ce sous-groupe.

Le D^r Fong conclut que si l'association entre *C. pneumoniae* et l'athérosclérose est bien établie, la cause et l'effet de cette association restent à déterminer. Si les études actuellement en cours montrent une amélioration de l'état après l'administration d'antibiotiques, on disposera de preuves additionnelles sur le plan de l'étiologie.

Conséquences pour la santé publique des origines infectieuses des cardiopathies ischémiques

D^r Andreas Wielgosz, chef, Division de cardiologie, Hôpital d'Ottawa – Campus général

En premier lieu, le D^r Wielgosz résume les répercussions pour la santé publique des causes infectieuses des cardiopathies ischémiques. Il rappelle tout d'abord que le choix de l'intervention appropriée en santé publique dépend de la relation pathophysiologique entre l'agent infectieux et les épisodes ischémiques aigus. Par ailleurs, souligne-t-il, les augmentations actuelles et prévues des taux d'infarctus aigu du myocarde sont autant d'incitatifs pour intervenir sur le plan de la santé publique.

Toutefois, affirme le D^r Wielgosz, les connaissances dont on dispose actuellement au sujet de cette relation ne suffisent pas à étayer une intervention éclairée en santé publique, car celle-ci dépend de la forme de transmission de l'infection. Parmi les facteurs qui doivent être mieux compris figurent la méthode de transmission, la période d'inoculation, la virulence de l'infection et la réceptivité de l'hôte. Il donne ensuite les exemples suivants de relations étiologiques infectieuses avec les cardiopathies :

- streptocoque et rhumatisme cardiaque;
- entérocoque et endocardite;
- rickettsies et myocardite de Lyme;
- virus Coxsackie B et insuffisance cardiaque;
- grippe et mortalité accrue imputable à une cardiopathie, en particulier les cardiopathies ischémiques;
- association de *Chlamydia* avec les cardiopathies.

Parmi toutes ces relations, indique le D^r Wielgosz, c'est celle entre la grippe et les cardiopathies ischémiques qui est la plus préoccupante pour la santé publique, compte tenu de la vitesse de transmission de la grippe. Certains experts, ajoute-il, prévoient une pandémie de grippe dans cinq à dix ans.

Un des défis sur le plan de la santé publique sera de déterminer les populations à risque, car il est peu probable que tous les individus soient exposés. Les personnes qui seront probablement les plus à risque sont les jeunes, les personnes âgées, certains sous-groupes particuliers de patients cardiaques et ceux qui sont génétiquement prédisposés. Chaque groupe pourrait requérir un type différent d'intervention en santé publique.

De l'avis du D^r Wielgosz, les stratégies qui suivent devraient faire partie de toute approche en santé publique :

- surveillance, pour noter la propagation des cardiopathies liées à une infection;

- tenue d'un registre des populations à risque;
- constitution de réserves d'antibiotiques, d'antiviraux et de vaccins, en particulier dans le contexte d'un risque de pandémie de grippe;
- plan d'intervention et préparation aux situations d'urgence, y compris réseaux de communication.

Après avoir souligné que les politiques de santé publique doivent s'appuyer sur le risque absolu plutôt que sur le risque relatif, le D^r Wielgosz ajoute que la prévention des cardiopathies ischémiques doit continuer d'être axée sur l'adoption d'un mode de vie sain (abandon du tabac, alimentation pauvre en matières grasses, activité physique et contrôle du stress, avec heures de sommeil suffisantes).

Discussion

Après leurs communications, les membres du panel répondent aux questions de l'auditoire.

On demande si l'immunisation contre *Chlamydia* est une option envisageable dans un proche avenir. On répond que les tentatives faites au cours des trente dernières années ont été infructueuses et que trois entreprises travaillent activement dans ce domaine. Un participant ajoute qu'à son avis, il serait prématuré de se prononcer sur la faisabilité ou l'utilité de l'immunisation. On souligne également la difficulté de choisir sur quel vaccin éventuel faire porter les efforts, du fait de l'absence de marqueurs biologiques des infections chroniques.

Dans ce contexte, ajoute un participant, ce sont les études épidémiologiques qui se sont révélées être l'outil le plus efficace pour déterminer les agents étiologiques des maladies chroniques. Il rappelle que les observations les plus significatives pour l'épidémiologie des cardiopathies ischémiques sont les différences d'un pays à l'autre (une observation qui a mené à l'hypothèse du cholestérol) et l'augmentation et la chute des cardiopathies ischémiques en Occident, en particulier au Canada. Quelqu'un demande si l'on a observé une corrélation entre ces tendances épidémiologiques et celle de *C. pneumoniae* qui pourrait expliquer ces observations.

On répond que c'est avec la grippe que la corrélation épidémiologique la plus forte est observée et on cite les études à l'appui de cette conclusion. Un participant ajoute que, si la mortalité imputable aux cardiopathies ischémiques est en baisse, son incidence ne l'est pas et la mortalité, à son avis, pourrait très bien grimper après une autre pandémie de grippe.

Concernant la définition des aspects pathophysiologiques, un membre de l'auditoire estime que, si l'association est plus que probable et qu'une intervention peu risquée est

possible, il serait à l'évidence préférable d'intervenir avant d'avoir établi définitivement la causalité. On fait remarquer qu'en fait, dans le cas de *C. pneumoniae*, il y a trop d'inconnues et aucune intervention n'a fait ses preuves pour traiter l'infection.

On avance l'hypothèse que les maladies cardiovasculaires fassent intervenir une succession d'infections différentes. En réponse, un participant affirme que, les maladies cardiovasculaires étant multifactorielles, il est difficile d'établir un lien de causalité; toutefois, certaines données militent en faveur de cette hypothèse.

On évoque la nécessité d'approfondir les connaissances des aspects immunologiques de *C. pneumoniae*. Les changements de mode d'infection peuvent très bien modifier les conséquences immunologiques de la maladie. En réponse à cette observation, on convient du fait qu'il s'agit d'un domaine d'études intéressant, comme en témoignent les recherches actuelles sur ce qu'on appelle les « lésions chaudes ». D'autres participants se prononcent en faveur de l'approfondissement des connaissances sur l'immunologie de *C. pneumoniae*.

