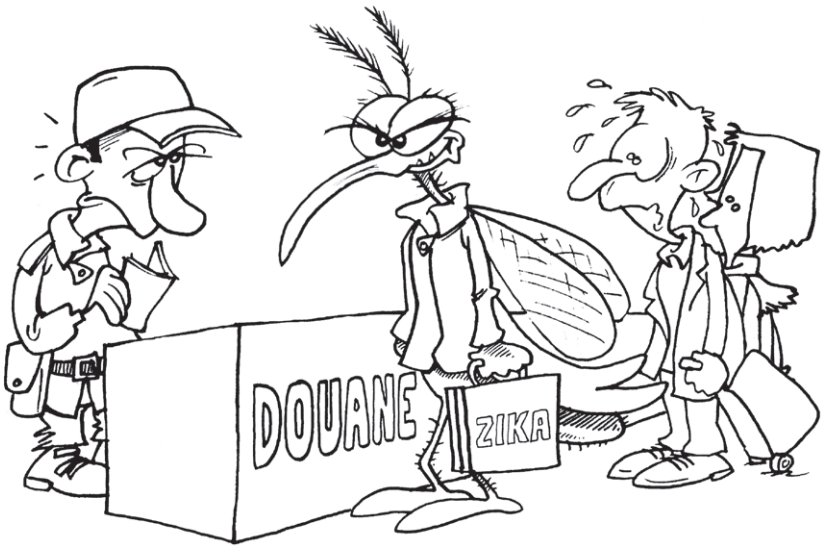


Jean-Philippe Braly

avec le Pr Yazdan Yazdanpanah

LES MALADIES ÉMERGENTES



CLED/12.

Préface d'Yves Lévy

**Zika, Ébola, chikungunya...
Comprendre ces infections
et les prévenir au Quotidien**

éditions
Quæ

LES MALADIES ÉMERGENTES

Zika, Ébola, chikungunya...

Comprendre ces infections et les prévenir au quotidien

Jean-Philippe Braly
Avec Yazdan Yazdanpanah

LES MALADIES ÉMERGENTES

**Zika, Ébola, chikungunya...
Comprendre ces infections
et les prévenir au Quotidien**

Éditions Quæ

Cette collection s'adresse à un large public, non spécialiste des sujets traités, mais curieux de comprendre l'actualité. Sous la direction d'un expert scientifique, chaque ouvrage est écrit par un journaliste dans un style vivant et très accessible, et couvre des questions de société variées, comme l'alimentation, la santé, l'environnement, les nouvelles technologies...

Une collection originale par son choix d'aborder ces problématiques sous l'angle de leur impact dans notre vie quotidienne.

© Éditions Quæ, 2016
ISBN : 978-2-7592-2521-7

Éditions Quæ
RD 10
78026 Versailles Cedex, France
www.quae.com

Le code de la propriété intellectuelle interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique, et est sanctionné pénalement. Toute reproduction, même partielle, du présent ouvrage est interdite sans autorisation du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20 rue des Grands-Augustins, Paris 6^e.

Dans la même collection

Le changement climatique

Ce qui va changer dans mon quotidien

Hélène Géli, avec Jean-François Soussana

2015, 168 pages

L'eau en péril ?

Une ressource à préserver au quotidien

Denis Lefèvre, avec Vazken Andréassian

2016, 168 pages

Des insectes au menu ?

Ce qui va changer dans mon alimentation au quotidien

Vincent Albouy, avec Jean-Michel Chardigny

2016, 184 pages

Des drones à tout faire ?

Ce qu'ils vont changer dans ma vie au quotidien

Isabelle Bellin, avec Sylvain Labbé

2016, 200 pages

Alzheimer, Parkinson, sclérose...

Les maladies neurodégénératives.

Prévenir, traiter, aider au quotidien

Corinne Soulay, avec Bernard Bioulac

2016, 208 pages

Sommaire

Remerciements	10
Préface	11
Une lame de fond	15
L'émergence : un concept invasif	21
Le principe de la Reine Rouge	21
De nouvelles maladies explosives	27
Des maladies qui conquièrent de nouvelles zones	34
D'anciennes maladies qui resurgissent	41
Une responsabilité partagée	49
La virulence ne fait pas tout	49
30 millions d'amis ?	55
Toujours plus nombreux, urbains... et mobiles	61
Quand la nature se rebelle	67
Des pratiques médicales à risque	74
Ce qui nous guette...	81
Le spectre d'une grippe espagnole des temps modernes	81
Des moustiques en coulisses	87
La France en proie à des bactéries invincibles	93
Des virus cancérigènes	100
Des avancées sur le front du sida	107

Quelles armes pour nous protéger ?	110
Surveillance renforcée... et réactivité !	110
Mieux diagnostiquer	117
Miser sur la prévention	122
L'espoir de nouveaux vaccins	127
Guérir du VIH : un rêve accessible ?	134
L'urgence de nouveaux traitements	140
Un futur infectieux mais ambitieux	147
Yazdan Yazdanpanah, de Chiraz à Bichat	154
Bibliographie	156

« Le microbe n'est rien. Le terrain est tout. »
Louis Pasteur

« La pénicilline guérit les humains ; le vin les rend heureux. »
Alexander Fleming

Remerciements

Nous remercions vivement tous les chercheurs qui ont accepté d'être interviewés, ainsi que Yazdan Yazdanpanah en tant que conseiller scientifique de ce livre.

André Cabié, chef du service des Maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire de Martinique, à Fort-de-France

Didier Che, épidémiologiste, responsable de l'unité « Biostatistiques, appui à la surveillance et aux émergences » dans le département des Maladies infectieuses de l'Institut national de veille sanitaire (InVS)

Bruno Coignard, médecin épidémiologiste, directeur adjoint du département des Maladies infectieuses de l'Institut national de veille sanitaire (InVS)

Arnaud Fontanet, directeur de l'unité « Épidémiologie des maladies émergentes » de l'Institut Pasteur et professeur au Conservatoire national des arts et métiers (Cnam)

Bruno Lina, professeur de virologie au centre hospitalier universitaire de Lyon, responsable d'une équipe de recherche Inserm au Centre international de recherche en infectiologie (Ciri) et directeur de deux centres nationaux de référence pour la grippe et les entérovirus

Yves Mouton, professeur émérite spécialiste des maladies infectieuses à Lille, ancien responsable du service des Maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire de Lille

Christian Rabaud, professeur au service des Maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire de Nancy et responsable du Centre de coordination de la lutte contre les infections associées aux soins de l'Est

Stéphan Zientara, virologiste, vétérinaire, directeur de l'unité mixte de recherche de Virologie commune à l'Anses, l'Inra et l'École nationale vétérinaire d'Alfort

Préface

Depuis toujours, les épidémies accompagnent et parfois déterminent l'histoire humaine. Dans ce passionnant ouvrage, Jean-Philippe Braly, assisté de Yazdan Yazdanpanah, revient sur cette coexistence fort peu pacifique entre la maladie et l'homme.

L'émergence ou la réémergence infectieuse concerne notre présent, mais aussi notre avenir. La question n'est pas de se demander si nous devons affronter de nouvelles épidémies, mais plutôt de savoir quand et où elles feront irruption. De la globalisation économique au changement climatique, de l'intensification des échanges humains à la folle course de vitesse entre traitements et agents infectieux, toutes les conditions sont réunies pour faire de l'épidémie notre inévitable quotidien. Sans attendre les prochaines épidémies, les résistances aux anti-infectieux représentent dès à présent un enjeu majeur non seulement économique mais aussi en termes de santé publique.

Le sida, qui compte parmi les émergences infectieuses majeures du siècle écoulé, a été une réelle surprise car son virus était totalement inconnu des chercheurs et médecins. Mais dans la grande majorité des flambées épidémiques, ce n'est pas le cas. Par exemple, les virus Ébola et Zika ont été identifiés voici respectivement 40 et 70 ans.

Or, quand la maladie frappe de nouveau en Afrique ou dans les Amériques, nous nous trouvons démunis : pas de traitement, pas de vaccin.

L'expérience montre que ces défis infectieux ne concernent pas seulement la santé, mais l'ensemble de la société, ses représentations, et engagent des enjeux géopolitiques et économiques. Le VIH, lui encore, a été un véritable paradigme de la maladie comme révélateur de comportements et comme accélérateur de changements. Avec lui, on a vu émerger des phénomènes de peur, de discrimination et de stigmatisation, mais aussi en contrepoint une nouvelle organisation des malades, une avancée de la démocratie sanitaire, un engagement du médecin-chercheur et du malade dans le débat de société, un effort de coordination internationale. La récente épidémie Ébola a fait naître les mêmes attitudes discriminatoires. Elle a aussi montré que le comportement de la société vis-à-vis des malades fait partie intégrante de la dynamique infectieuse. C'est pourquoi les sciences humaines et sociales ont leur mot à dire dans les nouvelles démarches transdisciplinaires visant à modéliser les épidémies, à côté des biologistes, des cliniciens et de toutes les disciplines qui concourent à dresser l'histoire naturelle des agents infectieux.

L'enjeu de la lutte contre les épidémies est aussi économique. Le développement des vaccins ou des antibiotiques demande un fort investissement, avec finalement des productions parfois limitées, comme l'a montré le H1N1 voici quelques années. Et pourtant, baisser la garde peut être fatal : l'accès rapide de tous au traitement reste la meilleure parade. En 2016, on peut voir l'Organisation mondiale pour la santé (OMS) tirer la sonnette d'alarme car il n'y a pas assez de vaccins face à l'épidémie de fièvre jaune en Angola et République démocratique du Congo.

La fièvre jaune n'est pourtant pas une maladie inconnue et le vaccin disponible est un des plus efficaces...

Sommes-nous prêts à répondre aux défis sanitaires de ce siècle ? Les États, les organisations régionales et internationales, les agences de santé, les organisations non gouvernementales et l'industrie pharmaceutique sont aujourd'hui interpellés par la répétition de ces crises et par leurs conséquences sur les équilibres sanitaires, sociaux, économiques et parfois politiques. Ce nouveau régime appelle de nouvelles réponses, à hauteur des défis à relever dans l'urgence des crises épidémiques.

En juin 2013, sous l'égide de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), la France a lancé un consortium appelé *Reacting : REsearch and ACTion targeting emerging infectious diseases*.

Reacting est une démarche multidisciplinaire rassemblant des équipes et laboratoires d'excellence, afin de préparer et coordonner la recherche pour faire face à une menace qui n'est pas encore arrivée et qui est donc, par nature, imprévisible. Reacting a été mobilisé avec succès en 2014 dans la coordination de la lutte contre Ébola, et l'est aujourd'hui contre le virus Zika.

Aux XIX^e et XX^e siècles, dans le sillage des révolutions initiées par Pasteur et Fleming, une vision naïve du progrès promettait la « fin de la maladie ». Nous sommes revenus de ces promesses d'abord enthousiasmantes, mais provoquant finalement des désillusions. Nous ne pouvons pas éradiquer les virus, les bactéries, les parasites, les prions. Nous pouvons en revanche améliorer la préparation de la recherche en période d'inter-crise, quand la maladie ne frappe pas encore, puis coordonner, financer et mettre en place avec efficacité des projets de recherche en période de crise épidémique. Les agents

pathologiques évoluent vite et frappent aléatoirement : il faut nous adapter à ce rythme et à cette incertitude.

Nous devons aujourd'hui apprendre à vivre au quotidien avec le risque d'émergence infectieuse : cela demande à l'humanité de l'intelligence, de la volonté et de la solidarité.

*Yves Lévy
PDG de l'Inserm
et président de l'Aviesan*

Une lame de fond

SRAS en 2003, chikungunya en 2005, grippe A/H1N1 en 2009, Ébola en 2014-2015, et maintenant Zika... C'est un fait, les flambées épidémiques se multiplient à l'échelle planétaire. Une lame de fond qui ne semble pas prête de s'arrêter. Depuis une vingtaine d'années, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recense en moyenne une nouvelle maladie infectieuse par an ! Dans le même temps, d'autres agents pathogènes se mettent à conquérir des zones où on ne les attendait absolument pas. Exemples emblématiques : le chikungunya avec des cas qui commencent à apparaître dans le Sud de la France, et le virus West Nile (virus du Nil occidental) aujourd'hui solidement installé... aux États-Unis. Enfin, pour couronner le tout, voici que des maladies anciennes refont surface comme la tuberculose, la dengue, ou bien encore la syphilis !

Mais comment expliquer l'émergence ou la « réémergence » de toutes ces maladies ? Certes, la virulence des agents infectieux et leur capacité à se transmettre d'homme à homme constituent des critères importants. Mais elles ne font pas tout. Car encore faut-il que le microbe trouve les conditions propices à sa dissémination. Des conditions qui dépendent très souvent des hommes eux-mêmes : toujours plus nombreux sur la planète, toujours plus urbains avec la multiplication des mégapoles... et de plus en plus mobiles grâce à l'essor du

transport aérien. À ce titre, le SRAS constitue un cas d'école, avec une dissémination planétaire qui a très clairement suivi les grandes voies internationales de transport aérien. En jeu également, les relations que nous entretenons avec le monde animal. En effet, nombre de maladies infectieuses émergentes sont véhiculées par des animaux : chimpanzés pour Ébola, oiseaux pour la grippe aviaire, civette pour le SRAS, etc. Dans ces conditions, nos méthodes d'élevage industrielles — caractérisées par une forte concentration d'animaux — semblent aggraver le risque, comme le suggèrent les flambées épidémiques récentes de grippe porcine A/H1N1 et de grippe aviaire A/H5N1.

L'impact des activités humaines sur l'environnement est également en ligne de mire. La déforestation a par exemple joué un rôle dans la récente flambée épidémique d'Ébola en Afrique, en provoquant la migration de chauves-souris réservoirs du virus. Mais c'est loin d'être le seul cas : maladie de Lyme liée aux intrusions de l'homme en forêt, fièvre d'Oropouche en Amazonie propagée par la culture intensive du cacao, fièvre de la vallée du Rift due à la construction de barrages... ou bien encore les maladies véhiculées par des moustiques qui devraient profiter du réchauffement généré par nos gaz à effet de serre. Par ailleurs, la désorganisation des systèmes de santé dans les pays pauvres est un facteur majeur d'émergence de maladies infectieuses ; tandis que, dans une moindre mesure, nos pratiques médicales de pays riches elles aussi peuvent contribuer à certaines émergences... Ainsi, la surconsommation d'antibiotiques a clairement engendré l'avènement de « super bactéries » dont certaines résistent à tous les antibiotiques aujourd'hui disponibles ! Ces infections dites « nosocomiales » ou « associées aux soins » constituent désormais un très

grave problème de santé publique, et sont devenues une priorité sanitaire dans de nombreux pays. En France, elle se traduit par un programme national de prévention. Mais force est de constater que de gros efforts restent à fournir pour mieux les prévenir, les diagnostiquer et les traiter. Rien que deux chiffres pour s'en convaincre : sur l'Hexagone, 158 000 personnes contractent chaque année une infection à bactérie multirésistante... et 12 500 en décèdent. Enfin, nos équipements de confort et notre goût pour la technologie font également émerger de nouvelles maladies. Exemple emblématique ? La légionellose favorisée par le développement des systèmes de climatisation.

L'émergence ou la réémergence de maladies infectieuses reste en tout cas une mécanique très multifactorielle dont on est encore loin d'avoir compris tous les rouages. Difficile donc de prédire ce qui nous guette dans les années à venir. Mais les experts sont inquiets. Scénario le plus redouté ? La recombinaison entre un virus grippal hautement pathogène comme le A/H5N1 avec un autre facilement transmissible d'homme à homme tel le A/H1N1 de 2009... De quoi potentiellement provoquer une grippe espagnole des temps modernes ! Autre source d'inquiétude : les fameux moustiques-tigres du genre *Aedes*, vecteurs de divers virus parmi lesquels Zika, chikungunya... ou bien encore la dengue qui a récemment atteint le stade épidémique en Nouvelle-Calédonie. En colonisant les quatre coins de la planète par bateaux ces dernières décennies, les *Aedes* ont préparé le terrain pour leurs petits amis viraux ! Un phénomène encore aggravé par le transport aérien. En effet, il ne faut plus maintenant que quelques heures pour qu'une personne infectée par Zika atterrisse à l'autre bout de la Terre... et se fasse piquer par un *Aedes*, pour qu'une épidémie se déclenche.

Dans cet ouvrage, nous nous limiterons au thème déjà très vaste des maladies émergentes d'origine infectieuse. Toutefois, n'oublions pas que nombre de pathologies en train d'émerger ne sont pas causées par un quelconque agent infectieux... mais par notre mode de vie ! En accroissant considérablement notre espérance de vie, les progrès de la médecine ont par exemple fait exploser les cas de pathologies liées au grand âge : Alzheimer, maladies cardiovasculaires, arthrose, etc. Les experts n'hésitent pas non plus à parler d'épidémie d'obésité liée à une alimentation déséquilibrée trop industrielle et au manque d'exercice physique caractérisant nos vies modernes trop sédentaires. Obésité qui, à son tour, fait grimper des pathologies qui lui sont liées : diabète, maladies cardiovasculaires, arthrose, etc. La pollution est quant à elle clairement impliquée dans l'émergence de l'asthme et de certaines affections respiratoires. Les Pékinois en savent quelque chose, eux qui certains jours ne voient même plus le soleil ! Quant aux allergies également en plein boom, elles pourraient bien être liées à nos environnements modernes ultra-aseptisés : n'ayant plus assez d'agents pathogènes à combattre, notre système immunitaire se retournerait contre des éléments non pathogènes. C'est la théorie « hygiéniste ». Et puis bien sûr, il y a les cas de cancers toujours plus nombreux, et dont l'OMS prédit une hausse de 70 % sur les deux prochaines décennies. Là encore, l'environnement dans lequel nous baignons au quotidien a sa part de responsabilité : alimentation, particules fines, amiante, rayonnements ionisants, tabac, alcool, mais aussi certains virus. Selon les études les plus récentes sur le sujet, près de 2 millions de nouveaux cas de cancers seraient ainsi directement liés à une infection, soit près de 16 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. Dans les pays en

développement, cette proportion atteint même 23 %... soit près d'un quart des cancers. Et dans les pays industrialisés comme la France, on en est déjà tout de même à 7 %... Pire encore, un décès par cancer sur cinq à travers le monde serait imputable à une infection. Mais au global, les études épidémiologiques arrivent à peu près toutes à la même conclusion : un tiers des cancers seraient évitables !

Dans ce contexte pour le moins alarmant, scientifiques, médecins et autorités sanitaires s'activent. Du côté de la recherche sur les maladies infectieuses émergentes, plusieurs vaccins sont en développement, par exemple contre Zika, le chikungunya, Ébola, la dengue, le paludisme, et même certains cancers dus à des virus. Mais, ironie du sort, alors que la vaccination a permis de réduire au silence de graves maladies infectieuses, de plus en plus de nos concitoyens la boudent... au risque de provoquer leur retour en force ! Pourtant, aujourd'hui comme hier, la vaccination reste toujours l'arme la plus efficace, et la moins onéreuse, contre nombre de maladies infectieuses. Côté traitements, la recherche se révèle extrêmement dynamique dans le domaine des antiviraux. Récemment mises sur le marché, de nouvelles molécules permettent par exemple désormais de guérir de l'hépatite C. De nombreux antigrippaux sont également en développement. Face au fléau des maladies nosocomiales, des équipes de recherche s'attèlent aussi à la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques, et mettent sur pied des stratégies de prévention. Mais pour les antibiotiques, force est de constater que la recherche est nettement plus poussive. Un vrai problème car de plus en plus de bactéries développent des résistances, certaines résistant même à tous les antibiotiques disponibles... ramenant les médecins à l'ère pré-antibiotique !

