



La personnalisation: une approche ancrée dans les gènes de l'infectiologie

Prs PIERRE-YVES BOCHUD, LAURENT KAISER et THIERRY CALANDRA

Articles publiés sous la direction de

PIERRE-YVES BOCHUD

Service des maladies infectieuses
Département de médecine, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne

LAURENT KAISER

Laboratoire de virologie, Centre des maladies virales émergentes et Service des maladies infectieuses, HUG, Genève

THIERRY CALANDRA

Service des maladies infectieuses
Département de médecine, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne

L'infectiologue s'intéresse naturellement aux deux composants essentiels de l'infection, l'hôte et le pathogène, ainsi qu'aux facteurs environnementaux qui les relient. L'identification du microorganisme et de sa sensibilité aux antimicrobiens a longtemps été basée sur la culture. Le processus prend au mieux quelques jours, au pire plusieurs semaines (*Mycobacterium tuberculosis*). L'analyse génomique permet de raccourcir le laps de temps nécessaire à ces étapes. La PCR et le séquençage à haut débit (NGS: next generation sequencing) font désormais partie intégrante du laboratoire de microbiologie.

Le choix du traitement antimicrobien, surtout s'il est empirique, dépend de facteurs démographiques de l'hôte (âge, comorbidités), de son exposition éventuelle à des microbes particuliers (voyages, animaux, occupations) et de son état immunologique (vaccins, splénectomie et tout autre forme d'immunosuppression).

Depuis longtemps, on sait que la capacité de l'hôte à développer une réponse immunitaire dépend aussi de facteurs génétiques. Au IV^e siècle av. J.-C., Hippocrate a émis l'hypothèse que la phtisie soit une maladie héréditaire plutôt qu'infectieuse. Même si Koch a identifié depuis lors le bacille de la tuberculose, la composante héréditaire de la maladie a été démontrée dans les années 1970. Quelques années auparavant, on avait déjà observé une concordance entre les zones géographiques touchées par la malaria et la drépanocytose, maladie héréditaire qui confère un avantage de survie aux enfants infectés par *Plasmodium falciparum*. Selon certaines études, la mortalité infectieuse pourrait même revêtir

une part d'hérédité plus importante que la mortalité cardiovasculaire ou oncologique, en raison de la puissante pression de sélection que les microorganismes ont exercée sur l'humain au cours d'un long processus de coévolution.

L'analyse de génome de l'hôte a été rapidement intégrée à la recherche infectiologique.

En 1996, des chercheurs ont décrit une délétion de 32 paires de bases dans le gène codant pour le récepteur de chimiokine CC de type 5 (CCR5), un récepteur utilisé par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) pour infecter sa cellule cible; en limitant l'entrée du VIH dans les lymphocytes, la délétion CCR5Δ32 permet de ralentir, voire d'empêcher la progression vers le sida.

Le concept est à l'origine de plusieurs médicaments antirétroviraux. La délétion peut être acquise par greffe de cellules souches hématopoïétiques, et, chez un receveur séropositif, diminuer, voire abolir, la réplication virale. En 2018, les médias chinois ont annoncé qu'elle fut introduite par la méthode CRISPR (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats) dans les lignées germinales de deux embryons, afin de leur conférer une résistance indéfectible à l'infection par le VIH. L'absence de nécessité thérapeutique pour les embryons et le manque de prise en compte des risques et enjeux éthiques liés à une telle manipulation du génome ont soulevé l'indignation d'une grande partie du monde scientifique.

Au cours de la dernière décennie, des études génomiques (GWAS: genome-wide association study) ont associé de manière convaincante plusieurs variants à des infections bactériennes

**LA MORTALITÉ
INFECTIEUSE
POURRAIT REVÊTIR
UNE PART
D'HÉRÉDITÉ PLUS
IMPORTANTE QUE
LA MORTALITÉ
CARDIOVASCULAIRE**

(tuberculose, lèpre, méningococcémie), virales (infections au VIH, VHB, VHC, norovirus, virus de la dengue) ou parasitaires (malaria). Ces variants ont eu assez peu d'impact sur la prise en charge clinique, ces maladies étant pour la plupart déjà traitables ou peu sévères, en dehors des polymorphismes des interférons lambda (IFNL_{3/4}) avant l'arrivée des nouveaux antiviraux anti-VHC.

C'est en fait dans des situations bien particulières qu'une approche immunogénétique

pourrait commencer à influencer la prise en charge infectiologique. Le premier article de ce numéro de la *Revue Médicale Suisse* montre que l'identification de certains variants pourrait permettre d'anticiper et/ou de prévenir certaines infections sévères, à travers les exemples très différents de l'encéphalite herpétique de l'enfant (variants rares), ou l'aspergillose invasive chez les patients leucémiques devant recevoir une chimiothérapie intensive (polymorphismes fréquents).