Interrogés sur leur opinion quant aux interventions envisageables, les conférenciers répètent que, si les priorités relatives au mode de vie demeurent importantes, les connaissances que l'on a à l'heure actuelle de l'étiologie infectieuse sont insuffisantes pour proposer une intervention en santé publique dans ce domaine.

On demande aux membres du panel si, à leur avis, il faudrait proposer des approches proactives plus agressives pour le traitement de l'infection à *Chlamydia*. De l'avis des conférenciers, le besoin le plus urgent à l'heure actuelle est de disposer de plus amples renseignements sur l'histoire naturelle à long terme afin de planifier des stratégies plus judicieuses à la lumière de connaissances plus complètes sur les mécanismes de l'étiologie infectieuse.

Une autre question soulevée est celle de la sûreté des transfusions sanguines et des transplantations; on estime cependant qu'il est impossible de donner une réponse définitive à cette question pour le moment.

PANEL SUR LES MALADIES GÉNITO-URINAIRES**Les virus du papillome humain sont des agents étiologiques du cancer du col de l'utérus**

D^r François Coutlée, microbiologiste, Hôpital Notre-Dame du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Le cancer du col utérin est le troisième cancer le plus répandu chez les femmes dans le monde; 80 p. 100 de l'incidence de cette maladie s'observe chez les femmes des pays en développement. L'association entre le comportement sexuel et les cancers de l'appareil génital est observée depuis longtemps et plusieurs MTS ont fait l'objet d'études à titre d'agents étiologiques éventuels. Le D^r Coutlée montre qu'une majorité d'études milite en faveur d'un lien entre le cancer du col et le papillomavirus humain (VPH) et souligne qu'en 1995, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a accepté le VPH à titre d'agent étiologique de cette maladie. Il cite des données obtenues dans une étude portant sur quelque 2 000 femmes dans le monde entier, où l'on a relevé la présence du VPH dans 99,7 p. 100 des échantillons de tissus cervicaux cancéreux testés.

Au moins trente génotypes de VPH qui infectent le tractus génital ont été décrits. Selon leur potentiel oncogène, ils ont été classés en deux catégories, à risque élevé et à faible risque. Les génotypes 16 et 18 du VPH, indique le D^r Coutlée, sont les types les plus répandus qui constituent un risque élevé d'oncogenèse et, partant, qui devraient être inclus dans tout vaccin susceptible d'être mis au point.

Le D^r Coutlée produit de nombreuses preuves, tant épidémiologiques que moléculaires, établissant un lien causal entre le VPH et le cancer du col. Le VPH satisfait à tous les critères épidémiologiques de Hill relatifs à l'inférence causale. La seule exception est l'interruption de l'infection menant à l'élimination de la maladie, car il n'existe actuellement aucun traitement disponible. Les preuves moléculaires de l'oncogénicité sont confirmées par les études tant *in vivo* qu'*in vitro*, et le mécanisme moléculaire apparent aurait été élucidé. Une observation importante est que l'oncogenèse semble dépendante de l'infection persistante par le VPH, alors que l'infection transitoire n'est pas liée à la cancérogenèse. Les cofacteurs tels le tabagisme et d'autres agents responsables de MTS (peut-être *Chlamydia trachomatis*) pourraient jouer un rôle.

En conclusion, le D^r Coutlée réaffirme que le VPH cause le cancer de l'appareil génital, en insistant sur le fait qu'une infection persistante est nécessaire. La conséquence de ce constat pour le dépistage des femmes à risque, souligne-t-il, est que le dépistage unique pourrait être inadéquat et trompeur, en particulier chez les femmes jeunes. La mise au point future d'un vaccin est plausible, tout comme celle de méthodes de dépistage, ce qui permet d'envisager une réduction significative du cancer du col utérin dans un proche avenir.

Le VPH et les cancers de la région ano-génitale : répercussions sur la santé publique

D^r David Patrick, directeur, Services d'épidémiologie, B.C. Centre for Disease Control

La communication du D^r Patrick porte principalement sur les questions de santé publique soulevées par le lien entre cancer et virus du papillome humain (VPH). À son sens, les preuves établissant que le VPH est un agent étiologique sont assez convaincantes pour permettre de penser que l'élimination du VPH oncogène pourrait éventuellement prévenir les cancers de la région ano-génitale. De surcroît, les données épidémiologiques mettant en évidence le taux de transmission élevé du VPH entre les partenaires soulignent encore davantage l'importance de cet organisme. Une observation intéressante, souligne-t-il, est qu'il semble exister une interaction dynamique faisant intervenir plusieurs infections, ce qui indiquerait qu'il ne s'agit pas nécessairement d'une infection à vie, comme c'est le cas avec le VIH. Ce constat a des conséquences pour le dépistage, car ce qui semblerait être une infection persistante pourrait en fait être une réinfection par une nouvelle souche.

Au Canada, le dépistage par le test de Pap a permis de réduire de moitié l'incidence du cancer du col au cours des quatre dernières décennies et de faire reculer ce cancer au dixième rang des cancers les plus répandus chez les femmes canadiennes. Cette maladie fait cependant plus de victimes dans certains groupes particuliers. Le D^r Patrick soulève la possibilité qu'un récent aplatissement de la courbe de mortalité par cancer du col puisse indiquer que l'on a atteint la limite d'efficacité du dépistage par le test de Pap.

De l'avis du D^r Patrick, les problèmes de santé publique posés par le VPH sont les suivants :

- l'infection à VPH a une prévalence élevée et est distribuée largement dans toute la population, ce qui rend difficile l'isolement des populations cibles;
- la transmission du VPH est très efficace;
- le VPH infecte l'épithélium pavimenteux, y compris les surfaces de la vulve et du scrotum, ce qui limite l'efficacité des condoms;
- le traitement des verrues visibles a peu d'incidence sur la maladie au stade subclinique.