Pour les maladies émergentes infectieuses, le maître-mot est aussi la réactivité. Objectif : agir au plus vite dès qu'un foyer épidémique apparaît, comme ce fut par exemple le cas pour le SRAS en 2003 et plus récemment pour son cousin en pleine émergence, le MERS-coronavirus. Dans cette optique, les scientifiques mettent le paquet pour développer des outils de diagnostic et de dépistage beaucoup plus rapides, peu onéreux et plus facilement utilisables sur le terrain. Des avancées notamment permises par les progrès fulgurants des outils génétiques telles les fameuses « puces à ADN » miniaturisées. De nouvelles stratégies de prévention, de surveillance, d'alerte et de sensibilisation sont aussi développées dont certaines mettent à profit les nouvelles technologies : Internet, smartphones, algorithmes perfectionnés, modélisations mathématiques, etc. Enfin, de véritables plans d'urgence pandémique sont également prêts à être activés en cas de besoin avec des mesures extrêmement concrètes : constitution de stocks de médicaments, fermeture de lieux publics, réquisition de médecins, recyclage d'hôtels en structures de soins... Car on l'aura compris : il n'y a plus une minute à perdre !

1

L'ÉMERGENCE : UN CONCEPT INVASIF

LE PRINCIPE DE LA REINE ROUGE

« Ici, vois-tu, on est obligé de courir tant qu'on peut pour rester au même endroit », lançait la Reine Rouge dans le roman *De l'autre côté du miroir*, suite d'*Alice au pays des merveilles*. Une phrase célèbre qu'avait reprise le zoologue britannique Richard Dawkins pour imager la course sans fin dans laquelle hommes et microbes pathogènes sont engagés depuis des centaines de milliers d'années : le fameux « Principe de la Reine Rouge ». Car si le concept d'émergence est relativement récent dans l'histoire de la médecine, de nouvelles maladies émergent depuis la nuit des temps. Des émergences qui ont changé le cours de notre histoire en provoquant des bouleversements majeurs... Prêts pour un voyage dans l'histoire des épidémies ?

Nous voici en 429 avant notre ère. Une peste effrayante gagne la Grèce, alors engagée dans la guerre du Péloponnèse. À Athènes, c'est la panique. D'une virulence hors du

commun, le microbe en cause tue la moitié des habitants... un bilan effroyable. Parmi eux : le célèbre Périclès qui dirige alors la ville. Cette hécatombe jouera un rôle historique non négligeable. Avec un dénouement spectaculaire : la chute d'Athènes. En l'an 169, la peste frappe cette fois à la porte d'une autre grande capitale européenne : Rome¹. Et là encore, le pathogène impliqué ne fait pas dans la dentelle... Cette année-là, on ne recense pas moins de 2 000 morts par jour dans la capitale. Difficile d'y échapper même pour les plus hauts personnages de l'État : l'empereur Marc Aurèle lui-même y aurait succombé...

La terrible Peste noire

L'épidémie qui restera longtemps gravée dans nos mémoires de Français et d'Européens est sans conteste la grande épidémie de peste bubonique du Moyen Âge, la célèbre Peste noire. Voilà encore un exemple édifiant du lien intime entre l'émergence de maladies infectieuses et l'histoire des hommes. Le premier acte de ce drame se joue dans la ville portuaire de Caffa sur les bords de la mer Noire, en Crimée. En 1346, alors tenue par les Génois, Caffa est attaquée par des Mongols qui en font le siège. Toutefois, la pression de ce siège se relâche quelque peu car les Mongols sont eux-mêmes attaqués par une peste probablement originaire d'Asie. Une épidémie qui va rapidement gagner le camp génois, favorisée par une pratique pour le moins barbare... En effet, les Mongols catapultent leurs cadavres pestiférés par-dessus les remparts de la ville assiégée ! Au final, faute de combattants de part et d'autre, le siège est levé et une trêve est

¹ Gilliam, 1961.

La peste... ou des pestes ?

Toutes les « pestes » référencées dans l'histoire en étaient-elles bien ? Rien n'est moins sûr. Car le terme a longtemps été utilisé pour qualifier de manière générale une maladie grave et épidémique que ce soit dans l'Antiquité, au Moyen Âge et même encore à la Renaissance. En anglais, on utilise aussi le terme peste (*plague*) pour parler d'un fléau... Au fil du temps, le terme est en effet progressivement utilisé pour désigner toute maladie provoquant un grand nombre de victimes, en même temps et en un même lieu. De l'avis de nombreux experts, la peste qui frappa Athènes en 429 avant Jésus-Christ pourrait en fait bien être le typhus ou un virus type Ébola. Plusieurs spécialistes se demandent même si la grande Peste noire a bien été provoquée par l'agent de la peste bubonique qu'on connaît aujourd'hui... Par analogie, d'autres maladies à forte morbidité pour des espèces animales sont également nommées « pestes », comme la peste aviaire, celle du canard ou du porc. La plupart n'ont rien à voir avec la peste humaine.

signée. Mais les Génois vont ramener dans leurs bagages un des pires fléaux qu'ait connu l'Europe...

Voilà comment la Peste noire débarque en 1347 dans le port sicilien de Messine. Puis, c'est au tour de l'Italie, de la France, de l'Espagne, du Sud de l'Angleterre, des Balkans... Favorisée par l'essor du commerce et une récente hausse de la population, cette épidémie d'une ampleur inégalée se propage alors à travers le « Vieux » Continent — qui ne l'est pas encore — à la vitesse de l'éclair. Et les témoignages de l'époque font état de symptômes épouvantables : les malades se couvrent de furoncles, crachent du sang, entrent dans des délires et peuvent succomber en seulement quelques jours. En cause, une bactérie qui infecte les puces des rats et qui elle non plus ne fait pas dans la dentelle. Suivant sa forme, elle tue entre 70 et 100 % des personnes qu'elle infecte ! Les patients sont mis en quarantaine, des hôpitaux sont construits en

dehors des villes, les maisons où un cas est déclaré sont surveillées par des gardes pour empêcher leurs habitants d'en sortir... Et le célèbre proverbe latin « Fuir vite, loin, longtemps » refait surface. Las, la Peste noire ravage tout sur son passage et laisse l'Europe en ruines.

En à peine cinq ans, elle tuera à elle seule près de 25 millions de personnes², soit environ un tiers de la population européenne de l'époque ! Bilan : en 1400, le continent est deux fois moins peuplé qu'un siècle auparavant. Quant à la population de l'Hexagone, elle chute de 17 millions à 10 millions entre 1340 et 1440, soit une baisse de 41 %. Au final, il faudra deux siècles pour que les pays concernés retrouvent leur niveau de population antérieur. Cette terrible peste pointera ensuite le bout de son nez trois à quatre fois par siècle, et ne daignera vraiment disparaître qu'à la fin du XIX^e siècle.

La grippe espagnole ravage l'Europe

Mais le Vieux Continent n'était pas au bout de ses peines... Retour en avril 1918. Dans quelques mois, l'armistice va enfin mettre un terme à la première guerre mondiale et ses millions de morts. Or voilà qu'un virus grippal frappe à la porte de l'Europe, plus précisément à Bordeaux après l'arrivée de troupes américaines. En mars en effet, une grippe mortelle d'une extrême virulence avait fait son apparition dans une base militaire du Kansas avant de se propager sur tout le continent américain. En empruntant le chemin de nos libérateurs, cette grippe s'étend rapidement vers le front avec de premiers cas recensés dans les tranchées dès la mi-avril, mais aussi vers le sud où elle va s'attaquer à l'ensemble de l'Espagne...

² Halioua, 2004.

d'où son nom de « grippe espagnole ». Ainsi va démarrer la pire pandémie grippale qu'ait connue l'humanité. Fin mai 1918, certaines sources rapportent que 30 % de la population madrilène seraient touchés, le roi Alphonse XIII n'échappant pas à la règle. Horriblement contagieuse, la maladie lance un deuxième assaut en mai à partir du port de Brest. Après un pic épidémique en juillet, elle semble se calmer en août, mais reprend de plus belle en septembre 1918. Fin octobre, elle touche toute l'Europe avec une intensité maximale, s'atténue un peu, avant un nouveau pic en février-mars 1919. Enfin, retombe à un faible niveau d'activité à l'hiver 1919-1920, elle disparaît... laissant derrière elle un bilan effrayant.

En effet, cette grippe espagnole aurait touché un humain sur deux dans le monde, et tué 20 à 50 millions de personnes ! Et contrairement à la grippe saisonnière classique, surtout dangereuse pour les jeunes enfants et les personnes âgées, la plupart des victimes étaient ici âgées de 20 à 40 ans. On sait aujourd'hui que la souche responsable de cette terrible grippe espagnole était une A/H1N1 comme en 2009. Une découverte qui fait froid dans le dos... Pour identifier cette souche, plusieurs stratégies avaient été tentées. Une équipe scandinave est par exemple allée déterrer des cadavres de l'époque conservés à tout jamais en Alaska, dans le permafrost, ces sols toujours gelés... sans succès. C'est finalement une équipe américaine qui y est parvenue en analysant l'ADN prélevé sur des poumons de soldats américains morts durant la première guerre mondiale. Comment ont-ils pu y avoir accès plusieurs dizaines d'années après le conflit ? Tout simplement car, selon une règle peu connue, l'US Army conserve systématiquement, pour identifier des microbes entre autres, des pièces anatomiques de ses soldats morts au combat depuis le XIX^e siècle !

Depuis nos origines : une très longue série d'émergences !

Il y a quelques millions d'années, nos lointains ancêtres quittaient les forêts africaines propageant avec eux virus, poux, vers et autres parasites. Puis les activités de chasse, de pêche et de cueillette ont dû faire émerger de nouvelles maladies par piqûres d'insectes ou consommation de viande avariée. La domestication de certains loups a elle introduit la rougeole dans l'espèce humaine, dérivé de la maladie canine de Carré. Il y a près de 10 000 ans, l'avènement de l'agriculture a encore fait monter la menace infectieuse d'un cran. En effet, le défrichage des terres pour cultiver expose les hommes de l'époque à de nouveaux parasites tel le typhus des broussailles provoquant une fièvre mortelle, tandis que l'irrigation est source de maladies comme la bilharziose portée par certains vers. L'élevage, lui, fait apparaître la tuberculose, via la consommation de lait infecté par le bacille de Koch. Enfin, la création de villes avec leurs échanges commerciaux constituera la cerise sur le gâteau en augmentant la densité humaine, et en mettant les habitants au contact de rongeurs et autres moineaux porteurs de maladies aussi dangereuses que la rage, la peste ou bien encore le typhus. De plus, dans les grandes villes, le stockage de l'eau attire et permet la reproduction des moustiques et des pathogènes qu'ils véhiculent tels les arbovirus dont Zika est aujourd'hui un digne représentant. Enfin, en marge des maladies épidémiques, d'autres deviennent endémiques comme la varicelle, les oreillons, la rougeole...

On l'aura compris, l'humanité est loin d'en avoir fini avec les maladies infectieuses. Pourtant de nombreux spécialistes tablaient sur le début de leur éradication avant la fin du xx^e siècle ! Mais les années 1980 ont anéanti ces espoirs avec l'arrivée du VIH. Aujourd'hui encore, au moins 15 millions de personnes mourraient chaque année d'une maladie provoquée par un microbe. Depuis l'avènement du VIH en 1983, les experts ont donc commencé à parler de maladies « émergentes », un concept assez large qui regroupe des maladies infectieuses en pleine expansion mais qui peuvent être de différentes natures :

des pathologies totalement nouvelles bien sûr, mais aussi des maladies qui s'étendent à de nouvelles zones, ou bien encore des maladies anciennes qui ressurent...

DE NOUVELLES MALADIES EXPLOSIVES

À la fin des années 1960, William H. Stewart, alors médecin en chef américain, déclarait triomphalement au Congrès : « Il est temps de refermer le livre des maladies infectieuses. La guerre contre les microbes est terminée ! » Une phrase qui l'aura rendu célèbre et qui restera longtemps dans les annales ! En effet, peu de temps après, démarrait la pire pandémie qu'ait connue l'humanité depuis la Peste noire du Moyen Âge... Cette nouvelle maladie infectieuse émergente qui va se répandre sur la planète comme une traînée de poudre, c'est bien sûr le sida.



Sida : de la marginalité à l'épidémie mondiale

Cette dernière restera sans nul doute dans l'histoire comme l'exemple emblématique d'une maladie totalement nouvelle prenant de cours la communauté scientifique et médicale. De grands infectiologues français comme Yves Mouton se souviennent d'ailleurs que le sujet fut un peu pris à la légère au départ. Certains infectiologues parlaient ainsi d'un problème extrêmement limité à des populations marginales. Après un article initial dans une revue scientifique médicale, la première intervention sur le sujet à une conférence internationale n'attira d'ailleurs pas grand monde. Et dans les services de maladies infectieuses, on laissa donc souvent aux jeunes médecins le soin de s'occuper de cette maladie « anecdotique ».

L'urgence de la situation ne semblait pas non plus sauter aux yeux des politiques. Un exemple ? Au début de l'épidémie, le Centre des maladies infectieuses d'Atlanta avait lancé une grande campagne en faveur du préservatif... Campagne que de nombreux sénateurs avaient

Épidémie, pandémie, endémie : quelle différence ?

L'épidémie caractérise l'apparition d'un nombre anormalement élevé de cas d'une maladie dans le temps et dans l'espace ; en France, les maladies épidémiques les plus fréquentes sont la grippe saisonnière, la varicelle et la gastro-entérite avec un seuil épidémique fixé, pour chaque maladie, en nombre de cas pour 1 000 habitants. L'épidémie est qualifiée de pandémie quand elle survient sur une zone géographique très étendue tel un continent, voire la planète entière comme ce fut le cas pour la grippe A/H1N1 en 2009. Enfin, l'endémie correspond à la persistance de cas d'une maladie dans un « lieu » donné – une population ou une région délimitée – pendant une longue période : c'est par exemple le cas du paludisme dans de nombreux pays.

jugée scandaleuse au point de menacer de couper les fonds au Centre ! Il aura aussi fallu des procès pour obtenir des tests diagnostics et que les décideurs prennent vraiment le problème à bras-le-corps, sentant qu'on pourrait par la suite leur reprocher une inaction. Dans les hôpitaux, le VIH permit aussi de créer une prise en charge réellement pluridisciplinaire alliant médecins, infirmières, psychologues, sociologues, etc. Un véritable décloisonnement et une démarche d'innovation thérapeutique qui se sont vite répandus dans tous les hôpitaux... quand on s'est rendu compte que les services les plus « conservateurs » avaient de moins bons résultats en termes de survie des patients.

Mais au fait, d'où venait ce virus ? Le VIH proviendrait de singes africains dont une trentaine d'espèces peuvent être infectées par des virus très proches sans aucun symptôme. On pense que plusieurs transmissions à l'homme ont pu s'opérer par contact avec ces animaux *via* la chasse. C'est ainsi qu'aurait émergé la forme humaine de la maladie. Après avoir franchi cette barrière d'espèce, le VIH a dû circuler dans une population africaine isolée sans qu'on y prête attention... Rapports sexuels, transfusion sanguine, passage de la mère au fœtus durant la grossesse, à l'enfant *via* l'allaitement... ses multiples voies de transmission ont ensuite joué en sa faveur. Surtout à une époque marquée par l'expansion des transports internationaux, de l'usage de drogues injectables, et des rapports sexuels sans préservatif notamment dans la communauté homosexuelle. D'ailleurs, au départ, on n'était même pas sûr que la maladie fût causée par un virus ; certains pensaient par exemple qu'elle était peut-être due à des drogues récréatives. L'identification du VIH en 1983 fut donc une première grande victoire. On savait enfin contre qui se battre ! Puis le développement d'un

test diagnostic fut également une étape importante pour prendre en charge les malades au plus vite. Et enfin, la troisième grande victoire fut bien entendu la mise au point de trithérapies efficaces, et même capables de transformer cette maladie ultra-virulente en pathologie chronique pour des dizaines d'années. L'avènement de ces trithérapies antivirales fut d'ailleurs une véritable catastrophe financière pour certains malades qui — ne croyant plus avoir que quelques années à vivre — avaient racheté leur fonds de pension pour vivre plus confortablement... et se sont ensuite retrouvés en manque d'argent ! Mais l'arrivée des combinaisons d'antiviraux aura aussi été

Quand la peur devient contagieuse

Dans les années 1980, l'épidémie de VIH/sida a provoqué de véritables comportements de panique. On a du mal à l'imaginer aujourd'hui, mais à l'époque, certains infectiologues ont vu de leurs yeux des cas de malades enfermés dans leur abri de jardin à qui leur femme apportait à manger au bout d'un balai... Autre anecdote saisissante à Atlanta : alors que la ville accueillait justement un congrès sur les maladies transmissibles, des policiers ont carrément abandonné leur voiture toute sirène hurlante après que la personne qu'ils conduisaient au poste les a mordus en leur hurlant qu'ils allaient mourir car il avait le sida ! Bref, il était urgent de rassurer les malades et leurs familles par des preuves concrètes. Ainsi, en France, certains services de maladies infectieuses décidèrent par exemple de mélanger la vaisselle des malades et du personnel soignant. De fortes réactions de peur ont également été observées lors de l'épidémie de SRAS en 2003. Mis à l'isolement, certains malades ont refusé les soins, tenté de s'enfuir ou menacé de contaminer tout le service... Des réactions qui peuvent se comprendre pour ces malades ne pouvant avoir aucun contact (si ce n'est avec un personnel soignant botté, ganté et cagoulé), qui doivent déféquer dans des couches inventées pour les astronautes qui se solidifient toutes seules après utilisation... et qui voient l'épidémie faire des ravages à la télé.

marquée par des pénuries de certains composants dans les débuts (inhibiteurs de protéase). Des situations qui furent extrêmement dures à vivre pour les patients, et pour les soignants obligés de dresser des listes d'attente... et parfois même de pratiquer des tirages au sort quand les listes devenaient trop longues ! La situation a donc bien changé... même si le VIH n'a toujours pas de vaccin.

SRAS : première maladie émergente du XXI^e siècle

Mais depuis le VIH, plusieurs autres maladies totalement nouvelles ont émergé à l'échelle planétaire. La plus emblématique est sans nul doute le syndrome respiratoire aigu sévère. Plus connu sous l'acronyme « SRAS », il fait trembler toute la planète en 2003. Apparue quelques mois plus tôt au sud de la Chine, il se propage en six mois sur tous les continents, touche 8 000 personnes, en tue 10 %... puis s'éteint ! Les symptômes de cette pneumopathie peuvent s'avérer fulgurants : d'abord une toux, des douleurs, de la fièvre, puis au bout d'une semaine, une difficulté à respirer qui peut s'aggraver jusqu'à provoquer le décès du patient. L'Organisation mondiale pour la santé (OMS) considère que son taux de létalité global est de 15 %... et peut même dépasser 50 % chez les personnes de plus de 65 ans³.

En menant l'enquête, les experts découvrent que la pandémie est partie de l'hôtel Métropole de Hong Kong où un médecin chinois atteint du SRAS avait pris une chambre. Venu pour un mariage, il n'y séjournera qu'une seule nuit. Cela suffira pour qu'il contamine des dizaines de clients de l'hôtel et provoque une véritable panique. Car certains de ces clients contaminés prennent ensuite

3 OMS, 2003a.

l'avion... Ainsi en 48 heures, ce virus jusqu'ici cantonné à la Chine se retrouve dans six pays différents ! Bref, la pandémie est déjà en marche. Le 12 mars 2003, l'OMS déclare l'état d'urgence mondiale. Mais au départ, côté chinois, on a un peu assisté au même déni observé des années auparavant pour le VIH. Alors que l'épidémie commençait dans l'Empire du Milieu, les autorités parlaient d'une mauvaise grippe. Même message à l'attention des experts internationaux lors d'une réunion sur la grippe à Pékin...