Concernant les aspects positifs, le D^r Patrick fait remarquer que la résolution spontanée de l'infection est courante et que les types de VPH à faible risque sont très répandus et ne soulèvent que des préoccupations d'ordre cosmétique. Il mentionne également plusieurs obstacles que rencontrent les fabricants de vaccins. Un fait important est que, d'après les recherches, la protection varierait selon le type. Par conséquent, pour un vaccin, il faudrait se concentrer sur les deux génotypes à risque élevé les plus répandus, les VPH 16 et 18. De fait, deux firmes étudient actuellement l'utilisation prophylactique de vaccins contre les VPH 16 et 18 chez les femmes jeunes.

Le D^r Patrick évoque ensuite les nouvelles technologies qui pourraient pallier les limites du test de Pap classique. Le test de Pap, qui est une méthode de dépistage importante et très efficace, présente cependant des limites d'exactitude. Ces problèmes sont encore compliqués par l'interprétation d'une atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASCUS). Parmi les nouvelles techniques figurent les frottis en couche mince et en milieu liquide, les dispositifs automatisés de vérification des tests et les tests de dépistage spécifiques du VPH oncogène. Il n'a pas été suggéré d'inclure la détection du VPH dans le dépistage primaire, et il semble que ces techniques pourraient être utilisées à l'avenir en combinant le test Pap en milieu liquide et la détection du VPH.

En conclusion, le D^r Patrick souligne la nécessité d'effectuer des évaluations épidémiologiques plus complètes. Il faudrait faire des analyses détaillées des aspects économiques et des décisions pour déterminer comment améliorer les algorithmes de diagnostic, grâce aux connaissances actuelles sur l'importance du VPH. Il reste à savoir si le recours aux nouvelles techniques permettra de réduire encore les cancers. Deuxièmement, il est à son avis urgent de préparer l'introduction d'un vaccin, en déterminant notamment le premier groupe visé lorsque le vaccin sera disponible. Enfin, il souhaite que les enseignements tirés de la prévention du cancer du col soient appliqués au traitement du cancer anal. Les taux d'incidence du cancer anal dans les populations d'hommes homosexuels sont similaires à ceux du cancer du col chez les femmes avant l'introduction du test de Pap. Le D^r Patrick propose que soient explorées davantage l'utilisation d'un test de Pap masculin et la coloscopie des lésions anales de haut grade.

Discussion

Un participant note un taux accru et une survenue plus précoce du cancer du col chez les femmes des Premières nations et demande si ce phénomène pourrait s'expliquer par une transmission verticale, compte tenu de l'âge précoce de survenue. Un autre estime que les taux d'exposition antérieurs sont plus plausibles, ajoutant que certains facteurs liés à l'hôte pourraient intervenir. Un participant ajoute que différentes souches du virus pourraient être en cause dans les populations du Nord. Les deux panélistes conviennent du fait qu'il faut se pencher sur cette question.

On se demande si des facteurs autres que le test de Pap pourraient avoir contribué à la diminution de la mortalité imputable au cancer du col au cours des dernières décennies et un participant souhaite savoir si l'on a noté des effets temporels liés au VPH au cours de cette période. On lui répond en précisant que les techniques utilisées pour évaluer la variance de l'ADN du VPH sont relativement récentes et que, par conséquent, cette question reste encore sans réponse.

Faisant référence à la mise au point dans un avenir proche d'un test de dépistage de *Chlamydia trachomatis* chez les jeunes, un participant demande aux membres du panel si ce dépistage aura un impact sur la prévalence du VPH au chapitre de la durée de l'infection et du délai d'oncogénicité. Plusieurs participants conviennent du fait qu'une telle interprétation requiert des études plus approfondies, car il existe à l'heure actuelle plusieurs variables confusionnelles.

On demande ensuite aux panélistes si le dépistage séquentiel du VPH pourrait être avantageux, puisque la technologie existe. On répond que certaines études ont été faites dans des situations où les résultats cytologiques n'étaient pas fiables. À l'heure actuelle, plusieurs études sont en cours pour comparer l'efficacité de la détection du VPH et celle du test de Pap classique. S'il s'avère que la détection du VPH est beaucoup plus coûteuse, il faudra prouver que ce test est considérablement plus efficace que les techniques de dépistage actuelles, qui ont largement fait leur preuve. On convient du fait qu'un test de détection du VPH pourrait être disponible prochainement pour des groupes particuliers.

En conclusion, on souligne l'importance primordiale de soumettre les patients à un dépistage systématique, en utilisant soit les techniques actuelles, soit les technologies à venir, pour réduire l'incidence du cancer du col, le facteur limitant restant souvent la réalisation des tests comme telle.

PANEL SUR LES MALADIES GASTRO-INTESTINALES

« Qui aurait pensé qu'un virus aussi petit puisse provoquer de tels ravages? » Hépatite C et maladies chroniques

D^r Kelly Kaita, directeur, Unité de recherche sur les hépatites virales, Centre des sciences de la santé de Winnipeg, Université du Manitoba

Le D^r Kaita examine le lien entre l'infection par l'hépatite C (VHC), la cirrhose du foie, le carcinome hépatocellulaire et les insuffisances hépatiques nécessitant une transplantation. Il explore également les liens avec d'autres facteurs de risque. Depuis 1992, 80 000 cas d'infection à VHC ont été signalés au LLCM, ce qui place l'hépatite C au deuxième rang des maladies les plus souvent déclarées au Canada. Il s'agit d'un défi de taille pour les interventions en santé publique, notamment en ce qui concerne les utilisateurs de drogues injectables.

L'hépatite C est dans une large mesure asymptomatique dans sa phase aiguë, mais évolue vers une maladie chronique dans 60 à 80 p. 100 des cas. Selon les prévisions des modèles les plus fiables, même en tenant compte de la chute apparente de 85 p. 100 de l'incidence observée entre 1989 et 1994, ce n'est qu'en 2015 qu'on devrait observer une réduction du pourcentage d'individus atteints depuis 20 ans ou plus. La plupart des problèmes de santé ne se déclarant généralement que 20 ans après l'infection, l'hépatite C constituera de toute évidence un important fardeau pour le système de santé dans les décennies à venir.