Ce retard à l'allumage chinois n'empêche pas la mise en place rapide d'une véritable coopération scientifique à l'échelle mondiale. Résultat : en seulement quelques semaines, le coupable est démasqué et formellement identifié. Baptisé SARS-CoV (pour SRAS en anglais et coronavirus), ce virus alors inconnu présente un matériel génétique enserré dans une solide membrane en forme de couronne, d'où le terme de « coronavirus » pour décrire les virus de cette famille. Rien à voir donc avec une bière mexicaine bien connue, même si les experts en ont peut-être bu quelques verres pour calmer leurs sueurs froides... Car outre sa dangerosité, ce coronavirus se transmet d'homme à homme avec une facilité déconcertante : de simples postillons émis par une quinte de toux, un éternuement, voire simplement en parlant, et le tour est joué ! On estime qu'un malade contaminé par le SARS-CoV peut contaminer tous les gens présents dans la pièce où il se trouve. Le virus peut même survivre quelques heures et se retrouver dans tout un bâtiment *via* le système d'aération ! D'où ces images de foules affublées de masques qui ont fait le tour du monde. En Chine, on a aussi vu apparaître des pancartes promettant une amende de quelques dizaines d'euros pour toute personne prise en flagrant délit de crachat dans la rue !

On déterminera également la source animale très probable de cette infection : des civettes, de petits mammifères de la taille d'un chat vendus sur les marchés alimentaires asiatiques. Coopération internationale, mesures de prévention, surveillance active grâce au réseau mondial de laboratoires coordonnés par l'OMS, isolement des malades, mises en quarantaine... Au final, tous ces facteurs combinés sont parvenus à venir à bout de cette épidémie de SRAS qui aura tout de même touché 35 pays à travers le monde !

En 2012, un tout nouveau virus respiratoire cousin du SRAS faisait aussi son apparition, mais en Arabie Saoudite cette fois. Baptisé MERS-CoV pour coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (en français), ce

La bactérie du légionnaire

Parmi les nouvelles maladies ayant récemment émergé figure aussi la légionellose. Elle tire son nom d'un événement survenu en 1976 dans un hôtel de Philadelphie qui accueillait un congrès d'anciens combattants de la légion américaine. Brusquement, 182 d'entre eux déclenchent une pneumopathie aigüe dont 29 meurent. On pense d'abord à une intoxication alimentaire, mais le coupable est rapidement identifié... Il s'agit d'une bactérie, baptisée plus tard *Legionella pneumophila*, qui affectionne particulièrement les eaux tièdes (de 30 à 60 °C) et qui s'est propagée par le système de climatisation de leur hôtel. Tours de refroidissement, climatiseurs, bains à jet ou à remous (jacuzzi), canalisations d'eau chaude... autant de systèmes modernes d'alimentation en eau qui expliquent aujourd'hui son essor. On estime entre 8 000 et 18 000 le nombre de cas annuels de légionellose aux États-Unis. En France, jusqu'à 1 500 cas sont recensés par an. À ce jour, l'épidémie de l'hiver 2003 dans le Pas-de-Calais reste la plus importante observée tant en nombre de cas constatés (près de 90 dont 17 morts) que pour l'étendue du territoire concerné : des personnes ont été contaminées à une dizaine de kilomètres du foyer identifié de propagation, une tour aéro-réfrigérante située dans la ville d'Harnes.

virus apparemment transmis par le dromadaire provoque également fièvre et toux... et peut entraîner la mort dans environ 30 % des cas. Le virus est alors détecté dans plusieurs pays du Moyen-Orient. Depuis, 1 219 cas ont été diagnostiqués, provoquant 449 morts. Quelques-uns ont été détectés en Europe, dont deux en France en 2013. Le 20 mai 2015, un cas provenant du Moyen-Orient a été identifié en Corée du Sud, contaminant indirectement 154 personnes, dont 19 mortellement. À l'heure actuelle, aucun traitement spécifique ou vaccin n'est disponible contre ce virus. L'enjeu est donc déjà de contenir l'épidémie, puis de poursuivre les efforts de recherche pour mettre au point un vaccin et un traitement. Enfin, dans la liste des nouveaux pathogènes émergents, on peut aussi citer le virus Nipah identifié pour la première fois en 1998 au cours d'une flambée épidémique à Kampung Sungai Nipah, en Malaisie. L'hôte intermédiaire était alors le porc mais lors de flambées postérieures, il n'y avait pas d'hôte intermédiaire. En 2004, au Bangladesh, des personnes ont été infectées par ce virus Nipah après avoir consommé du jus frais de palmier-dattier qui avait été contaminé par des chauves-souris frugivores. Une transmission interhumaine a également été signalée, notamment dans un hôpital en Inde. Ici, les symptômes peuvent tourner au syndrome respiratoire aigu, voire à l'encéphalite mortelle.

DES MALADIES QUI CONQUIÈRENT DE NOUVELLES ZONES

Le concept de maladies émergentes englobe aussi les maladies qui apparaissent là où on ne les attendait pas, autrement dit en dehors de leur zone d'influence habituelle. Exemple emblématique ? Le chikungunya.

Initialement isolé en Tanzanie en 1952, voilà un virus qui jusqu'ici se cantonnait principalement en Afrique et en Asie du Sud. Mais en 2005, il fait un *come-back* remarqué : voilà que se déclare une importante épidémie de chikungunya dans les îles de l'océan Indien. Parmi elles, l'île de la Réunion. Au total, environ 270 000 personnes auraient été infectées, pour une population totale de 750 000 habitants, soit près d'un tiers de la population réunionnaise touchée. Le tout avec deux grands dégâts collatéraux : une baisse de près de 30 % de la fréquentation touristique sur l'année et des dizaines de milliers d'arrêts de travail. Après un délai d'incubation de deux à dix jours, l'infection à virus chikungunya peut en effet entraîner toute une kyrielle de symptômes invalidants pendant environ cinq jours. Bien sûr, il y a ces intenses douleurs articulaires qui plient les patients en deux : en Afrique australe, en langue makondée, chikungunya signifie littéralement « qui marche courbé en avant ». Mais les malades peuvent aussi souffrir de maux de tête, de fièvre, d'importantes douleurs musculaires, d'éruption cutanée, d'inflammation des ganglions, de conjonctivite, etc. Certains patients sont carrément cloués au lit, on retrouve des personnes âgées gisant à terre, etc.

Le tour du monde du chikungunya

Cette épidémie de chikungunya a aussi généré des formes chroniques qui peuvent durer plusieurs mois voire des années, nécessitant une prise en charge prolongée avec des antidouleurs, des anti-inflammatoires et de la kinésithérapie. Les douleurs articulaires chroniques concerneraient tout de même 10 % des patients, trois à cinq ans après l'infection ! Pire, alors que ces formes compliquées de chikungunya étaient jusqu'ici extrême-

ment rares, cette épidémie de 2005 à la Réunion a aussi révélé l'existence de formes neurologiques graves — méningo-encéphalites et atteintes des nerfs périphériques — notamment chez des personnes âgées ou au système immunitaire affaibli et chez des nouveau-nés infectés *in utero* par leurs mères malades. Mais pour de nombreux métropolitains, la maladie paraît encore lointaine et exotique. La réalité va toutefois vite les rattraper... En septembre 2007, probablement introduit par un voyageur en provenance d'Inde, le chikungunya fait cette fois son apparition en Europe, touchant près de 300 personnes dans la région de Ravenne au nord-est de l'Italie. Et en 2010, alors que 20 nouveaux cas frappent l'île, deux premiers malades autochtones sont recensés au sud de la France dans le Var. Fin du périple ? Pas du tout. Fin 2013, le chikungunya se propage aux Antilles, avant d'atteindre le continent américain en 2014. Toujours en 2014, la France confirme quatre cas d'infection contractés localement, à Montpellier. En avril 2015, près de 1,4 million de cas suspects sont enregistrés dans les Caraïbes, des pays d'Amérique latine et aux États-Unis, et plus de 190 décès imputés à la maladie. Le Canada et le Mexique ont aussi relevé des cas importés... En moins de dix ans, le chikungunya s'est offert son tour du monde !

Quand les moustiques-tigres prennent le bateau

Comment expliquer cette expansion planétaire ? La réponse est à chercher du côté de l'insecte qui lui sert de moyen de transport aérien : les femelles moustiques du genre *Aedes*. D'aspect rayé noir et blanc, ce sont les fameux moustiques-tigres. Asie, Afrique, océan Indien, Europe, Antilles, Amérique : en colonisant toutes ces zones, ils ont préparé le terrain pour leur comparse chikungunya. Que

quelqu'un y pointe le bout de son nez avec ce virus dans le sang et les *Aedes* présents sur place n'ont plus qu'à le piquer pour le disséminer ! Mais comment ont-ils donc pu se retrouver aux quatre coins du monde ? Prenons le cas d'*Aedes albopictus*, l'espèce de moustique-tigre qui a gagné l'Europe. Il a principalement pris le bateau ! Ou plus précisément de grands cargos qui transportaient des

Fièvre de Lassa : une maladie mortelle qui s'étend

En janvier 1969 au Nigéria, une infirmière religieuse décéda dans l'hôpital où elle travaillait à Lassa. Mais avant de rendre l'âme, elle contamina deux autres soignantes dont l'une mourut également... Plus tard, une épidémie éclatait dans l'hôpital. Une enquête rétrospective montra que 17 des 25 personnes touchées avaient probablement été contaminées dans la salle où la première malade avait été hospitalisée. Baptisée fièvre de Lassa, l'infection est due à un virus qui peut provoquer une forte fièvre, des douleurs, puis des hémorragies foudroyantes. Chez les patients qui survivent à l'infection, la fièvre disparaît une dizaine de jours après le début des symptômes, mais malaises, vertiges et une grande fatigue peuvent persister des semaines. Et un tiers de ces patients présentent de graves séquelles : surdité d'une voire des deux oreilles parfois définitive, et inflammation du muscle cardiaque (myocardite). Le virus se transmet par contact avec les excréments d'un petit rongeur très présent dans les habitations, mais aussi entre hommes par simple contact cutané avec les fluides biologiques. En 1993, la maladie réapparaît, en Sierra Leone cette fois, amorçant sa propagation dans les pays voisins.... Depuis elle a fait son apparition au Mali en 2009, au Ghana en 2011, au Bénin fin 2014... mais aussi au Libéria, en Guinée, etc. Autant de pays victimes de fréquentes flambées épidémiques. C'est également la fièvre hémorragique la plus fréquemment importée dans les pays du Nord, avec plus de 20 cas recensés depuis 1969. En cette année 2016, une épidémie sévit au Nigéria, avec des flambées au Bénin, au Togo, et des cas importés en Allemagne et en Suède. S'il existe un traitement antiviral efficace – la ribavirine – il est malheureusement très rarement disponible en Afrique ou administré trop tardivement.

pneus, ces derniers s'avérant des sites très appréciés par ses larves aquatiques, dès lors qu'ils retiennent un peu d'eau croupie. Aujourd'hui, l'hypothèse d'une dissémination du virus du chikungunya n'est pas à exclure dans les régions tempérées d'Europe où le moustique vecteur *Aedes albopictus* s'est répandu. Ce risque de propagation, notamment au sud-est du continent, est donc surveillé de près par les autorités de santé. Voilà pourquoi l'infection à chikungunya a été ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire, et qu'un dispositif de surveillance renforcée est en place depuis janvier 2006. Actuellement en France, une trentaine de départements rassemblent toutes les conditions propices à l'émergence du chikungunya⁴ : présence du moustique *Aedes albopictus*, température et humidité favorables à l'éclosion de ses œufs... et de nombreux déplacements de populations entre la Métropole et les Antilles. Heureusement, les *Aedes* hibernent durant l'hiver en Métropole, contrairement aux Antilles où ils sont présents toute l'année. Ainsi, si le chikungunya générerait une épidémie dans le Sud de la France, elle devrait s'arrêter d'elle-même en octobre-novembre. Mais avec le réchauffement climatique, la donne pourrait changer...

Le virus West Nile s'offre une virée américaine...

Parmi ces maladies infectieuses émergentes qui apparaissent là où on ne les attendait pas, la fièvre due au virus West Nile (virus du Nil occidental) figure aussi en bonne place. Retour en 1999 à New York. Un début d'épidémie se déclare dans la grosse pomme, 62 personnes sont hospitalisées en urgence dans un hôpital du Bronx et sept

4 InVs, 2016.

décèdent. Les médecins n'en comprennent pas la cause... Jusqu'à ce que l'un d'entre eux discute avec le vétérinaire du zoo du Bronx tout proche, où des chevaux souffrent de troubles neurologiques dus au virus West Nile qui va aussi s'avérer responsable de ces cas humains ! Jusqu'ici cantonné au bassin méditerranéen, ce pathogène qu'on n'avait jamais vu sur le continent américain va balayer tous les États-Unis d'est en ouest en seulement quatre ans ! Hébergé par les oiseaux, et également transmis à l'homme par des moustiques femelles (du genre *Culex*, cette fois), ce flavivirus peut provoquer une fièvre brutale après trois à six jours d'incubation. L'infection peut aussi s'accompagner d'une kyrielle de symptômes : maux de tête et de dos, douleurs musculaires, toux, gonflement des ganglions du cou, éruption cutanée, nausées, douleurs abdominales, diarrhées, symptômes respiratoires, etc. Pire, l'infection peut dégénérer vers de graves complications neurologiques type méningite et encéphalite qui peuvent laisser des séquelles et sont parfois mortelles. Après cette première flambée à New-York, des épidémies relativement limitées ont ensuite eu lieu aux États-Unis les deux années suivantes. Mais en 2002, le virus change de braquet : il se répand dans 44 États, infecte plus de 4 000 personnes, et en tue près de 280. En 2003, un pic est atteint avec plus de 9 800 personnes contaminées et plus de 2 800 cas d'encéphalites. Depuis, le West Nile a définitivement pris ses quartiers aux États-Unis où il continue à se propager et à tuer, devenant un réel enjeu de santé publique pour les autorités sanitaires : près de 2 millions de personnes seraient infectées et le virus y a déjà causé plus de 1 000 décès. Cette flambée a mis en lumière le danger pour le monde entier que représentent l'importation et l'installation d'agents pathogènes à transmission vectorielle en dehors de leur habitat courant.

... et s'intéresse à l'Europe

Depuis cette introduction aux États-Unis en 1999, le West Nile s'est propagé ailleurs. Il est désormais largement installé au Canada et au Venezuela. En Europe, on répertorie des cas humains depuis les années 1960. Mais depuis une quinzaine d'années, les choses s'accroissent. Aujourd'hui, le virus est devenu endémique dans plusieurs pays d'Europe avec une aire de répartition en progression. Son activité est particulièrement marquée dans les pays d'Europe du Sud. En 2010, la Grèce a ainsi connu une importante épidémie avec 262 cas. Des formes neurologiques graves et parfois mortelles ont aussi été observées ces dernières années en Grèce continentale, et en Italie du Sud. En France, les premiers cas humains ont également été diagnostiqués au début des années 1960. Le virus est réapparu chez des chevaux en Camargue en 2000, on a recensé sept cas humains dans le Var en 2003, puis de nouveau 49 chevaux dans le Sud de la France à l'été 2015⁵. Au final, depuis sa première identification en 1937 dans le district de West Nile en Ouganda, le virus a gagné tous les continents ! Il est aujourd'hui considéré comme le flavivirus le plus répandu après celui de la dengue. Pluies abondantes, irrigation, températures plus élevées que la normale... tous les facteurs favorisant la pullulation des moustiques vecteurs *Culex* sont susceptibles d'augmenter les cas de la fièvre à virus West Nile dans les régions où il circule. Pour l'heure, les plus grandes flambées se sont produites aux États-Unis, en Israël, en Grèce, en Roumanie et en Russie. Les chercheurs tentent bien de mettre au point des molécules antivirales et des vaccins, mais force est de constater qu'on ne voit encore rien arriver de très prometteur...

5 Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2016.

D'ANCIENNES MALADIES QUI RESSURGISSENT

L'émergence, ce sont aussi des maladies infectieuses anciennes, bien connues, qu'on croyait avoir jugulées... et qui refont surface. C'est typiquement le cas d'une maladie que l'on connaît tous : la tuberculose, et son fameux vaccin BCG dont l'efficacité laisse à désirer. Petit retour dans les années 1970-1980. À l'époque, la maladie semblait relativement sous contrôle dans les pays du Nord, les autorités sanitaires américaines tablant même sur sa disparition pour l'an 2000. Bilan : aujourd'hui présente partout dans le monde, la tuberculose touche encore chaque année près de 10 millions de personnes, et 1,5 million en meurent. On estime que chaque seconde, une nouvelle personne dans le monde est infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, plus connu sous le nom de bacille de Koch, avec une nette émergence de formes résistantes aux traitements ! Un tiers de la population mondiale est ou a été porteur du bacille de Koch (tuberculose latente), 22 pays totalisant aujourd'hui à eux seuls 80 % des cas de tuberculose. Voilà pourquoi l'OMS n'a pas hésité à parler d'une épidémie mondiale de plus en plus dangereuse... et même d'une « urgence sanitaire au niveau planétaire ». Car l'Organisation a fait ses comptes : au total entre 2000 et 2020, près d'un milliard de personnes pourraient être nouvellement infectées, 200 millions développer la maladie, et 35 millions en mourir. Depuis 2000, elle met donc le paquet sur cette pathologie infectieuse réémergente. Ainsi, la vapeur commence doucement à s'inverser, avec l'objectif de mettre un terme à l'épidémie d'ici 2030... En France, on compte toujours plus de 5 000 nouveaux cas par an, et environ 900 décès, l'Île-de-France étant deux à quatre fois plus touchée que le reste du territoire.

La tuberculose reboostée par le sida

Comment a-t-on pu en arriver là ? Sans conteste, l'épidémie de VIH, en affaiblissant le système immunitaire des malades, a joué un rôle non négligeable, notamment en Afrique. Qu'on en juge : on estime qu'au moins un tiers des personnes vivant avec le virus dans le monde sont aussi infectées par le bacille tuberculeux. Chaque année, chez les personnes séropositives pour le VIH, il y aurait plus d'un million de nouveaux cas de tuberculose, à l'origine de 400 000 décès. En accélérant mutuellement leur progression, le bacille de la tuberculose et le VIH forment en effet un duo meurtrier. Ainsi, chez les malades du VIH infectés par la tuberculose, le risque que cette dernière évolue est jusqu'à 37 fois supérieur par rapport aux séronégatifs ! À tel point que la tuberculose est devenue la principale cause de décès des malades du VIH. Elle est aujourd'hui responsable de la mort d'un tiers d'entre eux dans le monde, et pèse pour 40 % dans la mortalité des malades en Afrique. Plus largement, en affaiblissant les défenses immunitaires des malades, l'épidémie de VIH aura fait réémerger d'autres infections dites « opportunistes », des infections qui chez une personne en bonne santé ne donneraient lieu à aucun ou très peu de symptômes. C'est par exemple le cas des pneumonies, ou bien encore de la toxoplasmose due à un parasite... En France, dans un cas sur cinq, l'infection par le VIH est d'ailleurs découverte à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation pour une infection opportuniste.