Le mécanisme de la pathogenèse du carcinome hépatocellulaire n'a pas encore été élucidé. Il semble cependant clair que la présence concomitante de l'hépatite C et de la cirrhose du foie constitue un facteur clé dans le développement du carcinome. D'après les données disponibles, en l'absence de cirrhose, le risque de développement d'un cancer est faible. Toutefois, lorsque la cirrhose est présente, le taux approche les 20 p. 100. La co-infection par le virus de l'hépatite B est également un facteur de risque significatif.

D'après les résultats obtenus, indique le D^r Kaita, le traitement à l'interféron alpha des patients souffrant d'une infection chronique à VHC pourrait prévenir le développement d'un carcinome hépatocellulaire et de la cirrhose liée à l'hépatite C. Les études ont montré une rémission soutenue grâce à ce traitement.

Discussion

Un thème clé de la discussion qui suit est l'efficacité des approches actuelles de santé publique visant à réduire l'incidence de l'hépatite C chez les utilisateurs de drogues injectables. Un participant déclare que la force de transmission du virus rend les stratégies actuelles de réduction des conséquences néfastes, particulièrement les programmes

d'échange de seringues, inefficaces pour limiter l'infection parmi les utilisateurs de drogues injectables. Un autre participant fait également part de ses craintes. Selon ces deux participants, la prévention primaire de l'utilisation de drogues injectables serait la seule approche efficace actuellement.

On parle également des programmes de prévention primaire de l'hépatite B, et notamment de la vaccination universelle des nouveau-nés afin de prévenir le cancer et les autres séquelles chroniques de l'hépatite B. Plusieurs participants se prononcent en faveur de cette approche, particulièrement puisqu'on sait que, chez les nouveau-nés infectés, la probabilité de développer une infection chronique est de 90 p. 100. Un participant s'interroge sur le rapport coût-efficacité de la vaccination chez l'adulte, compte tenu des faibles niveaux de chronicité des infections chez l'adulte.

On fait remarquer que, d'après des données canadiennes récentes, sur 100 cas d'infection aiguë à VHC, 60 p. 100 sont des utilisateurs de drogues injectables. Le facteur de risque numéro deux était l'inhalation de drogues, suivi de la transfusion sanguine. Dans 30 p. 100 des cas, il n'y avait aucun facteur de risque connu. Un participant souligne la nécessité de poursuivre les recherches pour trouver de nouveaux facteurs de risque parmi ces 30 p. 100. Au nombre des comportements qui pourraient jouer un rôle figurent le perçage corporel et le tatouage.

Un participant convient du fait que la lutte contre ces comportements est souhaitable du point de vue de la santé publique, mais doute de la faisabilité de cette approche. Un autre participant, soulignant que le traitement généralisé de l'infection à VIH chez les hommes homosexuels semble avoir réduit la force de sa transmission dans cette population, propose le traitement comme approche possible pour lutter contre l'infection à VHC, compte tenu de ce qui a été dit concernant la rémission soutenue de l'infection à VHC après une thérapie antivirale. Toutefois, souligne-t-on, il existe chez 75 p. 100 des personnes infectées de multiples contre-indications au traitement et une telle approche grèverait les ressources en personnel, rendant cette approche peu pratique à l'heure actuelle.

« Existe-t-il une étiologie microbienne des entéropathies inflammatoires? »

D^r Jamie Blanchard, épidémiologiste provincial, Ministère de la Santé du Manitoba

Le D^r Blanchard fait un survol des connaissances actuelles quant à l'étiologie microbienne possible des entéropathies inflammatoires (EI) – tant la maladie de Crohn que la colite ulcéreuse – en indiquant qu'à l'heure actuelle une telle étiologie reste de nature spéculative. Toutefois, les données des études épidémiologiques et des recherches

effectuées chez l'animal laisseraient croire qu'un agent exogène participe au développement des EI.

Les EI étaient rares au début du 20^e siècle, leur incidence a augmenté au milieu du siècle avant d'atteindre un plateau ou de diminuer par la suite. Elle est très variable et est caractérisée par un gradient nord-sud et par un effet marqué des cohortes de naissance. Un tel dynamisme épidémiologique, qui est corroboré par les études effectuées chez l'animal, évoque l'existence d'un agent étiologique externe.

Parmi les agents microbiens proposés figurent les virus de la rougeole et des oreillons, *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) et le virus de la rubéole. De tous ces agents, c'est le virus de la rougeole qui a retenu le plus l'attention et a été le plus étudié. De l'avis du D^r Blanchard, les données épidémiologiques obtenues avec le virus de la rougeole sont intrigantes mais non concluantes et limitées par les faiblesses méthodologiques. L'association la plus étroite a été observée avec la co-infection rougeole/oreillons. Un chercheur a émis l'hypothèse du rôle de la vaccination contre la rougeole chez les jeunes enfants. Le D^r Blanchard note que cette hypothèse n'a pas été solidement corroborée par des recherches.

En conclusion, indique le D^r Blanchard, le caractère incomplet et non concluant des données met en évidence la nécessité :

- d'élargir les bases de données épidémiologiques pour explorer les liens tant avec l'exposition virale qu'avec la vaccination contre la rougeole;
- de recourir à des technologies plus récentes pour examiner la présence de microbes dans les tissus;
- de constituer des équipes pluridisciplinaires pour faire des recherches sur la maladie.

Discussion

Deux points intéressants sont soulevés lors de la discussion. Tout d'abord, l'observation d'un taux d'incidence moins élevé chez les Premières nations, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur des réserves. Deuxièmement, l'existence d'une corrélation entre la variabilité observée d'une région à l'autre du Manitoba et la situation socio-économique, un statut socio-économique supérieur étant associé à un risque plus élevé. Cette corrélation, dont on ignore la signification, mérite d'être étudiée de plus près.

PANEL SUR LES MALADIES NEUROLOGIQUES ET NEUROPSYCHIATRIQUES

Les coronavirus et la sclérose en plaques

D^r Pierre Talbot, professeur et directeur, Centre de recherche en santé humaine, Institut Armand Frappier, Université du Québec, Laval et Pointe-Claire

En premier lieu, le D^r Talbot souligne la difficulté d'établir des liens définitifs entre des virus très répandus et des maladies rares, comme c'est le cas avec le coronavirus et la sclérose en plaques (SEP). Si certaines associations ont été observées entre les virus et plusieurs maladies neurologiques, affirme-t-il, de tels liens n'ont encore jamais été scientifiquement validés.