Mais pour revenir à la tuberculose en elle-même, un autre grand facteur expliquant son regain est à chercher du côté des médicaments. Certes, au milieu du siècle dernier, la maladie avait quasiment disparu grâce aux antibiotiques mis au point contre le bacille de Koch. Mais ce dernier a trouvé la parade en développant des

Quand la fièvre jaune reprend des couleurs

Baisse de l'immunité vis-à-vis de l'agent pathogène, déforestation, urbanisation, mouvements de population, changement climatique... Autant de facteurs qui expliquent la progression du nombre de cas de fièvre jaune ces deux dernières décennies. Provoquée par le virus Amaril isolé dès 1927 et transmis à l'homme par des moustiques, cette maladie hémorragique mortelle touche aujourd'hui 130 000 personnes par an dont 44 000 en décèdent. L'Afrique est de loin le continent le plus touché, avec 95 % des cas recensés dans le monde. La fréquence des épidémies y a régulièrement augmenté au cours des dernières années, notamment au Mali, et au Soudan en 2005. Autrefois limitées à la savane et en bordure de forêt, les épidémies africaines gagnent les cités en expansion qui procurent aux moustiques de nouveaux gîtes : vieux pneus, bidons pleins d'eau... comme en témoignent les récentes épidémies de 2001 et 2008 à Abidjan. Une résurgence est également en cours en Amérique du Sud, zone où la fièvre jaune avait quasiment disparu dans la première moitié du xx^e siècle. En cause là aussi, le retour en force des moustiques vecteurs. Et en cette année 2016, c'est maintenant l'Angola qui fait face à une forte épidémie ayant déjà essaimé au Congo-Kinshasa, au Kenya et jusqu'en Chine. Heureusement, un vaccin efficace existe, avec un rappel recommandé tous les dix ans. Cette vaccination contre la fièvre jaune est aujourd'hui la seule vaccination obligatoire pour les voyageurs se rendant en zone endémique intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud. Problème : la vaccination massive de millions d'Angolais et de Congolais menace les stocks mondiaux d'épuisement. Bref, la pénurie guette !

résistances contre ces antibiotiques utilisés depuis des décennies. Des bacilles devenus résistants et qui se sont propagés à travers le monde... Aujourd'hui, dans tous les pays scrutés par l'OMS, on recense des cas de bacilles résistants à au moins un médicament antituberculeux. Pire, au fil des ans, on a vu apparaître des tuberculoses dites « multirésistantes » dues à des bacilles capables de résister aux deux médicaments antituberculeux standards

les plus efficaces : l'isoniazide et la rifampicine. Une multirésistance qui a été favorisée par de multiples facteurs : traitements inadaptés ou mal suivis, arrêt prématuré du traitement, médicaments de médiocre qualité, mal conservés, etc. Des résistances qui peuvent ensuite facilement se transmettre, notamment dans les lieux rassemblant un très grand nombre de personnes, comme les prisons ou les hôpitaux. On estime ainsi aujourd'hui à 480 000 le nombre de tuberculoses multi-résistantes dans le monde, dont plus de la moitié en Inde, en Chine et Russie⁶. Près de 10 % seraient même devenues « ultrarésistantes » ! Bien plus graves, ces dernières répondent à un nombre encore plus restreint de médicaments disponibles, y compris les médicaments antituberculeux de seconde intention les plus efficaces !

La syphilis fait son *come-back*

Connue depuis des siècles, une maladie « honteuse » fait aussi aujourd'hui son *come-back* : la syphilis, cette infection sexuellement transmissible extrêmement contagieuse due à la bactérie *Treponema pallidum*. Alors même qu'on avait supprimé sa déclaration obligatoire en 2000 pour cause de cas trop rares, elle connaît depuis une forte recrudescence en France. Selon les chiffres les plus récents portant sur l'année 2014, plus de 1 000 cas de syphilis ont été déclarés dans notre pays à Santé publique France (ex-Institut de veille sanitaire - InVS)... mais leur nombre réel est sans doute bien supérieur. La maladie touche en grande majorité les hommes ayant des rapports homosexuels : à eux seuls, ils totalisent 84 % des cas diagnostiqués en 2014, soit une hausse de 50 % depuis 2012 !

⁶ OMS, 2015.

Alors quelles sont les causes de cette recrudescence ? Selon les infectiologues, elle est en grande partie due à une augmentation des « pratiques sexuelles à risque » depuis la fin des années 1990 dans cette catégorie de la population. Pour parler clairement, ces hommes sont de plus en plus nombreux à ne plus utiliser de préservatif lors de leurs rapports sexuels anaux avec des partenaires occasionnels, ou pour les fellations qui constituent aussi un mode de contamination fréquent de la syphilis. Et si le nombre de cas reste encore relativement faible dans la population hétérosexuelle, les épidémiologistes y ont aussi décelé une tendance à la hausse sur la période 2012-2014, notamment en Île-de-France.

Plus largement, à l'échelle de notre continent, un récent rapport du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a recensé une hausse nette depuis 2010, avec près de 25 000 cas en 2014, soit 5,1 cas pour 100 000 habitants⁷. Là encore, les hommes — six fois plus nombreux que les femmes — sont en première ligne, et surtout ceux ayant des relations homosexuelles (63 % des cas).

Avec 11,5 cas pour 100 000 habitants, l'île de Malte monte sur la première marche du podium, suivie de près par la Lituanie (8,7), l'Islande et l'Espagne (7,7), le Royaume-Uni (7,2) puis l'Allemagne (7,1). Côté traitement, l'injection d'un antibiotique à base de pénicilline G est heureusement efficace. Mais attention, rien n'empêche une réinfection par la suite, en cas de rapports non protégés ! Enfin, au niveau international, l'OMS évalue encore à près de 12 millions le nombre de personnes infectées chaque année. Mais début juin 2016, une bonne nouvelle est venue éclaircir un peu ce tableau pour le moins

⁷ ECDC, 2015.

inquiétant. En ouverture d'une rencontre sur l'épidémie de VIH aux Nations unies, l'OMS a officialisé la « fin » de la transmission de la mère à l'enfant de la syphilis et du VIH en Thaïlande, en Arménie, en Moldavie et en Biélorussie. Un succès notamment obtenu grâce au dépistage, et à la mise sous traitement systématique des femmes infectées durant leur grossesse.

2015 : une année complètement dengue !

Autre maladie infectieuse ancienne aujourd'hui considérée comme réémergente : la dengue, connue depuis au moins deux siècles. Comme le chikungunya, elle est provoquée par des arbovirus⁸ transmis à l'homme par des moustiques-tigres du genre *Aedes*. Initialement présente dans les zones tropicales et subtropicales, elle a opéré une spectaculaire montée en puissance ces dernières années. Selon une récente estimation, on compterait 390 millions de cas de dengue par an dont 96 millions avec des manifestations cliniques. Diffusée par l'OMS, une autre étude sérieuse estime à 3,9 milliards le nombre de personnes exposées à l'infection par les virus de la dengue dans 128 pays à travers le monde ! Et la maladie touche désormais l'Europe : les deux premiers cas autochtones ont été recensés en 2010 à Nice. En 2012, sur l'archipel portugais de Madère, une flambée a provoqué plus de 2 000 cas, et des cas importés ont été détectés dans dix autres pays européens.

En cause une fois de plus donc : l'agaçant moustique *Aedes* qui a colonisé ces zones et préparé le terrain ! Aujourd'hui, ce moustique-tigre est implanté dans une

⁸ Les arbovirus doivent justement leur nom aux vecteurs de leur transmission et à la contraction du terme anglais *arthropod-borne*.

trentaine de départements français, laissant craindre un réel risque de propagation au cas où des personnes infectées poseraient le pied en Métropole. En 2013, des cas étaient enregistrés en Floride et dans la province chinoise du Yunnan. Après plusieurs années d'accalmie, Singapour a aussi subi une hausse du nombre de cas, et des flambées ont aussi été signalées au Laos. Dans le même temps, la maladie sévissait dans plusieurs pays d'Amérique latine : Honduras, Costa Rica, Mexique... En 2014, les tendances indiquaient une hausse du nombre de malades en Chine, dans les îles Cook, en Malaisie, à Fidji et à Vanuatu avec le virus de type 3 (DEN 3) touchant les pays insulaires du Pacifique après une absence de dix ans ! Car pour couronner le tout, la dengue peut être provoquée par quatre arbovirus différents... et acquérir une immunité contre l'un ne protège pas des trois autres. Du coup, on peut tout à fait se faire infecter par les quatre au cours de sa vie ! La dengue a également été signalée au Japon après une absence de plus de 70 ans... Et l'année 2015 a fini d'enfoncer le clou avec des flambées épidémiques majeures dans le monde entier : Brésil (1,5 million de cas, trois fois plus qu'en 2014), Philippines (169 000 cas, + 59,5 %), Malaisie (111 000 cas, + 16 %), 15 000 cas à New Delhi (un record depuis 2006), Hawaï, Fidji, Tonga, Polynésie française, etc. Et cette tournée mondiale est loin d'être terminée. Aux dernières nouvelles, fin mai 2016, les autorités sanitaires déclaraient officiellement la Nouvelle-Calédonie en situation d'épidémie de dengue...

On l'aura compris, avec la mondialisation de l'économie et l'essor des échanges, la dengue gagne de nouvelles zones géographiques et se développe dans des zones urbaines toujours plus surpeuplées. Conséquences : des épidémies plus rapprochées, plus importantes, et avec davantage de formes graves de la maladie. Les virus de la

dengue peuvent en effet provoquer une fièvre persistante avec de multiples hémorragies gastro-intestinales, cutanées et cérébrales. La baisse de tension artérielle qui s'ensuit peut conduire à un état de choc, voire au décès même si cela reste rare. Chaque année, 500 000 personnes atteintes de dengue sévère, dont une très forte proportion d'enfants, nécessitent une hospitalisation... et environ 2,5 % d'entre elles en meurent. Heureusement, dans la majorité des cas, la dengue présente une forme classique bien moins grave. Au bout de deux à sept jours d'incubation, elle démarre généralement par une forte fièvre accompagnée d'une kyrielle de symptômes : maux de tête, nausées, vomissements, douleurs articulaires et musculaires... et une éruption cutanée rappelant la rougeole. Au bout de trois à quatre jours, une brève rémission est souvent observée... mais ce n'est parfois que le calme avant la tempête. Car ensuite les symptômes peuvent s'intensifier : hémorragies conjonctivales, saignements de nez, ecchymoses... puis la maladie régresse rapidement au bout d'une semaine. Bien que très invalidante, la dengue classique n'est donc pas aussi sévère que son homologue hémorragique. Malheureusement, que ce soit pour l'une ou l'autre de ces deux formes, il n'existe aujourd'hui pas de traitement spécifique pour les combattre...

Une bonne nouvelle toutefois : la commercialisation récente d'un vaccin contre la dengue au Brésil⁹ et au Mexique. Mais il ne constituera qu'une arme parmi d'autres pour venir à bout de cette maladie car son efficacité plafonne à 60 %.

9 Le Dengvaxia® de Sanofi-Pasteur.

2

UNE RESPONSABILITÉ PARTAGÉE

LA VIRULENCE NE FAIT PAS TOUT

Les virus ou l'art de faire faire le travail

Pour qu'une maladie infectieuse émerge, l'agent pathogène doit combiner diverses caractéristiques car la simple virulence ne fait pas tout ! Mais au fait, quelles sont les grandes catégories d'agents pathogènes impliqués dans ces pathologies ? Il y a bien sûr ceux que l'on a déjà évoqués jusqu'ici : les virus. Zika, chikungunya, Ébola, VIH, gripes... Ces derniers sont impliqués dans un très grand nombre d'infections. Environ dix fois plus petits que les bactéries qui ne font pourtant qu'un dixième de millimètre, ils ne sont pas vraiment considérés comme des êtres vivants. Uniquement faits de matériel génétique entouré d'une sorte de membrane — la capsid —, ils sont incapables de se reproduire tout seuls. Pour y parvenir, ils doivent s'introduire dans un organisme vivant... nous, par exemple. Mais schématiquement, comment s'y prennent-ils pour nous rendre malades ? D'abord, grâce à certains composants de leur capsid, ils s'accrochent à la paroi de nos cellules pour y creuser un passage.

Une fois cette première étape franchie, la capside reste à l'extérieur... Mais elle a le temps d'injecter le matériel génétique au cœur de la cellule, qui va aller s'intégrer dans notre propre génome. Objectif : faire produire à nos cellules de nouveaux virus. Ainsi se développent des myriades de particules virales (virions), jusqu'à ce que la cellule n'en puisse plus et éclate. Voilà comment se déclenche la toux lorsque ce sont les tissus respiratoires qui font les frais d'un virus. Fin de l'histoire ? Pas du tout, car cet éclatement cellulaire libère tous les virus fraîchement créés qui vont partir à l'assaut des cellules voisines.

Virus grippaux : champions de la mutation !

H1N1, H5N1, H3N2... Mais à quoi peuvent bien correspondre ces codes entendus à longueur de journaux télévisés lors des épidémies de grippe ? Tout d'abord, le « H » c'est pour « hémagglutinine » et le « N » pour « neuraminidase ». Par exemple, le virus grippal H5N1 possède donc l'hémagglutinine n° 5 et la neuraminidase n° 1. Chez les virus grippaux transmissibles entre hommes, on recense pour l'instant trois hémagglutinines différentes et deux neuraminidases. Présentes à la surface du virus grippal, ces molécules constituent des signaux d'alarme pour le système immunitaire qui va les considérer comme des corps étrangers. Enfin... s'il les reconnaît comme tels ! Car certains changements dans ces molécules de surface peuvent provoquer de graves pandémies. Et en matière de mutations, les virus grippaux sont champions, leur génome en huit segments étant aussi très propice aux réassortiments. Qu'un virus grippal vienne ainsi à récupérer le gène codant une nouvelle hémagglutinine, ou une nouvelle neuraminidase, et une pandémie dévastatrice peut survenir puisque personne dans le monde ne sera déjà immunisé contre cette nouvelle combinaison. Ce fut typiquement le cas du virus H3N2 en 1968 (30 000 morts aux USA), du H2N2 de 1957 (70 000 morts)... ou bien encore de la terrible grippe espagnole de 1918 et son effrayant bilan d'au moins 20 millions de morts ! Mais par le passé, bien d'autres virus ont aussi joué de leurs mutations pour provoquer des pandémies : choléra, dengue, VIH, etc.

Si certains se retrouvent dans le sang, une forte poussée de fièvre se déclenche pour tenter de les détruire. Mais ceux qui en réchappent peuvent aller contaminer d'autres zones de l'organisme tels le foie (virus des hépatites), la peau (varicelle), les ganglions lymphatiques (mononucléose), les cellules nerveuses (poliomyélite), etc. Enfin, autre grande caractéristique des virus, leur capacité à muter, 1 000 fois plus élevée que les bactéries. Un gage de survie car eux ne possèdent pas de système de réparation de leur ADN qui est sujet à des erreurs de copie lors de leur multiplication. C'est aussi l'une des raisons de la très grande diversité de souches virales.

Les bactéries, des adeptes de la multiplication exponentielle

Généralement formées d'une seule cellule sans noyau, les bactéries ne procèdent pas du tout de la même manière. Nombre d'entre elles fabriquent des toxines, véritables poisons pour nos cellules à l'origine d'une foule de maladies infectieuses : coqueluche (bactérie *Bordetella pertussis*), diphtérie (corynebactéries), choléra (bactérie *Vibrio cholerae*), certaines méningites (méningocoques)... Outre ces toxines, les bactéries utilisent aussi leur matériel génétique pour produire bien d'autres outils nécessaires à leur virulence : substances leur permettant d'adhérer à nos cellules, molécules tapissant leur membrane externe pas toujours reconnues par nos défenses immunitaires, etc. Quant à leur mode de reproduction, il est aussi simple qu'efficace : elles se divisent tout simplement en deux pour donner naissance à deux bactéries filles identiques, aussi dangereuses que leurs mères, et qui à leur tour se diviseront pour donner quatre filles identiques, etc. Dans certaines conditions, cette stratégie reproductive peut donner des milliards de descendantes en seulement 48 heures ! Parfois, certaines

erreurs de recopiage de l'ADN peuvent générer des mutations qui les rendent encore plus virulentes. Pire encore, les bactéries sont capables d'échanger de petits fragments d'ADN... Redoutable quand ces derniers possèdent des gènes de résistance aux antibiotiques ! Comme certains virus, des bactéries ne survivent en général que quelques heures en dehors de l'organisme, quand d'autres peuvent tenir des mois tout en gardant leur potentiel infectieux. Et comble de machiavélisme, virus et bactéries unissent parfois leur forces pour arriver à leurs fins. Un exemple ? On a découvert que la bactérie responsable du choléra ne devient pathogène que lorsqu'elle se fait elle-même infecter par un virus baptisé CTX¹⁰. En s'insérant dans son génome, c'est lui qui génère le *process* de fabrication de la substance toxique qui provoque la maladie !

Ces bactéries bénéfiques

N'oublions pas que toutes les bactéries ne sont pas pathogènes, bien au contraire ! Pour preuve, notre corps possède plus de bactéries que de nos propres cellules ! Peau, muqueuses, intestins... elles sont partout et nous aident à éliminer nos déchets, à dégrader notre nourriture... et à nous protéger contre leurs consœurs dangereuses en les empêchant de s'installer ou en dirigeant leurs toxines contre elles. Rien que notre flore intestinale contiendrait pas moins de 30 000 milliards de bactéries... soit quasiment autant que les propres cellules de notre corps ! Certaines nous protégeraient d'ailleurs de nombreuses maladies¹¹. Pour preuve, des souris de laboratoires dépourvues de toute bactérie sont davantage malades et meurent très vite. Bref, nous avons besoin d'être contaminés par de « gentilles » bactéries. Au fil de l'évolution, certaines ont même été complètement intégrées dans nos organismes, telles les mitochondries devenues de microscopiques usines énergétiques indispensables à nos cellules.

¹⁰ Val *et al.*, 2005.

¹¹ Lamas *et al.*, 2016.

Les champignons et les protistes

Enfin, dans la joyeuse famille des pathogènes infectieux, il y a aussi les protistes et les champignons. Un peu plus évolués que les bactéries car dotés d'un noyau, les premiers peuvent nous parasiter provoquant de graves pathologies. Exemples bien connus : le *Plasmodium* qui provoque le paludisme, le trypanosome responsable de la maladie du sommeil, *Toxoplasma gondii* à l'origine de la toxoplasmose, les amibes qui détruisent la paroi intestinale, etc. Riches de près de 100 000 espèces répertoriées, les champignons peuvent être dotés d'une seule cellule, ou de plusieurs tels les champignons filamenteux et les levures qui peuvent contaminer la peau et les muqueuses : mycose vaginale, muguet buccal, etc. Près de 180 espèces seraient pathogènes pour l'homme.

Recette d'un cocktail explosif

Quel que soit l'agent pathogène impliqué, d'autres clés propres lui sont nécessaires afin de réussir à faire émerger la maladie. Premier ingrédient : il doit parvenir à s'introduire dans la population humaine, ce que les experts appellent « franchir la barrière d'espèces ». C'est typiquement ce qu'ont réussi le VIH, Ébola ou bien encore le SRAS... Deuxième ingrédient : sa contagiosité, autrement dit sa facilité de transmission d'homme à homme, l'idée étant que chaque malade infecte le maximum de gens ; en la matière, la voie royale reste la voie respiratoire très difficile à contrôler comme dans la grippe ou le SRAS. Troisième ingrédient important : la capacité à contaminer d'autres personnes avant que les premiers symptômes n'apparaissent chez le « contaminateur », gage d'une transmission efficace car en toute discrétion — personne

ne se méfie ! Pour cela, l'agent pathogène ne doit donc pas être trop mortel pour avoir le temps de se propager et de s'installer durablement dans la population. Quatrième ingrédient : une réponse immunitaire qui ne se déclenche pas, ou mal, au contact du pathogène ; de quoi lui permettre de mener à bien son œuvre destructrice. Pour cela, la grande capacité des virus à muter constitue un atout de taille. Cinquième et dernier ingrédient : la durée entre l'apparition des symptômes chez le contaminateur et l'apparition des symptômes chez le contaminé, ce que les experts appellent le « temps de génération » ; plus il est court et plus les services de soins seront submergés multipliant alors les possibilités de nouvelles contaminations. Voilà, secouez bien fort tous ces ingrédients façon Tom Cruise dans *Cocktail*, et vous aurez le mélange parfait pour faire émerger une maladie infectieuse. Heureusement, rares sont les pathogènes qui les combinent tous. Par exemple, la grippe A/H1N1 déclenchée en mars 2009 n'était pas très virulente mais se transmettait facilement entre hommes : en deux mois, elle touchait déjà 12 000 personnes dans plus de 40 pays ! Fin avril 2009, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) remontait le niveau d'alerte pandémique de 4 à 5, puis le 11 juin elle déclenchait le niveau maximal 6 face à une pandémie de grippe devenue mondiale. À l'inverse, la grippe aviaire A/H5N1 de 2003 était très virulente mais la transmission interhumaine n'était pas efficace. Le SRAS, lui, était hautement transmissible mais son temps de génération relativement long, de l'ordre d'une semaine contre quelques jours pour la grippe... De plus, dans son cas, il faut avoir déclenché les symptômes pour contaminer son entourage.

Mais au-delà des caractéristiques propres à l'agent pathogène, bien d'autres facteurs sont impliqués dans l'émergence des maladies infectieuses. Des facteurs très

souvent liés aux activités humaines : élevage, villes de plus en plus denses, transport aérien, commerce international, déplacements de populations, pratiques médicales... la liste est longue !

30 MILLIONS D'AMIS ?

On a beau les aimer, les animaux nous jouent quand même parfois de drôles de tours. En tout cas, en matière d'émergence de maladies infectieuses, leur rôle est souvent capital. Ceci dit, ils n'ont rien demandé, c'est souvent notre trop grande promiscuité avec eux qui est en jeu... Mais c'est un fait, la plupart des maladies émergentes nous sont transmises *via* des virus animaux (zoonoses) : les experts estiment qu'environ 70 % des virus qui infectent l'homme seraient d'origine animale ! Et des centaines de zoonoses ont déjà été décrites. L'exemple le plus emblématique est sans doute le VIH. Durant la première moitié du xx^e siècle, ce virus est passé du



CLED'12.

chimpanzé à l'homme et s'y est adapté. Il sera à l'origine de la pandémie la plus grave du siècle dernier. En 2003, on a aussi découvert que le SRAS nous avait été transmis par les civettes, ces petits mammifères vendus sur les marchés alimentaires asiatiques, qui avaient elles-mêmes été infectées par des chauves-souris. Résultat : une panique mondiale avec 8 000 personnes touchées et 800 décès en seulement quelques mois. Son cousin, le MERS-coronavirus (MERS-CoV) apparu en 2012 en Arabie Saoudite, est arrivé chez l'homme *via* le dromadaire ; mais là encore ce sont des chauves-souris qui ont servi de « réservoir ».

Animaux « réservoirs »

Ce terme de « réservoir » désigne en fait des animaux qui vivent généralement très bien avec le virus, sans aucun symptôme, et jouent donc le rôle d'incubateur (sans que l'on sache encore pourquoi certaines espèces y sont plus prédestinées). Les « hôtes intermédiaires » sont les animaux qui font ensuite le lien entre le réservoir et l'homme, ici la civette pour le SRAS et le dromadaire pour le MERS-CoV. Ces hôtes intermédiaires se contaminent au contact du réservoir, leur organisme multiplie le virus, ils tombent malades... puis infectent l'homme. Autre exemple récent où la chauve-souris a encore joué le rôle stratégique de réservoir : l'épidémie d'Ébola qui a frappé de plein fouet plusieurs pays africains à partir de 2014 ; une fois de plus, ce sont bien elles qui ont transmis le virus Ébola à de grands primates, hôtes intermédiaires de cette maladie dévastatrice, et qui ont ensuite transmis le virus à l'homme *via* leurs carcasses. Il aura fallu attendre 2005, soit près de 30 ans après l'apparition des premiers cas en 1976, pour le découvrir ! Un travail qui aura nécessité l'examen minutieux de centaines de

Des animaux sous surveillance

Les bêtes aussi ont leur OMS : l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE). Cette dernière a dressé une liste de maladies animales que ses États membres sont invités à déclarer si des cas surviennent sur leur territoire. En 2016, cette liste comportait 118 maladies : de la fièvre du West Nile à l'encéphalite spongiforme bovine (ESB), en passant par la peste porcine, la grippe aviaire, l'encéphalite à virus Nipah, la fièvre aphteuse, etc. L'OIE a même mis en place la plateforme informatique nommée WAHIS (World Animal Health Information System) accessible aux représentants des pays membres ; dotée d'un système d'alerte précoce et d'un système de surveillance, elle permet de suivre au fil du temps les 118 maladies de la liste. Mais dans certains pays en développement, il est parfois difficile de recueillir les informations, le bétail étant rarement suivi par un vétérinaire... La difficulté est encore plus grande pour les animaux sauvages très difficiles à suivre, l'identification des réservoirs et des hôtes intermédiaires pouvant s'avérer laborieuse. Dans ces conditions, il est encore compliqué de prévoir les zoonoses qui risquent d'émerger.

rongeurs, d'oiseaux... et de chauves-souris capturés en forêt tropicale. L'identification des animaux impliqués peut en effet s'avérer difficile. Pour le SRAS, la quinzaine d'experts chinois et des Nations unies mandatés pour dénicher l'animal à l'origine de la maladie ont aussi eu du mal. Au cœur du foyer de l'épidémie — la province du Guangdong — ils ont dû écumer les marchés et les exploitations agricoles. Ils ont ainsi retrouvé du virus dans des oiseaux, des serpents, des mammifères... pour enfin mettre la main sur la civette. C'est en effet elle qui portait le virus le plus proche de celui en train de causer la pandémie en cours¹².

12 Guan *et al.*, 2003.

Mais les réservoirs sont parfois des oiseaux migrateurs comme ce fut le cas lors de la grippe aviaire, avec les volailles domestiques en guise d'hôtes intermédiaires. À chaque fois, c'est donc le même scénario qui se répète : un virus sort du milieu animal — il franchit cette fameuse « barrière d'espèce » — puis passe à l'homme auquel il tente de s'adapter. Au départ, un pathogène donné (virus, bactérie...) est adapté à une espèce animale donnée. À sa surface, il possède en effet des composants moléculaires spécifiquement conformés pour reconnaître et s'arrimer aux molécules présentes à la surface des cellules de son hôte. En toute logique, il ne peut donc pas infecter les cellules d'une autre espèce animale dont les molécules de surface sont forcément différentes : c'est le principe de la « barrière d'espèce ». Pourtant, au fil des siècles, on a découvert que nombre de maladies humaines provenaient de virus d'origine animale qui ont réussi à s'adapter à l'homme et donc à franchir cette fameuse barrière. Pour y parvenir, ils se mettent à fabriquer des outils moléculaires capables d'infecter les cellules humaines, puis ils parviennent à faire travailler ces dernières pour eux. On parle d'« humanisation », permise par des mutations de l'agent infectieux et des échanges de matériel génétique avec d'autres pathogènes (recombinaisons).

Parfois, cette adaptation se fait très bien et le virus réussit à se transmettre d'hommes à hommes sans problèmes. D'autres fois, c'est plus difficile pour lui, l'adaptation ne se fait pas complètement : il ne parvient pas à « sauter » d'homme à homme. C'est précisément ce qui s'est passé avec le virus de la grippe aviaire ; heureusement du reste, quand on connaît sa dangerosité... En témoignent les cas de décès de personnes qui avaient été contaminées directement au contact de volailles malades. Ces mécanismes

d'adaptation virale reposent généralement sur l'échange de matériel génétique entre différentes souches. Par exemple, lors des trois dernières pandémies grippales (1957, 1968 et 2009), le virus s'est à chaque fois adapté à l'homme en combinant du matériel génétique avec des souches virales aviaires et/ou porcines. Très proches de l'homme sur les plans génétiques et immunologiques, les porcs constituent en effet un maillon stratégique.

L'élevage intensif favorise-t-il l'émergence ?

On le voit très clairement, la promiscuité homme-volailles-porcs favorise fortement la création de nouveaux virus par recombinaison génétique. Une promiscuité particulièrement forte dans les élevages intensifs par exemple en Chine, pays présentant la plus forte densité au monde de volailles, de porcs... et d'hommes. Pour autant, et bien que cela soit tentant, peut-on affirmer que le mode d'élevage intensif — caractérisé par une concentration en un même lieu de très nombreux animaux très proches génétiquement — accroît le risque d'émergence de nouvelles maladies infectieuses ? En 2009 au Mexique, l'épidémie de grippe A/H1N1 s'était déclenchée près d'élevages industriels de porcs, et le nombre important de malades autour de ces élevages avait créé une polémique dans les médias¹³... Mais le sujet fait débat chez les scientifiques. Pour certains experts infectiologues, c'est une évidence, en tout cas pour les virus grippaux. Mais pour d'autres, on ne peut pas être aussi catégorique. Ils rappellent en effet que dans ces élevages intensifs, les animaux vivent très souvent enfermés. Compliqué donc

¹³ Quirion, 2009.

pour un oiseau ou un canard sauvage d'entrer dans un hangar pour aller contaminer les dizaines de milliers de poulets qui y sont élevés... Autre argument : ces élevages intensifs sont extrêmement surveillés au niveau sanitaire car si une maladie se propage, les pertes financières sont colossales. Ces animaux seraient donc très protégés. De plus, si une épidémie pointe le bout de son nez dans ce type d'élevages intensifs, elle serait plus facile à contrôler ; pour parler crûment, il suffit d'anesthésier puis d'abattre tous les animaux, ce qui n'est pas bien compliqué puisqu'ils sont enfermés... C'est exactement la stratégie qu'avaient suivie les Pays-Bas en 2003 pour stopper

La rage : les chiens toujours en ligne de mire

Pour certains experts, dans la liste des maladies les plus préoccupantes à l'heure actuelle figure aussi... la rage ! Bien qu'un vaccin existe depuis 1885 grâce à Pasteur, elle fait toujours des ravages à l'échelle internationale. Rien qu'un chiffre pour s'en convaincre : une personne décède de rage toutes les dix minutes dans le monde ! La maladie est donc toujours fortement active sur la planète, avec deux tiers des pays encore affectés et la moitié de la population mondiale qui vit en zone endémique. Chaque année, la rage tue ainsi près de 70 000 personnes, majoritairement des enfants dans les pays en développement. Pourtant, on pourrait l'éliminer. En effet, plus de 95 % des cas humains de rage sont dus à des morsures de chiens infectés. La stratégie la plus efficace consisterait donc à vacciner ces derniers en masse, seule façon d'interrompre une bonne fois pour toutes le cycle de transmission chien-homme. L'OIE estime qu'en vaccinant 70 % des chiens dans les pays encore infectés, la rage pourrait être éradiquée chez le chien... et, par effet domino, le nombre de cas humains se rapprocher très vite de zéro. Un défi qui semble réalisable sachant qu'environ 10 % des ressources financières utilisées aujourd'hui pour traiter en urgence les personnes mordues suffiraient probablement aux services vétérinaires nationaux du monde entier pour éradiquer la rage à sa source chez le chien.

l'émergence du virus grippal aviaire A/H7N7 dans les élevages intensifs de volailles. À l'inverse, on peut donc imaginer que dans les élevages semi-intensifs ou artisanaux, les contacts avec les animaux sauvages sont plus fréquents et une épidémie plus difficile à contrôler... Tout cela suppose toutefois que tous les élevages industriels du monde soient vraiment bien contrôlés d'un point de vue sanitaire, et que les animaux y soient réellement enfermés en permanence... Le débat reste ouvert ! Mais un point sur lequel tous les experts s'accordent, c'est que le pire danger reste le regroupement au même endroit de volailles, de porcs et d'hommes. Voilà pourquoi, lors de l'alerte A/H5N1, il a été demandé aux élevages de séparer cochons et volailles.

TOUJOURS PLUS NOMBREUX, URBAINS... ET MOBILES

Mais à eux seuls, nos contacts avec les animaux ne suffisent pas à expliquer l'émergence récente de nombreuses maladies infectieuses. Tout d'abord, il n'aura échappé à personne que nous sommes de plus en plus nombreux sur notre planète : de 1,7 milliard de Terriens au début du xx^e siècle, la population mondiale est passée à 7 milliards aujourd'hui et devrait se stabiliser autour des 9 milliards en 2050. Or notre croissance démographique joue un rôle crucial dans la propagation des maladies infectieuses : plus on est nombreux et plus les microbes rient ! Si nombre de pathogènes ont aujourd'hui un potentiel épidémique, c'est notamment parce que la population mondiale a quadruplé au xx^e siècle.

À cela s'ajoute un deuxième facteur peut-être encore plus préoccupant : la multiplication des mégapoles

concentrant de plus en plus d'individus sur un territoire limité. Au XIX^e siècle, seuls New York et Londres avoisinaient le million d'habitants... aujourd'hui, près d'une trentaine de mégapoles à travers le monde dépassent déjà ce seuil ! Et en 2050, on estime que les deux tiers de l'humanité habiteront en ville. Des villes de plus en plus peuplées, multipliant les possibilités de transmission interhumaine de maladies infectieuses avec de nombreux lieux à risque : centres commerciaux, stades, transports en commun, écoles, piscines, etc. On l'a par exemple vu avec le SRAS en 2003, les sites à fortes densité humaine furent particulièrement touchés (par ex., Singapour, Hong Kong, etc.).

Mégapoles : hauts lieux de transmission

Dans les pays pauvres, ces mégapoles n'auront pas forcément les moyens de fournir à tous les quartiers un réseau d'eau potable et d'évacuation des eaux usées, augmentant là encore le risque infectieux. C'est déjà le cas des nombreux bidons-villes qui se multiplient à travers la planète et dans lesquels des maladies infectieuses font des ravages. Exemple emblématique, le choléra provoqué par des bactéries de l'espèce *Vibrio cholerae*, et dont on peut mourir en seulement quelques heures en l'absence de traitement : de simples sels de réhydratation efficaces dans 80 % des cas. Au XIX^e siècle, cette maladie diarrhéique aiguë s'est répandue dans le monde entier à partir de son réservoir original, dans le delta du Gange en Inde. Les six pandémies qui ont eu lieu par la suite ont tué des millions de personnes sur tous les continents. La pandémie actuelle — la septième donc — a démarré en Asie du Sud, en 1961, a atteint l'Afrique en 1971, puis les Amériques en 1991. Devenu endémique dans de

nombreux pays, le choléra toucherait aujourd'hui jusqu'à 4,3 millions de personnes chaque année à travers le monde et provoquerait jusqu'à 142 000 décès. Autre preuve irréfutable du rôle des mégapoles : l'épidémie de VIH. Le passage du VIH entre singes et hommes s'était fait depuis longtemps, mais pour que l'épidémie démarre, le virus a dû attendre la création des grandes métropoles africaines, au premier rang desquelles l'ancêtre de Kinshasa en République démocratique du Congo (ex-Zaïre). Cette densité humaine a permis des contacts sexuels en quantité suffisante pour que le nombre de personnes infectées atteigne une base critique ; ensuite, les routiers reliant Kinshasa au port kenyan de Mombassa ont terminé le travail pour déclencher la pandémie. La situation devient aussi alarmante quand les vecteurs de virus commencent à s'adapter à ces milieux de plus en plus urbanisés. Dans ce domaine, le moustique-tigre *Aedes*, vecteur du virus Zika et de nombreux autres arbovirus, excelle. Au départ ces moustiques vivaient dans les forêts, puis ils se sont adaptés aux zones urbaines de plus en plus nombreuses... pour finalement aller se nicher dans les bidons-villes à travers le monde.

Quand nous prenons l'avion, les virus aussi !

Les transports constituent en effet un facteur très aggravant pour l'émergence de maladies infectieuses. Au premier rang, le transport aérien de plus en plus démocratisé et qui explose. L'épidémie de SRAS de 2003 en est un exemple édifiant. À partir du simple séjour à Hong Kong de ce médecin chinois contaminé, le virus est passé en 48 heures de la Chine à six autres pays, *via* ceux qui avaient pris l'avion juste après avoir croisé l'infortuné docteur. Le 12 mars 2003, c'est l'état d'urgence mondial

déclaré par l’OMS¹⁴, après quoi il suffit de suivre les grandes lignes aériennes internationales pour visualiser la propagation de l’épidémie, avec d’importantes flambées autour des grands aéroports tels Toronto et Pékin, véritables carrefours pour le tourisme et le business international. Plus anecdotique, mais tout de même révélateur de l’impact du trafic aérien, ces personnes qui contractent le paludisme sans quitter le sol français. En cause un moustique anophèle porteur du parasite causant le paludisme qui prend l’avion (dans la soute à bagages), survit au voyage, se retrouve sur l’Hexagone... et pique quelqu’un dans la zone de l’aéroport où il a atterri. Les experts ont même inventé un terme pour ce concours de circonstances : le « paludisme d’aéroport » !

Mondialisation des échanges... et des maladies

Alliée aux différents modes de transports modernes, la mondialisation des échanges favorise également l’émergence de nouvelles maladies infectieuses. Le virus Zika en est l’exemple le plus récent. Comme pour le chikungunya, les moustiques-tigres qui le véhiculent ont largement profité du transport maritime en s’embarquant sur des cargos transportant des pneus, niches rêvées pour leurs larves. C’est ainsi qu’ils ont colonisé les quatre coins de la planète. Avec deux VRP en chefs qui se sont partagé le terrain : *Aedes aegypti* pour les zones tropicales, et son cousin *Aedes albopictus* pour les zones tempérées. Parti d’Afrique, le virus Zika a ainsi gagné l’Asie du Sud, puis la Polynésie pour coloniser tout le Pacifique avant d’atteindre l’Amérique latine par un chapelet d’îles, partout

14 OMS, 2003b.

où ces moustiques l'attendaient après s'y être installés et multipliés sur les dernières décennies. Un phénomène que le transport aérien aggrave encore plus. En effet, maintenant que les *Aedes* ont colonisé une bonne partie de la planète, il ne faut que quelques heures pour qu'une personne infectée par Zika prenne un avion, atterrisse à l'autre bout de la Terre et se fasse piquer par un *Aedes* pour qu'une épidémie puisse se déclencher. Mais au-delà de Zika, cette colonisation planétaire d'*Aedes* laisse craindre l'émergence de bien d'autres virus à l'avenir. Route, rail, mers, airs... grâce à cette mondialisation des échanges, les pathogènes peuvent désormais se payer un tour du monde en quelques jours et parviennent ainsi à atteindre beaucoup plus de populations non immunisées ; n'ayant encore jamais été au contact du pathogène fraîchement débarqué, leur système immunitaire ne possède pas encore les armes pour s'en défendre. Toutefois, en matière de maladies émergentes, la mondialisation a aussi une vertu : mieux faire travailler ensemble les autorités sanitaires des différents pays, permettant des réactions plus rapides en cas de pandémie. Le SRAS en fut une belle illustration avec une pandémie jugulée en seulement quelques mois alors que le virus avait atteint tous les continents !

Brassage de populations

Guerres, coups d'État, changements politiques majeurs, catastrophes naturelles... les multiples causes de brassage de populations favorisent aussi l'émergence de nouvelles maladies. En la matière, les débuts de l'épidémie de VIH resteront un cas d'école. Tout a démarré à Kinshasa au moment de l'indépendance. La situation étant trop tendue, de nombreux Européens ont quitté le pays qui

manqua alors de personnel à divers postes : médecins, infirmières, enseignants, etc. Les responsables politiques ont alors accueilli de nombreux Haïtiens francophones pour les remplacer. Plus tard, nombre d'entre eux sont repartis dans leur île natale... contaminés. Là-bas, ils ont côtoyé leurs concitoyens, mais aussi de nombreux touristes américains. À Haïti, on achetait aussi du sang pour les banques de sang nord-américaines... Parallèlement, dans les années 1970-1980 aux États-Unis, de très nombreuses personnes homosexuelles se sont installées dans les villes plus progressistes de San Francisco et de New York. Mais outre le VIH, les brassages de populations auront largement contribué aux grandes flambées épidémiques de l'histoire : lèpre et Peste noire suite aux croisades du Moyen Âge, grippe espagnole de 1918 après la première guerre mondiale, sans oublier la variole à la découverte des Amériques, etc. Ce dernier exemple est d'ailleurs assez édifiant. Apportée par les conquistadors en Amérique, la variole décima les populations autochtones, ce qui permit aux Espagnols d'en repartir victorieux malgré leur très faible nombre. Un retour victorieux certes... mais avec une nouvelle maladie contagieuse pour eux aussi dans leurs bagages : la syphilis !