Le coronavirus est un virus des voies respiratoires responsable de 10 à 35 p. 100 des cas de rhume. Il a été démontré que dès l'âge de cinq ans, tous les individus sont séropositifs pour ce pathogène; par conséquent, il est difficile de prouver son rôle causal et les preuves épidémiologiques associant le coronavirus à la SEP sont non concluantes. Aujourd'hui, on considère que l'étiologie de la SEP est multifactorielle. Certaines études indiquent une prédisposition génétique à la SEP. Toutefois, le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'est que de 25 p. 100, ce qui évoque l'existence d'un agent environnemental exogène. Cette hypothèse est corroborée par l'existence de régions géographiques à haut risque, et notamment par un gradient nord-sud.

Le D^r Talbot présente de nombreuses données provenant tant de recherches chez l'animal que d'études de biologie moléculaire sur les tissus et les cultures de cellules nerveuses humaines, qui montrent de manière très concluante le rôle potentiel du coronavirus dans la SEP. D'après les recherches au niveau moléculaire, le mécanisme probable serait le mimétisme moléculaire. Pour des raisons génétiques, les lymphocytes T des patients atteints de SEP peuvent présenter une prédisposition à l'activation tant par le coronavirus que par les antigènes de la myéline. Il semblerait que les antigènes viraux à la périphérie activent les lymphocytes T, lesquels migrent jusqu'au SNC où ils réagissent avec l'antigène de la myéline, un mécanisme que l'on appelle le « hit and run ». Comme cela a été récemment démontré, ce phénomène peut être exacerbé par la persistance du virus dans le cerveau. Un tel mécanisme général permettrait d'expliquer l'association anecdotique d'un large éventail de pathogènes avec la SEP.

En conclusion, le D^r Talbot souligne la nécessité d'entreprendre des études séro-épidémiologiques à grande échelle afin d'établir, de manière prospective, un lien entre la réponse immunitaire à un large éventail de pathogènes et la SEP.

Discussion

Au cours de la discussion, on convient du fait que la santé publique, en association avec la médecine clinique et la biologie moléculaire, a un rôle important à jouer dans la surveillance de ce virus et d'autres organismes. On convient également du fait que la vaccination pourrait jouer un rôle clé dans la prévention des maladies chroniques, notamment l'immunisation contre des virus pour lesquels on n'a pas encore établi de relation causale avec des maladies aiguës graves.

PANEL SUR DIFFÉRENTES MALADIES CHRONIQUES

Infections et cancer

D^{re} Sherri O. Stuver, professeure adjointe d'épidémiologie du cancer, Harvard School of Public Health

La D^{re} Stuver fait un résumé complet des connaissances actuelles sur les infections oncogènes, en insistant sur celles qui ont été classées dans la catégorie des cancérigènes chez l'humain par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé. Elle expose les relations infection-malignité qui ont été établies, en fournissant les preuves à l'appui de ces relations.

D'après les estimations des chercheurs du CIRC, les tumeurs malignes liées à une infection contribueraient de manière significative à l'incidence totale du cancer, car elles représentent 14,8 p. 100 des cancers dans le monde et 6,8 p. 100 dans les pays en développement. La contribution des infections oncogènes au fardeau total des cancers, souligne le D^r Stuver, est plus prononcée dans les pays en développement. Toutefois, l'infection demeure un agent étiologique significatif dans les pays développés. À cet égard, il souligne l'importance des relations ci-après, qui indiquent le pourcentage de cas de cancer imputables à une infection particulière dans les pays industrialisés :

- papillomavirus humain et cancer du col (81 %);
- virus de l'hépatite B et cancer du foie (23 %);
- virus de l'hépatite C et cancer du foie (21 %);
- *Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac (35 %).

L'aspect primordial dans l'histoire naturelle des infections oncogènes est la capacité qu'ont les organismes visés d'établir des infections latentes ou persistantes. Bon nombre des virus oncogènes peuvent s'intégrer au génome de leur hôte; certains produisent également des protéines qui peuvent perturber les fonctions des gènes ou des protéines de l'hôte qui sont des facteurs de croissance ou des suppresseurs de tumeur importants, ou encore qui pourraient jouer un rôle dans la régulation du cycle cellulaire et dans

l'apoptose. En outre, l'inflammation persistante liée à l'infection entraîne des cycles continus de destruction cellulaire et de réplication, ce qui accroît la possibilité de la survenue de mutations, lesquelles transforment les cellules en cellules tumorales.

La D^{re} Stuver fait remarquer que les infections oncogènes sont généralement des infections courantes, l'oncogenèse étant un événement rare. Certains facteurs agissant sur la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection semblent jouer un rôle dans le risque de malignité. Ces facteurs sont notamment l'âge, la gravité et la voie de l'infection, la fonction immunitaire de l'hôte, la présence de co-infections et le sexe.

En conclusion, la D^{re} Stuver souligne l'importance de la prévention des infections oncogènes et de la lutte contre ces maladies en vue de réduire l'incidence du cancer, même dans des pays industrialisés comme le Canada et les États-Unis.

Discussion

Au cours de la discussion qui suit, on fait référence à l'efficacité des programmes de vaccination contre le VHB et on fait remarquer que la vaccination contre le VPH représenterait une percée majeure pour la santé publique. On souligne également que la mise au point de vaccins se heurte à des difficultés d'ordre technologique, en particulier pour les virus tels que le VHC et le VIH, qui échappent au dépistage grâce à leurs mutations fréquentes.

En conclusion, étant donné que leur fréquence est comparable à celle des cancers liés à des facteurs professionnels ou à la sédentarité, les infections oncogènes doivent continuer de faire l'objet de recherches. On évoque également l'efficacité des programmes de prévention, par exemple la protection de l'approvisionnement en sang dans le cas du VIH et du VHC, ainsi que de la vaccination contre le VHB. L'existence de cofacteurs intervenant dans la relation VPH/cancer du col (grossesse multiple, tabagisme, relations sexuelles précoces) milite en faveur de la poursuite des campagnes d'information du public.