Autre exemple frappant, cette épidémie de rougeole de 1847 qui restera longtemps gravée dans la mémoire des habitants des îles Féroé. Depuis 65 ans, la maladie n'y avait plus été observée. Mais voilà qu'un bateau la ramène sur ces îles redevenues quasiment vierges de la maladie. Bilan : une grande partie des individus de moins de 65 ans la contractèrent, et 6 000 des 7 782 habitants tombèrent malades en même temps ! Preuve au passage que la rougeole n'est pas qu'une maladie de l'enfant... En brassant les populations, de récentes guerres aussi ont créé des flambées épidémiques. Ce fut par exemple le cas de la

guerre de Corée dans les années 1950 durant laquelle plus de 2 000 casques bleus des Nations unies contractèrent une fièvre hémorragique due à un virus porté par des rongeurs aux abords des rizières. Baptisé Hantaan, du nom de la rivière qui marque la frontière entre les Corées du Nord et du Sud, ce virus possède aujourd'hui une vingtaine de cousins à travers le monde (hantavirus), transmis par des rongeurs. Les infections qu'ils provoquent entraînent tout de même jusqu'à 200 000 hospitalisations par an. En 2012 aux États-Unis, un hantavirus mortel a contaminé six personnes venues visiter le parc national de Yosemite en Californie¹⁵, dont deux sont décédées. Et en cette année 2016, on ne peut que s'inquiéter du sort réservé à ces nombreux migrants malnutris et aux organismes fragilisés retenus dans des camps aux conditions d'hygiène incertaines. Pour mémoire, au milieu des années 1990, le choléra avait ainsi fait des dizaines de milliers de morts dans des camps de réfugiés rwandais...

QUAND LA NATURE SE REBELLE

Construction de barrages gigantesques, déforestation, émission de gaz à effet de serre, agriculture intensive, climatisation, assèchement de zones humides... Il faut quand même bien l'avouer, l'homme ne ménage pas beaucoup la nature ! Autant d'impacts répétés sur l'environnement qui pourraient bien se retourner contre lui, en générant l'émergence de maladies infectieuses. Une conséquence qui s'est déjà produite à plusieurs reprises au cours de l'histoire...

¹⁵ Núñez *et al.*, 2014.

De barrages en ravages

L'exemple que les experts mettent souvent en avant remonte à 1970. Cette année-là en Égypte, le barrage d'Assouan est mis en eau. L'heure est à la fierté nationale. Il faut dire que cette gigantesque retenue est tout de même capable de stocker 169 milliards de mètres cubes d'eau ! De quoi produire de l'électricité, lutter contre les crues et fournir une source d'irrigation pour l'agriculture. Mais sept ans plus tard, on dénombre près de 18 000 personnes infectées par la fièvre de la vallée du Rift qui en tuera 600... Provoquée par un phlébovirus de la famille des Bunyaviridés, cette maladie infectieuse peut en effet dégénérer vers une inflammation des méninges (méningo-encéphalite) et de très graves hémorragies. Mais comment la construction d'un « simple » barrage a pu ainsi virer au cauchemar ? Tout d'abord, l'irrigation permise par le barrage a favorisé la pullulation de certains vecteurs du virus : moustiques et autres insectes volants. De plus, le barrage a créé des concentrations humaines et animales qui ont boosté les contaminations. D'autant que les gens n'étaient pas immunisés contre la maladie dans cette région... Suivant à peu près le même scénario, le virus de la vallée du Rift a ensuite provoqué 224 victimes suite à la mise en eau du barrage mauritanien de Diama en 1987. Et depuis, le virus génère de fréquentes flambées épidémiques : de nouveau en Égypte en 1993 ; en Tanzanie, en Somalie et au Kenya en 1997-1998 (89 000 personnes infectées, 500 morts) ; au Yémen et en Arabie Saoudite en 2000 (863 cas, 120 morts) ; et encore en Égypte en 2003 (45 cas, 17 décès). Avec sa sortie du sous-continent africain, les infectiologues craignent maintenant son expansion à l'Europe...

Mais les possibles ravages sanitaires des barrages ne s'arrêtent pas là. Ils sont également responsables de l'introduction d'autres maladies infectieuses dans des régions auparavant indemnes, ou de leur propagation là où elles existaient déjà. C'est par exemple le cas des bilharzioses, ces infections parasitaires dues à des vers du genre *Schistosoma*. Pour se répliquer, ces parasites ont besoin de mollusques particuliers (bulins et planorbes) qui apprécient tout particulièrement l'eau douce, chaude et stagnante. Exactement ce que fournit un barrage en zone chaude, tel celui d'Assouan ou certains barrages du centre du Maroc. Aujourd'hui, l'effet amplificateur des barrages et des canaux d'irrigation sur la propagation de ces mollusques hôtes est attesté du Ghana à l'Égypte. En pataugeant pieds nus dans l'eau, de nombreuses personnes se font contaminer par le parasite qui pénètre dans leurs corps : pêcheurs, agriculteurs, enfants, femmes lavant le linge, etc. L'un des cas les plus frappants fut l'extraordinaire flambée de bilharziose intestinale qui, en 1988, toucha la ville de Richard-Toll au Sénégal, peu après la mise en eau des barrages de Diama et de Manantali sur le fleuve Sénégal¹⁶. En deux ans, la moitié de la population fut contaminée ! Or jamais la bilharziose intestinale ne s'était installée à cette latitude en Afrique de l'Ouest. Un épisode devenu légendaire en Afrique... Plus largement, en offrant un environnement favorable aux insectes vecteurs, certains barrages africains sont suspectés de favoriser le développement de plusieurs autres maladies infectieuses : paludisme, chikungunya, ulcère de Buruli, filarioses, etc.

16 Handschumacher *et al.*, 1992.

Forêts : qui s'y frotte, s'y pique !

Parmi les écosystèmes qu'il peut s'avérer dangereux de perturber, les forêts figurent aussi en bonne place. Leur humidité naturelle attire en effet de très nombreux animaux et favorise le développement des bactéries et des virus. Voilà pourquoi les forêts jouent très souvent un rôle central dans l'émergence de nouvelles maladies. En les perturbant, nous risquons ainsi d'entrer en contact avec des pathogènes qui depuis des milliers d'années circulaient exclusivement chez les animaux... La source du virus Ébola qui a récemment déclenché une terrible épidémie dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest vient typiquement de carcasses d'animaux forestiers : antilopes des bois, gorilles, chimpanzés, chauve-souris, etc. La déforestation de certaines zones boisées a également été pointée du doigt dans cette récente épidémie d'Ébola.

Les moustiques-tigres du genre *Aedes* qui véhiculent les virus Zika, du chikungunya et de la dengue sont, également, à l'origine des moustiques forestiers... Mais les bois et autres lieux à épaisse végétation sont aussi des habitats très appréciés des tiques, ces acariens capables de nous percer la peau pour y inoculer des virus et des bactéries. Car les tiques sont en effet très souvent elles-mêmes infectées par des maladies bactériennes et virales : fièvre récurrente à tique, fièvre hémorragique de Crimée-Congo, encéphalite à tique d'Europe centrale... Mais la plus connue des maladies transmises par les tiques, car en pleine émergence dans certains pays occidentaux, est sans doute la fameuse maladie de Lyme causée par une bactérie du genre *Borrelia*. Plusieurs jours après la piqûre, elle débute généralement par l'apparition d'une éruption rouge et inflammatoire de plusieurs centimètres, parfois accompagnée de fièvre. Dans certains cas, apparaissent

ensuite des symptômes beaucoup moins sympathiques : troubles neurologiques, paralysies faciales, douleurs articulaires, méningites, palpitations, syncope, atteintes cutanées, etc. La maladie de Lyme est en plein développement dans les pays de l'hémisphère nord où elle est devenue la première maladie transmise par un vecteur (maladie vectorielle). En France, les données disponibles à ce jour estiment à 27 000 le nombre moyen de cas chaque année.

Changement climatique : de multiples menaces

Qu'est-ce qui peut bien expliquer l'essor actuel de cette maladie de Lyme dans les pays du Nord ? Déforestation, grignotement des zones boisées par les habitations, ou à l'inverse reboisement de certaines zones, installation de grands parcs près ou dans les villes... Certes, divers facteurs mettent de plus en plus de gens au contact des tiques, mais cela n'explique pas tout. Certains experts penchent plutôt pour le changement climatique à l'œuvre généré par nos émissions de gaz à effet de serre (CO₂, méthane, etc.). Hivers plus doux, printemps plus précoces, été plus chauds, automnes plus longs... autant de facteurs qui favoriseraient la prolifération des tiques. Attirées par ce climat plus clément, elles se déplaceraient plus au nord favorisant la propagation de la maladie dans des régions longtemps épargnées, comme les États-Unis et l'Europe...

Selon les experts, le réchauffement climatique devrait aussi favoriser la propagation des insectes vecteurs de maladies infectieuses vers le nord dans les années à venir, tels ces fameux moustiques-tigres *Aedes*, et avec eux les arbovirus qu'ils véhiculent : Zika, chikungunya, dengue... L'apparition de cas en France métropolitaine est donc une menace prise très au sérieux. Heureusement,

contrairement aux Antilles, les *Aedes* disparaissent durant l'hiver métropolitain... mais pour combien de temps encore ? En augmentant la température et l'humidité ambiantes, en modifiant l'habitat des vecteurs et en provoquant des déplacements de populations, le changement climatique pourrait donc bien faire émerger ou réémerger bon nombre de maladies infectieuses. Dans un récent rapport, Santé publique France (ex-Institut de veille sanitaire) avait d'ailleurs répertorié pas moins de 21 agents pathogènes¹⁷ dont l'incidence pourrait être modifiée en raison du changement climatique : pathogènes transmis par des rongeurs ou des arthropodes (par ex., Lyme), par voie féco-orale (par ex., salmonelles), champignons, moisissures, etc. Les cas de légionellose pourraient aussi augmenter *via* deux phénomènes : dissémination des bactéries légionnelles par les systèmes de climatisation de plus en plus utilisés, et multiplication bactérienne due à une hausse de température moyenne de l'eau des réseaux d'eau sanitaire.

Signes annonciateurs

De premiers signes annonciateurs sont déjà à l'œuvre. Prenons le cas d'El Niño. Tous les six ans environ, ce courant océanique réchauffe certaines zones du globe et provoque pluies torrentielles et inondations. Pour mémoire, réchauffement et précipitations sont également deux conséquences attendues du réchauffement climatique... Résultat : des flambées épidémiques de choléra dues à la bactérie *Vibrio cholerae* qui souille les eaux. En 1997, année d'un intense épisode El Niño, la Tanzanie avait par exemple subi plus de 40 000 cas. Et l'année 2016

¹⁷ InVS, 2010.

pourrait s'avérer dramatique, les prévisions météorologiques annonçant le pire phénomène El Niño depuis 20 ans : la saison des pluies s'annonce particulièrement intense avec des précipitations torrentielles. Mais bien d'autres exemples de maladies infectieuses provoqués par des bouleversements climatiques ont déjà eu lieu par le passé. En 1933 aux États-Unis, une sécheresse hors normes s'abat sur la ville de Saint-Louis dans le Missouri. Dans le même temps, une forte épidémie d'encéphalite se déclenche... Il faudra attendre plusieurs années pour trouver le lien entre ces deux événements concomitants. La chaleur avait fait évaporer l'eau des égouts à ciel ouvert de la ville. Résultat de cette évaporation massive : une concentration inédite en sels minéraux très favorable à la prolifération de moustiques du genre *Culex*... Des moustiques porteurs d'un virus provoquant ces encéphalites !

Plus près de nous, l'épidémie de virus Sin nombre en 1993 aux États-Unis. Cette année-là, le printemps fut particulièrement humide dans les zones désertiques et montagneuses des États du Colorado du Nevada et du Nouveau-Mexique. Des précipitations abondantes particulièrement favorables à la croissance des pignons de pins dont se nourrissent les souris de l'espèce *Peromyscus maniculatus*. Cette manne inespérée a fait décupler le nombre de ces rongeurs ! Et voilà que des dizaines d'adultes déclenchent une détresse respiratoire, notamment chez les indiens Navajos dont la moitié meurt... Le responsable : un virus retrouvé dans les excréments de ces souris « pignonvores ». Jusqu'ici inconnu, on lui donnera le nom de Sin nombre, qui veut dire « sans nom » en espagnol.

DES PRATIQUES MÉDICALES À RISQUE

Ironie du sort, la médecine elle-même peut générer l'émergence de nouvelles bactéries pathogènes. L'exemple le plus patent concerne le développement actuel de bactéries multirésistantes voire ultrarésistantes aux antibiotiques. En cause, une surutilisation de ces derniers dans de nombreux pays dont la France, élève très moyen en la matière. En effet, après une période de baisse suite aux campagnes de sensibilisation — on se souvient tous du fameux « Les antibiotiques, ce n'est pas automatique ! » — notre pays peine à réduire son addiction aux « antibios ». Un réel problème car au fil du temps, cette pression constante a généré l'émergence de bactéries dotées de gènes de résistance leur conférant une insensibilité à tel ou tel antibiotique. Aujourd'hui, certaines résistent même à tous les antibiotiques disponibles, une catastrophe ! Bref, c'est l'arroseur arrosé...

L'essor des « superbactéries »

Il existe des bactéries naturellement résistantes à certains antibiotiques. C'est par exemple le cas de *Pseudomonas aeruginosae* pour l'ampicilline et des *Escherichia coli* pour la vancomycine. Une surutilisation de ces antibiotiques peut donc favoriser leur développement. Mais d'autres bactéries peuvent acquérir des résistances par mutations génétiques et échange de matériel génétique avec des bactéries résistantes. Aujourd'hui, deux catégories de bactéries multirésistantes inquiètent particulièrement les autorités sanitaires. Tout d'abord, les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) responsables d'infections cutanées, pulmonaires, osseuses et de septicémies, en particulier dans les services de soins

intensifs. Mais également des entérobactéries telles *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* devenues résistantes aux antibiotiques de « secours » (céphalosporines de troisième génération) et dont la fréquence ne cesse d'augmenter depuis dix ans. Les chiffres officiels font froid dans le dos : chaque année en France, près de 160 000 malades contractent une infection due à une bactérie multi-résistante et 12 500 en meurent¹⁸.

Aujourd'hui, la résistance aux antibiotiques est donc devenue — de l'avis même de l'OMS — « l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale », pouvant frapper n'importe qui, à n'importe quel âge, dans n'importe quel pays. Pneumonie, tuberculose, septicémie, gonorrhée (chaude-pisse)... de nombreuses infections sont de plus en plus difficiles à traiter, voire impossibles dans certains cas heureusement encore rares. Avec de nombreux « dégâts collatéraux » : hospitalisations prolongées, hausse des dépenses médicales... et de la mortalité. Dans la seule Union européenne, on estime ces bactéries résistantes responsables de 25 000 décès par an, et d'un coût de plus de 1,5 milliard de dollars en frais de santé et pertes de productivité. L'OMS est claire : si nous ne réagissons pas immédiatement, nous entrerons bientôt dans une « ère post-antibiotique » dans laquelle les infections courantes et les traumatismes mineurs pourront de nouveau être mortels. Les leviers d'action passent bien sûr par une prescription d'antibiotiques uniquement lorsque c'est vraiment nécessaire, à une dose et sur une durée raisonnables. Mais leur mauvais usage par les patients est aussi incriminé. En effet, stopper son traitement avant la fin de la durée prescrite favorise aussi l'émergence de souches résistantes : toutes les bactéries

18 InVS, 2015a.

Trop d'antibios aussi pour les animaux

Le recours excessif aux antibiotiques concerne aussi les animaux. D'après l'OMS, au moins 50 % des antibiotiques produits dans le monde leur sont destinés. Rien qu'en France, le marché annuel des antibiotiques vétérinaires avoisine les 300 millions d'euros ! Et aux États-Unis, ces médicaments sont utilisés de façon systématique pour faire grossir les animaux plus vite (facteurs de croissance)... une pratique interdite en Europe depuis 2006. Or, comme chez l'homme, la surconsommation d'antibiotiques dans les élevages est responsable de l'apparition de résistances. Issues des élevages, des bactéries multirésistantes peuvent ainsi se transmettre à l'homme directement, ou *via* la chaîne alimentaire. Voilà pourquoi l'OMS incite fortement ses États membres à veiller à ce que les animaux d'élevage et de compagnie ne reçoivent des antibiotiques qu'à des fins de traitement des maladies infectieuses, et sous contrôle vétérinaire.

n'étant pas été tuées, certaines vont avoir le temps de s'adapter. Couplées à un effort sur les règles d'hygiène et à l'isolement des malades, ces mesures sont absolument indispensables... d'autant que la découverte de nouveaux antibiotiques est à l'arrêt depuis une trentaine d'années. Et de l'avis de nombreux spécialistes, il ne faut pas s'attendre à une vague de nouveaux antimicrobiens miracles à court terme.

Ces maladies que l'on contracte à l'hôpital

Au-delà de l'émergence des infections dues à des bactéries multirésistantes, on assiste plus largement à une hausse des maladies dites « nosocomiales » ou liées aux soins. Derrière ce terme un peu savant se cache une définition toute simple : ce sont les infections que l'on contracte... à l'hôpital. C'est aujourd'hui le cas d'un patient hospitalisé sur vingt, une proportion qui atteint plus de 23 % dans les services de réanimation ! Piqûres,

injections, perfusions, intubations, sondes, incisions chirurgicales créent en effet autant de portes d'entrée pour des pathogènes dans l'organisme de patients aux défenses déjà affaiblies... Une hospitalisation est ainsi propice au développement d'infections. Ces dernières peuvent aller de la banale infection urinaire jusqu'à la septicémie en passant par l'infection de la zone opérée. On a tous en mémoire le cas de Guillaume Depardieu qui dû se résoudre à se faire amputer une jambe après avoir attrapé un staphylocoque doré lors d'une intervention chirurgicale. Mais il faut savoir que le plus souvent, les bactéries pathogènes en cause sont issues du propre corps du malade. Tube digestif, peau, muqueuses : nos organismes portent en effet davantage de bactéries que de cellules humaines ! Ceci dit, tout cela ne suffit pas à expliquer les chiffres actuels. L'hygiène — tant des malades que des personnels soignants, du matériel et des locaux — joue aussi un rôle déterminant dans l'essor de ces maladies nosocomiales. Pour preuve, le nombre de cas, même s'il reste encore bien trop élevé, a diminué de 12 % entre 2006 et 2011 en France à force d'efforts et de campagnes de sensibilisation.

Erreurs médicales

Des épidémies peuvent aussi se déclencher suite à de pures erreurs médicales. Un des cas les plus emblématiques reste celui de l'épidémie d'hépatite C qui s'est déclenchée en Égypte dans les années 1960. Plusieurs centaines de milliers de personnes furent infectées. En cause, des seringues mal stérilisées utilisées pour injecter des sels d'antimoine à la population, lors des vastes campagnes de traitement de la bilharziose. Depuis, la transmission continue essentiellement lors des soins

médicaux, notamment les injections, même si des efforts importants ont été réalisés pour fournir du matériel jetable et renforcer les procédures de stérilisation du matériel médical. Mais au final, l'Égypte est aujourd'hui le pays avec la plus forte épidémie d'hépatite C au monde : 10 % des adultes sont infectés par le virus¹⁹ ! Les virus transmissibles par le sang ont également énormément bénéficié de l'invention des aiguilles à transfusion sanguine. C'est ainsi que des lots de sang contaminés par le VIH et le virus de l'hépatite C ont été transfusés à des malades dans les années 1980-1990. Ces graves erreurs médicales ont touché plusieurs pays : la France, bien sûr, encore traumatisée par ce qu'on baptisa le « scandale du sang contaminé », mais aussi les États-Unis, le Canada, le Japon... et la Chine *via* un vaste commerce de sang dans les campagnes pauvres. Au final, des milliers de victimes. Depuis, les tests avant transfusion se sont fortement renforcés.

Des pathogènes qui s'évadent des laboratoires

On ne peut pas non plus complètement exclure que des virus hautement pathogènes s'échappent à l'avenir de laboratoires pour déclencher une flambée épidémique. C'est d'ailleurs déjà arrivé ! Nous sommes à l'été 1967, dans la petite ville allemande de Marburg. Une trentaine de personnes déclenchent une forte fièvre, elles vomissent, souffrent de diarrhées, de rougeurs sur la peau... Quelques jours plus tard, elles sont une centaine à souffrir de terribles hémorragies dont sept y succomberont. Les enquêteurs vont alors découvrir que l'épidémie est partie d'employés d'un laboratoire

¹⁹ ANRS, 2014.

pharmaceutique qui, dans le cadre du développement d'un vaccin, avaient manipulé des singes verts africains importés d'Ouganda. Ce sont ces singes qui leur avaient transmis le virus qu'on baptisera du nom de la ville où il a fait ses premiers ravages : le virus de Marburg... un pathogène extrêmement dangereux dont le taux de mortalité peut atteindre 88 % ! Depuis, d'autres flambées ont été signalées en Angola, en République démocratique du Congo, au Kenya, en Afrique du Sud et en Ouganda.

Certes aujourd'hui, les pathogènes les plus dangereux sont manipulés dans des laboratoires de très haute sécurité, les fameux labos P4, où les chercheurs évoluent en scaphandre sous pression. Toutefois, quelques cas inquiétants ont récemment fait la une des journaux... En 2014 aux États-Unis, on a par exemple retrouvé par hasard des fioles de virus de la variole dans des cartons du déménagement de l'Institut national de la santé à Bethesda, dans le Maryland... La même année en France, l'Institut Pasteur découvrait avoir perdu la trace de plus de 2 349 tubes contenant des échantillons de SRAS. Et début 2015 aux États-Unis, une bactérie mortelle — le bacille de Whitmore — s'échappait du Centre de recherche de haute sécurité de Louisiane : elle a réussi à contaminer quatre singes à l'extérieur... et même l'inspectrice dépêchée sur place ! Ces anecdotes font aussi planer l'ombre beaucoup plus inquiétante d'un risque de bioterrorisme. En effet, qu'advierait-il si des terroristes s'emparaient de pathogènes hautement virulents pour s'en servir d'armes ? Un risque pris très au sérieux par les autorités suite aux récentes vagues d'attentats. « Il peut y avoir aussi le risque d'armes chimiques et bactériologiques », rappelait ainsi le Premier ministre Manuel

Valls devant l'Assemblée nationale le 19 novembre 2015²⁰. Mais de l'avis de nombreux experts, le risque reste très limité du fait de la difficulté à fabriquer et à manipuler correctement de telles armes biologiques. Jusqu'ici, les seuls cas restent ces lettres piégées contenant de l'anthrax postées à des sénateurs et des médias américains après le 11 septembre 2001. Elles ont tout de même fait cinq morts...

²⁰ Bolis *et al.*, 2015.

3

CE QUI NOUS GUETTE...

LE SPECTRE D'UNE GRIPPE ESPAGNOLE DES TEMPS MODERNES

1918. Alors que la première guerre mondiale touche à sa fin, se déclenche la pire pandémie grippale que l'humanité ait jamais connue : la grippe espagnole. Elle disparaîtra deux ans plus tard, avec son bilan effroyable d'un humain sur deux touchés dans le monde, et de 20 à 50 millions de morts selon les historiens. On sait aujourd'hui que la souche responsable de cette terrible grippe espagnole était de type A/H1N1, comme en 2009. Une découverte qui fait froid dans le dos... Car si jamais la version 2009 avait eu la virulence de son aînée de 1918, la situation aurait pu virer au cauchemar. C'est d'ailleurs aujourd'hui le scénario le plus redouté par les plus hautes autorités sanitaires mondiales, le fameux *worst case scenario*. Et c'est précisément contre lui que s'étaient préparées les autorités sanitaires en 2009, y compris en France. Voilà pourquoi, *a posteriori*, les mesures prises

ont pu paraître démesurées. De l'avis de certains experts tel Yves Mouton, il y a eu comme un effet d'emballlement, tant au niveau des scientifiques que des politiques craignant de se voir reprocher de ne pas avoir agi assez vite ni assez fort.

20 000 morts par jour en France

A posteriori, c'est toujours plus facile... Reprenons le fil des événements qui se sont enchaînés au printemps 2009. Le 11 avril, lors d'un congrès aux États-Unis, les experts français de la grippe entendent parler pour la toute première fois de ce nouveau virus. Les Américains mentionnent des cas bizarres survenus au Mexique et au Texas, un virus grippal aviaire ayant infecté plusieurs personnes... À peine quinze jours plus tard, le virus en était déjà au stade « pandémie » : il s'était répandu sur plusieurs pays. Une facilité de transmission entre hommes qui a de quoi faire pâlir même les plus grands experts qui en ont vu d'autres... Et le 11 juin, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait tous les continents touchés. Il n'aura donc fallu que deux mois pour que ce virus totalement inconnu se propage sur toute la planète ! Imaginons maintenant que cette souche fulgurante ait provoqué une mortalité de 50 % ; autrement dit, chaque fois qu'elle se transmet, un malade sur deux en meurt. Et disons que notre souche virtuelle tuant une personne sur deux n'infecte « que » 20 % de l'humanité (la première année de sa circulation, la souche de 2009 aurait infecté jusqu'à 30 % de la population mondiale). Cela fait donc 10 % de la population mondiale rayée de la surface du globe, soit 700 millions de personnes. Rien que pour la France, le bilan sur un an serait d'environ 6,7 millions de morts... soit environ 20 000 par jour !

Toutefois, ce scénario suppose que notre supervirus grippal mortel se propage aussi facilement que celui de 2009. Or si ce dernier s'est répandu aussi vite, notamment *via* le transport aérien, c'est en partie parce qu'il ne provoquait la plupart du temps que des symptômes bénins. Mais avec un virus qui tuerait la moitié des malades, les réactions seraient très différentes. On peut imaginer un arrêt du transport aérien (provoquant au passage un effondrement de l'économie mondiale), des gens qui restent cloîtrés chez eux, un port de masque et de gants obligatoires, un lavage des mains permanent, etc. Bref, la population se méfierait beaucoup plus. Au final, le rythme de transmission de ce virus hautement mortel serait donc certainement moindre que celui du A/H1N1 de 2009. Par ailleurs, le virus mortel aurait de bonnes chances de muter dans des formes moins virulentes lui permettant d'infiltrer bien davantage la population. La mortalité globale des différentes formes du virus chuterait alors pour atteindre peut-être 5 %, 2 %... voire même 1 %. Ce qui reste toutefois gigantesque en termes de conséquences sanitaires. Car si on reprend notre calculette, 1 % d'un tiers de la population mondiale, ça fait tout de même 20 millions de morts, pas très loin des estimations basses de la grippe espagnole.

Un kaléidoscope génétique inquiétant

Tout bien pesé, un virus aussi virulent que celui de 1918 est-il vraiment près de revenir ? Hélas, oui. Fin 2003, le virus de la grippe aviaire A/H5N1 apparu en Asie tuait 60 % des personnes qu'il infectait... Ayant entraîné la mort de plusieurs dizaines de millions de volailles, et de centaines d'humains, le H5N1 n'est heureusement pas capable de se transmettre d'homme à homme. Mais s'il

s'acoquinait avec un virus grippal hautement transmissible entre hommes type H1N1 ? C'est bien ce que les experts redoutent au plus haut point : une recombinaison génétique entre un virus grippal hautement pathogène type H5N1 et un autre hyper transmissible type H1N1, ou bien encore des mutations génétiques au sein du H5N1 le rendant aussi transmissible entre hommes que le H1N1. Un scénario qui n'a rien à voir avec la science-fiction, et même jugé probable par l'OMS.

Car les virus grippaux ont cette fâcheuse tendance à muter à une vitesse considérable, et leur génome en huit

Les grandes flambées grippales de l'histoire

Au moins quatre grandes pandémies grippales ont frappé l'humanité jusqu'ici. La première, et la pire, c'est bien sûr la grippe espagnole de 1918 avec un virus A/H1N1 dérivé d'une souche aviaire qui aurait fait jusqu'à 50 millions de morts. Baptisée « grippe asiatique », la deuxième survint en 1957 en Chine, avec un virus A/H2N2 qui fit deux millions de morts selon certaines estimations. Troisième pandémie en 1968 avec la grippe de Hong Kong, un virus A/H3N2 cette fois, qui fit un million de morts à l'échelle planétaire selon l'OMS. Une grippe dont se souviennent encore nombre de médecins hospitaliers de l'époque obligés de mettre en place un véritable tri de guerre face à l'afflux de malades, en réservant lits et respirateurs encore disponibles à ceux ayant le plus de chances de survie... Une grippe dont les garagistes aussi se sont longtemps souvenus car on dit que les médecins ont tous changé leur auto ! La dernière pandémie en date aura donc été la grippe A/H1N1 de 2009 partie du Mexique et que certains ont donc très logiquement baptisée « grippe mexicaine »... au grand dam des autorités de Mexico qui refusent ce qualificatif très néfaste en termes d'image. Enfin, en plus de ces quatre grandes pandémies prouvées par analyses virologiques, les experts suspectent aussi fortement deux autres épisodes pandémiques : l'un en 1889, très probablement dû à un virus A/H2N2, puis un autre en 1900 sans doute provoqué par un virus A/H3N8.

segments est très propice aux réassortiments avec leurs congénères. Pour preuve, le H1N1 de 2009 était lui-même une recombinaison de virus grippaux humain, aviaire et porcin. En 2009, quand survint le H1N1, le H5N1 sévisait encore çà et là... Et actuellement, de nombreux autres virus grippaux circulent chez les animaux, comme en témoigne l'épidémie de grippe aviaire qui s'est déclenchée fin 2015 dans le Sud-Ouest de la France, et qui a nécessité la mise en place d'un véritable « vide sanitaire » *via* l'abattage de très nombreux canards d'élevage. Voilà pourquoi certains infectiologues tel Bruno Lina n'hésitent pas à comparer cet inquiétant scénario au tremblement de terre tant redouté par les habitants de San Francisco : on ne sait quand ni sous quelle forme, mais on sait qu'il arrivera ! Bref, c'est aussi imprévisible qu'inéluctable. Heureusement, les moyens de prévention et de traitement qui ont été développés devraient limiter la casse... Mais seul l'avenir nous le dira !

La France est-elle préparée à une pandémie ?

Très concrètement, sur le terrain, que se passerait-il en cas d'émergence d'un tel « supervirus » grippal ? Comme tous les pays membres de l'OMS, la France s'est dotée d'un « plan pandémie ». Impossible de l'exposer en détail en quelques lignes, mais certaines mesures donnent tout de même une idée. La version maximaliste du plan prévoit par exemple la fermeture des écoles, théâtres et autres salles de spectacles. Des structures de soins dédiées seraient mises en place dans les hôpitaux qui se concentreraient sur les cas les plus sévères. Les patients aux symptômes modérés pourraient être pris en charge dans des hôtels recyclés en structures de soins. Dans le même temps, des médecins à la retraite seraient remis au travail.

Vaccins, antiviraux... des stocks entiers de médicaments seraient mis en lieux hautement sécurisés. L'approvisionnement en eau potable, en électricité et en nourriture (par ex., Rungis) serait également sécurisé. De grands hangars réfrigérés seraient mis en place pour « stocker » les corps des patients décédés. Enfin, il existe de nombreuses mesures secret défense... On le voit, ces plans pandémiques vont donc très loin, mais ils ne seraient bien sûr appliqués dans leur totalité qu'en cas de menace maximum. Dans tous les cas, leur déploiement serait directement sous la responsabilité du Premier ministre, avec un délégué interministériel dédié pour coordonner les réponses à apporter par les différents ministères : Santé, Industrie, Énergie, Défense....

Des supervirus créés en laboratoire

Face à cette menace très concrète, certains scientifiques ont décidé de créer de toutes pièces ces « supervirus » grippaux en laboratoire. Leur argument : vu que cela va de toute manière arriver, autant s'y préparer ! L'objectif est de mieux comprendre comment surviennent ces réassortiments, les mutations à l'œuvre, les molécules en jeu, les mécanismes.... afin de développer des stratégies vaccinales plus efficaces dès maintenant. Au centre Érasme de Rotterdam (Pays-Bas), l'équipe du virologue Ron Fouchier a par exemple créé un virus mutant de la grippe aviaire A/H5N1 aussi mortel que son variant naturel de l'épidémie de 2007... mais se transmettant facilement entre mammifères²¹. Aux États-Unis, des scientifiques ont pour leur part créé un virus grippal A/H1N1 invincible pour le système immunitaire humain ! Craignant que ces

²¹ Zhang *et al.*, 2013.

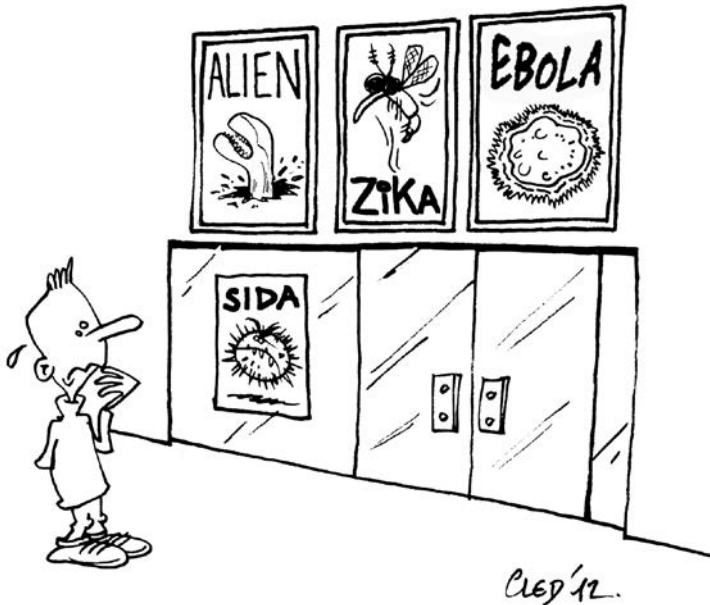
études soient récupérées pour des actes de bioterrorisme, les revues scientifiques dans lesquelles était prévue leur publication ont dû les retarder, le temps de prendre le pouls de la communauté scientifique. Car ces travaux suscitent une vive polémique dans le monde même de la recherche, certains infectiologues les considérant beaucoup trop dangereux. Et si un virus aussi mortel que celui de la grippe espagnole s'échappait dans la nature ? s'inquiètent-ils. D'autres experts ne partagent pas cette inquiétude, estimant ces travaux nécessaires et réalisables de manière très encadrée dans de bonnes conditions de sécurité... Bref, pour eux le « jeu » (œuvrer en amont à la protection des populations) en vaut la « chandelle » (le risque que ces virus s'évadent). Pour le dire en termes plus diplomatiques, ils estiment le bilan bénéfices/risques positif.

DES MOUSTIQUES EN COULISSES

Lundi 1^{er} février 2016. À l'issue d'une réunion d'experts infectiologues, l'OMS qualifie l'épidémie de virus Zika en cours d'« urgence de santé publique à l'échelle internationale ». Il faut dire que la situation est pour le moins alarmante : le virus se propage à grande vitesse, touchant déjà plusieurs dizaines de pays, avec pour principaux responsables les fameux moustiques-tigres.

Entre 2012 et 2014, Zika infecte ainsi la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie française (55 000 personnes). L'épidémie se propage ensuite dans d'autres îles du Pacifique telles les îles Cook et l'île de Pâques. Puis en mai 2015, une flambée épidémique de grande ampleur se déclare au Brésil, qui infecte près d'un million et demi de personnes en seulement quelques mois ! Selon des études

menées sur le terrain, il aura suffi que 3 moustiques *Aedes* locaux sur 1 000 portent le virus... Zika gagnera ensuite plus d'une vingtaine de pays du continent américain. Martinique, Guyane française, Guadeloupe... les départements et territoires d'outre-mer français ne sont pas épargnés. En avril 2016, l'épidémie avait déjà atteint pas moins de 66 pays. Et rien que sur le continent américain, l'OMS s'attend à près de quatre millions de personnes infectées par le virus en 2016. Heureusement, la très grande majorité des malades ont des symptômes relativement bénins qui disparaissent sous deux à sept jours : maux de tête, petite fièvre, conjonctivite, éruption cutanée, douleurs musculaires et articulaires, etc. Mais la possible survenue de symptômes beaucoup plus inquiétants va alarmer les experts...



La Métropole s'inquiète

Les grandes flambées épidémiques de Polynésie française et du Brésil font en effet apparaître des cas de complications neurologiques et auto-immunes. On assiste par exemple à une recrudescence de personnes atteintes du syndrome Guillain-Barré, grave trouble neurologique où le système immunitaire du patient attaque les nerfs périphériques, pouvant conduire à la paralysie et au décès. On note également une hausse inhabituelle des cas de microcéphalies, une atrophie du crâne source de graves complications chez les enfants qui en sont atteints : convulsions, troubles de l'apprentissage, épilepsie, infirmité motrice cérébrale, perte d'audition, problèmes visuels... Fin avril 2016, pas moins de treize pays avaient signalé une hausse des cas de syndrome de Guillain-Barré en lien avec Zika, et six territoires une hausse des microcéphalies : Brésil, Polynésie française, Cap-Vert, Colombie, Martinique et Panama. Face à cette multiplication des cas, l'OMS a fini par annoncer que le lien de causalité entre Zika et ces deux pathologies faisait désormais consensus. Bref, le virus semble bel et bien capable de s'attaquer au système nerveux central. Enfin, s'il était besoin de compléter ce sombre tableau, plusieurs pays ont enregistré des cas de transmission du virus entre humains, par voie sexuelle. On y trouve des pays d'Amérique latine (Argentine, Chili, Pérou), d'Océanie (Nouvelle-Zélande), mais aussi les États-Unis, l'Italie, le Portugal... ou bien encore la France²².

Au printemps 2016, quelque 170 cas de Zika ont été recensés dans l'Hexagone chez des personnes revenant

22 D'Ortenzio *et al.*, 2016.

d'une zone infectée, dont sept femmes enceintes et un cas de complication neurologique. Une personne a également été infectée par voie sexuelle. Les autorités sanitaires sont inquiètes. En effet, bien qu'on ne sache pas encore si Zika s'adapte bien aux *Aedes albopictus*²³, ces moustiques-tigres sont déjà installés dans le Sud de la France depuis plusieurs années. Pire, à plusieurs reprises, mais dans de rares cas, ils ont déjà réussi à transmettre localement d'autres arbovirus cousins du Zika : les virus du chikungunya et de la dengue. Cette dernière touche en effet désormais l'Europe : les deux premiers cas autochtones

Zika : les 6 questions que tout le monde se pose

1. Comment l'attrape-t-on ?

En se faisant piquer par un moustique-tigre *Aedes* qui véhicule le virus. Il s'agit généralement d'*Aedes aegypti* qui sévit en zones tropicales et subtropicales. Présent sur les zones tempérées comme la France, son cousin *Aedes albopictus* en est potentiellement capable. Récemment, on a aussi découvert que Zika pouvait se transmettre par rapports sexuels. Enfin, les femmes enceintes peuvent le transmettre au fœtus. En revanche, bien qu'on en ait retrouvé dans du lait maternel, rien ne prouve qu'il puisse être ainsi transmis aux bébés.