Infections et arthrite

D^r Robert Inman, directeur, Département de rhumatologie, Hôpital de Toronto-Division de l'Ouest

La communication du D^r Inman porte sur la relation entre les infections Gram négatif et le développement de l'arthrite chronique. À partir des données épidémiologiques de plusieurs sources, il en est arrivé à la conclusion que l'arthrite induite par une infection

fait intervenir tant l'infection que la susceptibilité génétique de l'hôte. Dans ce modèle, l'infection par des bactéries Gram négatif telles que *Salmonella typhimurium* et *Chlamydia trachomatis* n'engendre une arthrite chronique qu'en présence d'allèles particuliers du complexe HLA.

Le complexe HLA joue un rôle dans l'interface entre l'infection et la réponse auto-immune. Il s'agit d'un site polymorphe dont certains allèles confèrent une susceptibilité génétique à l'arthrite. Une des hypothèses est que ces allèles produisent une réponse pathologique en reconnaissant un peptide pathogène incorrect, ce qui a pour conséquence d'activer une voie de réaction immunitaire différente.

Dans les cas où une arthrite chronique apparaît après une infection, la structure de l'articulation elle-même semble devenir une réserve d'antigènes microbiens et assurer ainsi la stimulation antigénique de la réponse auto-immune pendant une longue période. Des recherches sur *Chlamydia* ont mis en évidence la présence de lipopolysaccharides et de protéines d'origine bactérienne dans la synovie des articulations atteintes, même lorsque les cultures sont aseptiques. Cette observation a deux conséquences importantes sur le plan clinique. D'abord, elle fait intervenir une infection Gram négatif dans ce qui pourrait être diagnostiqué comme une arthrite idiopathique séronégative. Deuxièmement, elle explique pourquoi l'efficacité d'antibiotiques tels que la tétracycline dépend du moment où le produit est administré, car ces produits ne sont efficaces que dans les premiers stades de l'infection.

En conclusion, nous nous trouvons dans un état d'équilibre avec une grande diversité de micro-organismes, et la réponse auto-immune est déclenchée lorsque deux conditions sont remplies : susceptibilité de l'hôte et présence des pathogènes appropriés.

Le rôle de l'infection virale dans le diabète auto-immun

D^r Constantine Polychronakos, directeur, Endocrinologie et métabolisme, Hôpital de Montréal pour enfants

Le D^r Polychronakos commence par donner des arguments convaincants pour inciter à considérer le diabète comme un problème de santé publique majeur. Le diabète touche jusqu'à 5 p. cent de la population, est à l'origine de 8 000 décès par an et coûte annuellement 9 milliards de dollars au Canada. Le diabète auto-immun représente entre 5 et 10 p. cent de tous les diabètes, mais une part disproportionnée de troubles graves lui est imputable.

Le diabète auto-immun est une maladie multifactorielle comportant une importante composante génétique, comme le montrent les études sur les jumeaux et les grappes familiales de cas. L'hypothèse d'une contribution de facteurs environnementaux est fortement corroborée par une augmentation séculaire relativement récente de l'incidence

du diabète en Amérique du Nord et en Europe. Ainsi, en Finlande, l'incidence a presque doublé au cours des deux dernières générations.

Le D^r Polychronakos résume les études publiées sur les causes environnementales possibles, en concluant que les virus sont des éléments environnementaux qui contribuent de façon importante au diabète. Il cite ensuite plusieurs études représentatives qui fournissent des preuves séro-épidémiologiques convaincantes d'une association entre le diabète et les entérovirus, le virus qui intervient le plus probablement dans le diabète auto-immun étant *Coxsackie B*. Il semblerait que les virus déclenchent la destruction auto-immune des cellules pancréatiques bêta, par un mécanisme que l'on ne comprend pas encore. Dans certaines études, c'est le mimétisme moléculaire qui est mis en cause, tandis que dans d'autres, ce sont des superantigènes viraux qui seraient les agents étiologiques responsables, mais comme le rappelle le D^r Polychronakos, les données restent contradictoires.

En conclusion, si l'association entre la séropositivité et la présence de génome viral d'une part et le diabète d'autre part a été démontrée, cette association ne constitue pas une preuve concluante. Il reste à déterminer si elle reflète le rôle étiologique des entérovirus, ou simplement certaines caractéristiques des systèmes immuns des individus diabétiques qui les sensibilisent tant au diabète qu'aux entérovirus. Actuellement, si l'association entre le diabète et l'infection par les entérovirus semble être incontestable, aucune relation causale n'a encore été démontrée.

Discussion

Au cours de la discussion qui suit, une question est posée concernant les données sur les grappes de cas de diabète après les poussées infectieuses dues à *Coxsackie*. On répond que, compte tenu du délai requis avant d'observer un effet visible, il est impossible à l'heure actuelle de faire de telles associations. On estime qu'un vaccin contre *Coxsackie* serait intéressant, s'il se traduit véritablement par une réduction de l'incidence du diabète auto-immun.

RÉCAPITULATION

D^r Ian Gemmill

Le D^r Gemmill souligne le caractère unique du présent symposium et prédit que les responsables de la santé publique devront relever des défis importants pour élaborer des stratégies d'intervention face à de nouvelles situations, au fur et à mesure que seront établies les associations entre infection et maladie chronique.

Il remercie ensuite ceux dont les idées et les initiatives ont rendu possible cette réunion, en particulier les D^{rs} Shannon, Gully et Tepper du Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, pour avoir défini l'ordre du jour et Gerry Dafoe et Mary Ahearn, de l'Association canadienne de santé publique, pour l'organisation de l'événement. Il adresse également ses remerciements au comité de planification scientifique pour les efforts déployés par ses membres afin de rassembler un groupe impressionnant d'experts, qui nous ont fait part des données les plus récentes sur l'étiologie de ces maladies chroniques.

« QUE FAIRE MAINTENANT? »

D^r Paul Gully

Le D^r Gully commence son allocution en soulignant que le fait de réunir des personnes s'intéressant aux maladies transmissibles et d'autres qui travaillent sur les maladies chroniques est en soi inédit et pourrait constituer un modèle pour développer le dialogue entre différentes disciplines médicales. Faisant référence au triangle hôte-agent-environnement décrit par le D^r Schabas, il souligne l'importance de ne pas oublier que tous les points du triangle doivent être pris en considération.

Le D^r Gully se dit ensuite convaincu de la nécessité pour la santé publique de déterminer quelles maladies chroniques idiopathiques doivent être étudiées en priorité. Dans ce processus décisionnel, les questions telles que le fardeau de la maladie et son étiologie seront des points importants. Lorsque les facteurs de risque auront été plus clairement établis, les responsables de la santé publique devront intervenir pour demander aux chercheurs en laboratoire et aux épidémiologistes de trouver des réponses propres à améliorer la prévention et la lutte contre ces maladies infectieuses ayant un effet précipitant.

Dans les secteurs où il semble exister des réponses, le D^r Gully insiste sur la nécessité de faire porter les efforts sur la disponibilité des ressources. Il incite à la vigilance lorsqu'il semble que l'on ait trouvé une réponse, car les conséquences de ces réponses doivent être bien comprises. Il donne l'exemple concret de la vaccination et souligne qu'il faut examiner

attentivement les conséquences possibles de son utilisation généralisée avant de la mettre en oeuvre.

Le D^r Gully presse instamment les professionnels de la santé publique à se tenir au courant des dernières découvertes et exprime le vœu que les Instituts de recherche en santé du Canada contribuent à appuyer ce processus. Le rapport de cette conférence, estime-t-il, pourrait déboucher sur des recherches épidémiologiques qui seront utiles non seulement aux professionnels de la santé publique, mais également au débat sur les politiques en santé et en santé publique.

Enfin, le D^r Gully remercie les conférenciers, les participants et le comité organisateur, et particulièrement Mary Ahearn pour le dynamisme et l'efficacité dont elle a fait preuve pour organiser cette conférence.

Conférenciers

D^r James Blanchard

Épidémiologiste provincial, ministère de la Santé du Manitoba, 300, rue Carleton, local 4058, Winnipeg (Manitoba) R3B 3M9

Le D^r James Blanchard est épidémiologiste provincial au ministère de la Santé du Manitoba depuis 1992, et professeur adjoint au Département de microbiologie médicale de l'Université du Manitoba depuis 1992 et au Département de santé communautaire depuis 1998. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'Université du Manitoba en 1986 et son Ph.D. en épidémiologie à l'Université Johns Hopkins en 1997. Depuis cinq ans, il collabore à une étude sur l'épidémiologie et l'étiologie des entéropathies inflammatoires.

D^{re} Lee Ann Campbell

Directrice adjointe, Département de pathobiologie, University of Washington, F161E Health Sciences Building, PO Box 357238, Seattle, WA, 98195-7238

La D^{re} Lee Ann Campbell est professeure et directrice adjointe du Département de pathobiologie à l'Université de Washington à Seattle. Elle a obtenu un Ph.D. en microbiologie à l'Université d'État de Pennsylvanie en 1982. Elle a fait des études postdoctorales à l'Université de Rochester, où elle s'est intéressée à la réparation de l'ADN et à la mutagenèse de *Neisseria gonorrhoeae*. La D^{re} Campbell est reconnue comme l'un des pionniers dans l'étude de *Chlamydia pneumoniae*, ayant étudié cet organisme depuis ses débuts à l'Université de Washington en 1985, et a publié de nombreux articles dans ce domaine. L'année dernière, elle faisait partie de la délégation américaine à un symposium conjoint États-Unis–Russie sur la biologie fondamentale de la recherche cardiovasculaire et pulmonaire.

D^r François Coutlée

Microbiologiste, Centre hospitalier, Université de Montréal-Notre Dame, 1560, rue Sherbrooke E., Montréal (Québec) H2L 4M1

Le D^r François Coutlée est professeur adjoint au Département d'oncologie de la Faculté de médecine de l'Université McGill, et directeur adjoint de la recherche au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, où il est professeur agrégé au Département de microbiologie et d'immunologie. Il est spécialisé en médecine interne et en maladies infectieuses au Canada et détient une licence du Board of Examiners aux États-Unis. Il s'intéresse à la microbiologie des maladies infectieuses et a publié de nombreux articles dans ce domaine.

D^r I. William Fong

Directeur, Maladies infectieuses, Hôpital St. Michael's, 30, rue Bond, Toronto (Ontario) M5B 1W8

Le D^r I. William Fong est professeur de médecine à l'Université de Toronto et directeur de la Division des maladies infectieuses à l'Hôpital St. Michael's de Toronto. Il a obtenu son doctorat en médecine générale en 1969 et a poursuivi sa formation post-doctorale et sa spécialisation en maladies infectieuses à Seattle en 1976. Ses activités de recherche portent principalement sur la pathogenèse de la candidose vaginale, les complications liées au sida, la réponse neuroendocrine dans les infections à VIH et, plus récemment, la relation entre *Chlamydia pneumoniae* et l'athérosclérose.

D^r David Fredricks

Division of Infectious Diseases, Stanford University Medical Center & VA Palo Health Care System, S-156, Stanford, CA, 94305-5107

Le D^r David Fredricks est chercheur associé à la Division des maladies infectieuses de l'Université Stanford. Il a obtenu sa maîtrise en sciences de cette université en 1984 et son doctorat en médecine à l'Université Case Western Reserve en 1990. Il est spécialisé en médecine interne et en maladies infectieuses. Le D^r Fredricks étudie l'utilisation des séquences d'acides nucléiques pour déceler et caractériser les pathogènes microbiens, en particulier les microbes nouveaux ou non cultivés.

D^r Robert Inman

Directeur, Département de rhumatologie, Hôpital de Toronto—Division de l'Ouest, 399 rue Bathurst, Toronto (Ontario) M5T 2S8

Le D^r Robert Inman est professeur de médecine et d'immunologie à l'Université de Toronto et dirige le Centre d'excellence sur l'arthrite de l'Université de Toronto, au University Health Network. Le D^r Inman a fait ses études de premier cycle à l'Université Yale et a obtenu son doctorat en médecine à l'Université McMaster. Il a effectué sa résidence à l'Université Vanderbilt et s'est spécialisé en rhumatologie à l'Université Cornell.

D^r Kelly Kaita

Directeur, Unité de recherche sur les hépatites virales, Centre des sciences de la santé de Winnipeg, Université du Manitoba, 820, rue Sherbrooke, Winnipeg (Manitoba) R3A 1R9

Le D^r Kaita est diplômé en médecine interne de l'Université du Manitoba. Il s'est spécialisé dans les maladies du foie à l'Université du Manitoba et à l'Université Western Ontario. Il est ensuite entré au Département de médecine, dans le service de gastro-entérologie, de l'Université du Manitoba. Il est actuellement directeur de l'unité de

recherche sur les hépatites virales du Manitoba. Il participe à de nombreuses activités liées à la recherche dans ce domaine.

D^r David Patrick

Directeur, Services d'épidémiologie, B.C. Centre for Disease Control, 655, 12^e avenue O., local 2104, Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 4R4

Le D^r David Patrick est professeur adjoint de médecine et directeur des services d'épidémiologie des maladies transmissibles au Centre for Disease Control de l'Université de la Colombie-Britannique. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'Université d'Ottawa en 1986 et s'est spécialisé en médecine interne et en maladies infectieuses à l'Université d'Ottawa et à l'Université de la Colombie-Britannique. Il a obtenu une maîtrise en sciences de la santé à l'Université de la Colombie-Britannique en 1994. Entre 1991 et 1999, le D^r Patrick était directeur adjoint des services de lutte contre les MTS et le sida, au BC Centre for Disease Control.

D^r Constantin Polychronakos

Directeur, Endocrinologie et métabolisme, Hôpital de Montréal pour enfants, 2300, rue Tupper, local D371, Montréal (Québec) H3H 1P4

Le D^r Polychronakos est professeur au Département de pédiatrie et de génétique humaine de l'Université McGill et dirige le service d'endocrinologie de l'Hôpital de Montréal pour enfants, où il dirige également le Laboratoire de génétique endocrinienne. Il a obtenu un doctorat en médecine à l'Université Aristote en Grèce et s'est spécialisé en pédiatrie à l'Université Dalhousie, puis en endocrinologie pédiatrique à l'Université de Montréal. Il a suivi une formation en recherche endocrinienne au Laboratoire sur les hormones polypeptidiques de McGill. Son principal domaine de recherche est la génétique du diabète auto-immun.

D^r Paul Sandstrom

Directeur adjoint, Bureau du VIH/sida, des MTS et de la tuberculose, LLCM, santé Canada – *adresse détaillée non disponible*.

Le D^r Sandstrom est directeur adjoint du Bureau du VIH/sida, des MTS et de la tuberculose de Santé Canada depuis 1999. À ce titre, il est responsable de planifier, diriger et gérer les programmes de surveillance et de recherche en laboratoire dans le cadre de la Stratégie nationale sur le VIH/sida au Canada. Il a obtenu son doctorat du Département d'immunologie de l'Université du Manitoba, où il a effectué des recherches sur la régulation de la progression des tumeurs par le système immunitaire. Il a effectué des recherches postdoctorales en Caroline du Nord et a été chercheur-boursier invité de la HIV/AIDS and Retrovirology Branch des Centers for Disease Control and Prevention à Atlanta (Georgie), où il a fait partie de l'équipe de chercheurs de 1996 à 1999.

D^r Richard Schabas

Chef, Oncologie préventive, Action Cancer Ontario, 256, boul. Lytton, Toronto (Ontario) M5N 1R6

Le D^r Richard Schabas dirige la Division d'oncologie préventive d'Action Cancer Ontario (ACO). Ses responsabilités incluent la surveillance du cancer, la prévention du cancer, et la recherche sur le dépistage et l'oncologie préventive. Avant de faire partie d'ACO, le D^r Schabas a été médecin hygiéniste en chef de l'Ontario pendant dix ans.

D^{re} Sherri O. Stuver

Professeure adjointe en épidémiologie du cancer, Harvard School of Public Health, 677 Huntington Avenue, SPH3-826, Boston, MA, 02115

La D^{re} Sherri Stuver est professeure adjointe en épidémiologie du cancer au Département d'épidémiologie de la Faculté de santé publique de Harvard, où elle est membre du corps enseignant depuis 1994. Elle a obtenu un doctorat en épidémiologie en 1991 de la Faculté de santé publique de Harvard. Son principal domaine de recherche est l'étude des virus oncogènes et des affections malignes connexes. Elle est le chercheur principal d'une étude prospective de cohortes sur l'histoire naturelle du virus T-lymphotrope humain de type I et sur les infections par le virus de l'hépatite dans une population du Japon où ces infections sont endémiques.

D^r Pierre Talbot

Professeur et directeur du Centre de recherche en santé humaine, INRS-Institut Armand Frappier, Université de Québec, Pointe-Claire, 245 boul. Hymus (Québec) H9R 1G6

Le D^r Pierre Talbot est professeur au Laboratoire de neuroimmunologie et directeur du Centre de recherche en santé humaine de l'INRS-Institut Armand Frappier, à l'Université de Québec, dont il est membre du corps enseignant depuis 1984. Le D^r Talbot a obtenu un B.Sc. en biochimie à l'Université Laval en 1977 et un Ph.D. à l'Université de Colombie-Britannique en 1981. Il a effectué son stage postdoctoral au Département d'immunologie de la Scripps Clinic and Research Foundation (devenue depuis le Scripps Research Institute) à La Jolla (Californie).

D^r Andy Wielgosz

Chef, Service de cardiologie, Hôpital d'Ottawa, Campus général, local 4128, 501, chemin Smyth, Ottawa (Ontario) K1H 8L6

Le D^r Andy Wielgosz est cardiologue clinicien à l'Hôpital d'Ottawa–Campus général et est professeur à l'Université d'Ottawa. Il agit à titre d'expert-conseil auprès du Laboratoire de lutte contre la maladie de Santé Canada et collabore au Système canadien de surveillance des maladies cardiovasculaires. Il est également directeur du Centre collaborateur de l'OMS sur la surveillance internationale des maladies cardiovasculaires.