2. Sur quoi se base le diagnostic ?

Sur les symptômes et les événements personnels récents : piqûres de moustiques, voyages en zone infestée... Mais le diagnostic ne peut être confirmé que par des analyses de laboratoire prouvant la présence du virus dans le sang ou d'autres liquides biologiques, tels l'urine ou la salive.

3. Quels symptômes provoque-t-il ?

La plupart du temps l'infection est asymptomatique et lorsqu'il y a des symptômes, ils sont bénins : fièvre légère, éruption cutanée, conjonctivite, douleurs musculaires et articulaires, fatigue. Ils disparaissent habituellement au bout de deux à sept jours.

23 ECDC, 2016.

4. Quelles complications peut-il engendrer ?

Les chercheurs ont établi un lien causal entre les récentes épidémies de Zika et la hausse du nombre de microcéphalies (enfants au crâne atrophié) et de syndromes de Guillain-Barré (trouble neurologique mortel). Certains cas récents suggèrent aussi un lien entre Zika et d'autres anomalies cérébrales ou neurologiques telle la « myélite », une inflammation de la moelle épinière.

5. Comment le traite-t-on ?

Il n'existe pas de traitement spécifique contre Zika. On ne sait traiter que ses symptômes avec des médicaments courants contre la douleur et la fièvre. On conseille aussi de se reposer et de boire beaucoup d'eau. Mais en cas d'aggravation des symptômes, il faut absolument consulter un médecin ! Aucun vaccin n'est disponible.

6. Comment s'en protéger ?

Tout simplement en évitant les piqûres de moustiques ! Pour cela plusieurs mesures peuvent être prises : vêtements aussi couvrants que possible, répulsifs anti-moustiques, moustiquaires, vider ou couvrir tous les objets contenant de l'eau stagnante (par ex., pots de fleurs, pneus). Contre le risque de transmission sexuelle, le préservatif est recommandé : deux mois après le retour d'une zone d'épidémie, et six mois en cas de symptômes.

ont été recensés en 2010 à Nice. En 2012, sur l'archipel portugais de Madère, une flambée a provoqué plus de 2 000 cas, et des cas importés ont été détectés dans dix autres pays européens. Probablement introduit par un voyageur en provenance d'Inde, le chikungunya a lui fait son apparition en Europe en septembre 2007, touchant près de 300 personnes dans la région de Ravenne au nord-est de l'Italie. En 2010, deux premiers cas autochtones étaient signalés dans le département du Var. En 2014, la France confirmait quatre cas d'infections au chikungunya contractés localement à Montpellier... En cause, une fois de plus, le moustique *Aedes albopictus* qui a colonisé ces zones et préparé le terrain. Actuellement en

France, une trentaine de départements rassemblent toutes les conditions propices à l'émergence du chikungunya : présence du moustique *Aedes albopictus*, température et humidité favorables à l'éclosion de ses œufs... et de nombreux déplacements de populations entre la Métropole et les Antilles. Voilà pourquoi l'infection à chikungunya a été ajoutée à la liste des maladies à déclaration obligatoire et qu'un dispositif de surveillance renforcée est en place depuis janvier 2006.

Le changement climatique propice aux arbovirus

Heureusement, les *Aedes* disparaissant durant l'hiver en Métropole, si le chikungunya générerait une épidémie dans le Sud de l'Hexagone, elle devrait s'arrêter en octobre-novembre. Mais avec le réchauffement climatique, la donne pourrait changer... Selon les experts, ce dernier devrait favoriser la propagation des insectes vecteurs de maladies infectieuses vers le nord dans les années à venir, dont ces fameux moustiques-tigres *Aedes*, et avec eux les

Femmes enceintes : prudence !

Depuis que l'on sait que Zika peut perturber le développement cérébral du fœtus (microcéphalies), les femmes enceintes font l'objet d'une attention toute particulière. Il leur est ainsi vivement recommandé de se protéger des piqûres de moustiques et du risque de transmission sexuelle (préservatif, abstinence). La transmission du virus Zika des femmes enceintes à leur fœtus a en effet été documentée, avec un risque de microcéphalie plus élevé en cas d'infection au cours du premier trimestre de grossesse. Une infection près du terme pourrait même potentiellement entraîner une transmission à la fois pendant la grossesse et lors de l'accouchement, même si cela n'a pas été scientifiquement prouvé à ce jour. Enfin, rien ne prouvant une transmission par le lait maternel, l'OMS continue à recommander l'allaitement exclusif au sein pendant les six premiers mois de vie.

arbovirus qu'ils véhiculent : Zika, chikungunya, dengue... La multiplication de cas en France métropolitaine est donc une menace prise très au sérieux. Pire encore, le réchauffement climatique pourrait rendre le moustique-tigre encore plus contagieux. En effet, sous l'effet de la chaleur, le virus Zika contenu dans son tube digestif remonterait plus vite dans sa salive, accroissant d'autant le risque qu'il transmette la maladie avant de mourir. De plus, le réchauffement accélère l'incubation des œufs des moustiques qui se reproduisent ainsi davantage. Et il ne faut pas oublier qu'*Aedes albopictus* est capable d'hiberner pour survivre dans des régions aux températures plus basses... Enfin, dans la zone pacifique, le phénomène cyclique de réchauffement des eaux océaniques El Niño pourrait aussi avoir un effet sur la transmission du virus Zika. El Niño provoque en effet des inondations, des pluies torrentielles et une hausse de la température. Autant de conditions rêvées pour le moustique-tigre local — *Aedes aegypti* — qui se reproduit dans les eaux stagnantes. De l'avis même de l'OMS, on peut donc aussi s'attendre à une prolifération de ces moustiques avec El Niño²⁴...

LA FRANCE EN PROIE À DES BACTÉRIES INVINCIBLES

À tout moment, plus de 1,4 million de personnes à travers le monde souffrent d'infections contractées dans des établissements de santé, les fameuses « infections nosocomiales »... soit entre 5 et 10 % des patients admis dans des hôpitaux modernes de nos pays développés. Des

24 OMS, 2016a.

chiffres qui retentissent comme un signal d'alarme ! Rien que sur l'Hexagone, sur 15 millions d'hospitalisations annuelles, 750 000 sont compliquées par une pathologie de cette nature, entraînant 4 200 décès. Aujourd'hui, l'OMS n'hésite donc pas à parler de « défi mondial pour la sécurité des patients ». Mais au-delà de l'aspect sanitaire, le problème est également économique. En France, le surcoût généré par ce problème de santé publique est évalué à plus de 2 milliards d'euros annuels. À quoi sont dues ces maladies que l'on attrape dans les hôpitaux, cliniques et autres structures de soins ? Une part significative d'entre elles sont causées par des souches bactériennes devenues résistantes à plusieurs antibiotiques en raison de l'utilisation massive et inappropriée de ces derniers. En matière de prescriptions d'antibiotiques à l'hôpital, la France se situe aujourd'hui au septième rang des pays les plus consommateurs. Et alors qu'elle s'était réduite après 2002, la consommation d'antibiotiques en ville est revenue à des niveaux très élevés dans notre pays : 30 % de plus que la moyenne européenne, et trois fois plus que les pays les plus vertueux. Une surconsommation qui fait aussi mal au porte-monnaie avec une dépense injustifiée de 71 millions d'euros par rapport à la moyenne européenne²⁵... et de 441 millions par rapport aux meilleurs élèves de l'Union !

Les infections nosocomiales sont ainsi devenues une priorité sanitaire dans de nombreux pays, notamment dans les services de réanimation obligés de pratiquer des gestes invasifs compte tenu de l'état des patients. En France, elle se traduit par un programme national de prévention. Mais force est de constater que de gros efforts sont encore nécessaires pour mieux les prévenir, les

25 ANSM-InVS, 2015.

diagnostiquer et les traiter. Rien que deux chiffres pour s'en convaincre : en France, 158 000 personnes contractent chaque année une infection à bactérie multirésistante... 12 500 en décèdent. Parmi ces bactéries dites multirésistantes, on trouve par exemple des staphylocoques dorés, des bacilles à gram négatif ou bien encore des entérocoques (bactéries que l'on trouve généralement dans les selles) contre lesquels on ne dispose plus que d'un nombre très limité de molécules actives. Les trois types d'infections les plus courantes sont urinaires, celles situées au niveau des plaies opératoires et les pneumopathies.

SARM ET EBLSE : des bactéries sous haute surveillance

Deux grands types de bactéries multirésistantes inquiètent tout particulièrement les spécialistes. Tout d'abord, les souches de staphylocoques dorés devenues résistantes à l'antibiotique méticilline, les « SARM » pour les intimes... Ces bactéries peuvent en effet provoquer diverses infections cutanées, pulmonaires et osseuses, mais aussi des septicémies, en particulier dans les unités de soins intensifs. Des staphylocoques qui peuvent s'avérer mortels. Selon l'OMS, les malades atteints du SARM ont un risque de décès accru de 64 % par rapport à ceux infectés par une forme non résistante. Mais ces dernières années, le renforcement des mesures d'hygiène dans les hôpitaux commence à porter ses fruits sur ces SARM. Une tendance à la baisse notamment liée à un recours plus systématique aux solutions hydroalcooliques contre ces bactéries qui colonisent principalement la peau. Une baisse qui semble toutefois se tasser...

À l'inverse, nichés dans le tube digestif qui contient bien plus de bactéries que notre peau, d'autres microbes multirésistants aux antibiotiques sont en plein essor.

Parmi eux, les EBLSE pour « entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu ». Derrière ce nom barbare se cachent des bactéries de type *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae*, des bacilles gram négatif devenues résistantes à la troisième génération d'une classe d'antibiotiques majeure : les céphalosporines.

Prenons le cas des *Escherichia coli* BLSE, responsables de nombreuses infections urinaires. Très tôt, elles sont devenues d'abord résistantes à la célèbre amoxicilline. Du coup, cet antibiotique n'a plus pu être utilisé en première intention. On l'a alors remplacé par d'autres molécules antibiotiques : des céphalosporines de troisième génération notamment. Mais des souches, encore assez rares heureusement, y sont également devenues résistantes. Les médecins doivent alors se résoudre à utiliser des antibiotiques de réserve à ne prescrire qu'en dernier recours : les carbapénèmes. Fin de l'histoire ? Pas du tout ! Car là encore, leur utilisation massive a généré de nouvelles souches résistantes : les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). Un phénomène qui touche aussi les *Klebsiella pneumoniae*. En France, les formes EPC représentent heureusement moins de 1 %, mais leur proportion a déjà atteint des seuils affolants dans d'autres pays européens : plus de 62 % en Grèce, près de 33 % en Italie, etc²⁶. Une situation très alarmante quand on sait que les EPC sont en train d'émerger en France et qu'elles peuvent provoquer des infections difficiles... voire impossibles à traiter. Selon Santé publique France, l'émergence puis la diffusion des EPC risque de conduire à de véritables « impasses thérapeutiques »... voire carrément de mettre en péril les grandes avancées de la médecine moderne !

26 InVS, 2015b.

Dans certains pays, les carbapénèmes sont déjà inefficaces chez plus de la moitié des patients traités pour des infections à *Klebsiella pneumoniae*...

Améliorer la prévention

Alors comment lutter contre ces infections nosocomiales ? Ici, l'adage « mieux vaut prévenir que guérir » prend tout son sens. En effet, traiter le problème à la source constitue un enjeu crucial car certaines souches bactériennes résistent à la plupart des antibiotiques disponibles... et quelques-unes à tous ! Heureusement, ces dernières sont encore très rares. Il est donc bienvenu de limiter l'usage de ces médicaments à l'intérieur et à l'extérieur des structures de soins. Un recours plus raisonné à ces antibiotiques devient en fait indispensable. Voilà pourquoi de plus en plus d'hôpitaux se sont dotés d'un « référent en antibiothérapie » qui fournit des conseils aux médecins au cas par cas : faut-il absolument prescrire un traitement antibiotique à tel ou tel patient ? Si oui, quelle est la durée raisonnable de prescription ? Quel autre antibiotique utiliser si nécessaire ?... Autant de questions auxquelles ces référents peuvent apporter des réponses aux prescripteurs d'antibiotiques.

Une autre mesure consiste en une mobilisation de tous, *via* des mesures d'hygiène, pour limiter les transmissions entre les patients hospitalisés. Au premier rang des « mobilisés » : les personnels des établissements de santé bien sûr. Lavage répété et approprié des mains, désinfection du matériel avant l'examen de chaque malade, réduction des gestes invasifs, port de gants, de surblouses, de masques... de très nombreux gestes peuvent être mis en œuvre, et modulés en fonction du niveau de risque. Mais les patients sont également au cœur du dispositif.

Hygiène corporelle rigoureuse, non manipulation personnelle des drains et autres cathéters, dépilation de la zone opératoire et douche antiseptique avant une intervention chirurgicale... constituent aussi des gestes protecteurs. Enfin, les visiteurs sont également invités à suivre une série de recommandations : lavage des mains avant et après chaque visite, pas de visite en cas de maladie transmissible par voie aérienne ou cutanée, ne pas offrir de plantes en pot, etc. Mais si ce renforcement de l'hygiène porte ses fruits sur les SARM, il ne suffit pas pour les EBLSE. Pour ces dernières, des efforts sans relâche doivent être faits en matière de désinfection des chambres, et notamment les objets en contact avec les matières fécales (toilettes, bassins, etc.).

Dépister au plus vite

Toutefois, la prévention ne fait pas tout. Il faut aussi détecter les porteurs de bactéries résistantes aux antibiotiques. L'idée étant de les isoler au plus vite et d'identifier les souches impliquées, pour limiter la dissémination. C'est à ce stade qu'entre en jeu la phase cruciale du dépistage. Aujourd'hui, dès leur arrivée à l'hôpital, les patients à risque subissent généralement un prélèvement afin de déterminer s'ils sont porteurs de ces bactéries résistantes. Il peut s'agir d'individus souffrant d'une pathologie aiguë et grave, de personnes immunodéprimées, âgées, de nouveau-nés ou prématurés... Mais les techniques classiques ne permettent généralement pas d'obtenir les résultats des analyses avant 24 à 48 heures ! Durant ce laps de temps, les équipes médicales essayent, dans la mesure du possible, de séparer ces patients des autres malades. Un isolement qui génère des problèmes d'organisation... et des surcoûts considérables. Et quand il n'est

pas techniquement réalisable, les risques de transmission augmentent. Voilà pourquoi certaines équipes de recherche travaillent au développement de tests diagnostics moléculaires plus rapides, par exemple à partir d'un simple échantillon de selles. Cela afin de détecter en seulement quelques heures les patients à risque dont le système digestif est colonisé par des bactéries résistantes aux antibiotiques. De quoi optimiser la stratégie d'isolement, limiter les disséminations et fournir rapidement les types de résistance à l'œuvre.

Développer de nouveaux antibiotiques

Enfin, afin de mieux soigner les infections nosocomiales dues aux bactéries multirésistantes, la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques est également indispensable. D'autant qu'aucune nouvelle classe d'antibiotiques n'a été découverte depuis des dizaines d'années, et que des gènes de résistance se développent contre toutes les familles de molécules pharmaceutiques disponibles. Tant et si bien que les médecins se trouvent dans certains cas aussi démunis qu'à l'ère pré-antibiotique ! Quelques équipes essayent donc de mettre au point de nouvelles classes d'antibiotiques, des *startups* développent des produits empêchant l'accumulation des antibiotiques au niveau du colon.... Mais force est de constater que la recherche dans ce domaine n'est pas très dynamique, les groupes pharmaceutiques préférant se concentrer sur des marchés plus rémunérateurs... Car ces derniers tiennent un raisonnement assez simple : pourquoi investir dans le développement de médicaments dont les autorités inciteront à limiter l'usage, et donc les ventes, afin de réduire le risque d'apparitions de bactéries résistantes à ces nouvelles molécules ? Toutefois, face à ce problème de

santé publique devenu majeur, quelques firmes pharmaceutiques commenceraient timidement à réinvestir ce champ d'activité. Mais quoi qu'il en soit, dans le contexte actuel, l'heure est plus que jamais à la mobilisation générale, pour surtout préserver le plus longtemps possible l'efficacité de nos antibiotiques actuels.

DES VIRUS CANCÉRIGÈNES

On l'oublie souvent, mais de nombreux agents infectieux sont également impliqués dans un autre fléau en pleine émergence : le cancer. Selon les études les plus récentes sur le sujet, près de deux millions de nouveaux cas de cancers seraient ainsi directement liés à une infection... soit près de 16 % des cancers diagnostiqués chaque année dans le monde. Dans les pays en développement, cette proportion atteint même 23 %... soit près d'un quart ! Et dans les pays industrialisés comme la France, on en est déjà tout de même à 7 %²⁷. Pire encore, un décès par cancer sur cinq à travers le monde est imputé à une infection.

Principaux responsables de ces cancers induits par des microbes : les virus. On estime en effet qu'ils sont impliqués dans 15 % des cancers à eux seuls. L'exemple le plus frappant est sans doute celui du cancer du col de l'utérus devenu le second cancer le plus fréquent chez la femme après celui du sein ; il représente près de 50 % des cas de cancers attribuables à une infection chez la femme. Dans tous les cas, ce cancer est lié à une infection par papillomavirus humains (HPV), des virus sexuellement transmissibles. Mais ces derniers sont aussi impliqués

²⁷ Oh et Weiderpass, 2014.

dans 14 % des cancers de l'oropharynx, 10 % des cancers du larynx, 8 % des cancers de la cavité orale et bien d'autres cancers : vulve, vagin, pénis, anus...

Ceci dit, les HPV sont bien loin d'être les seuls pathogènes impliqués dans la survenue de cancers. Il y a aussi bien sûr les virus des hépatites B et C impliqués dans le cancer primitif du foie. Mais pas seulement... Qui sait que le virus d'Epstein-Barr (EBV) peut déclencher des lymphomes et des cancers du nasopharynx, que l'herpès virus humain dit de type 8 est impliqué dans le sarcome de Kaposi, le rétrovirus HTLV-1 dans des leucémies et le lymphome T de l'adulte... ? Et aussi n'oublions pas que quelques bactéries ou parasites induisent eux-mêmes des cancers, telle la fameuse *Helicobacter pylori* en cause dans le cancer de l'estomac ou bien encore le parasite *Schistosoma haematobium* pour certains cancers de la vessie.

Des mécanismes complexes et encore mystérieux

Comment un virus peut-il provoquer un cancer ? En fait, c'est assez logique. Le cancer peut en effet se résumer à un dérèglement du programme génétique que la cellule utilise pour contrôler ses divisions. Les cellules cancéreuses se mettent alors à se multiplier de façon totalement anarchique... jusqu'à former une tumeur. Or, pour se dupliquer, les virus doivent pénétrer au cœur des cellules et détourner la machinerie cellulaire à leur profit. Souvent, cela aboutit à la destruction de la cellule. Mais parfois, c'est plus insidieux : le virus s'installe et dérègle cette machinerie sans tuer la cellule. Que ce virus vienne à dérégler le système de contrôle de la multiplication cellulaire, et cela peut induire un cancer. Enfin, voilà la logique générale... Car dans le détail, les mécanismes mis en jeu semblent nettement plus complexes. C'est

pourquoi de nombreuses équipes à travers le monde essayent de mieux les décrypter. Et la situation se complexifie encore quand on sait que dans de nombreux cas, les virus ne peuvent induire de cancers qu'en présence de cofacteurs. Pour preuve, toutes les personnes infectées par des virus susceptibles d'induire un cancer n'en développent pas forcément un... heureusement, du reste ! Ces cofacteurs peuvent être de nature environnementale, alimentaire, génétique... Enfin, cette transformation cancéreuse viro-induite nécessite généralement de nombreuses étapes, en témoigne le délai entre l'infection initiale et le déclenchement du cancer qui est souvent de plusieurs décennies. Exemple emblématique, le rétrovirus HTLV-1 pouvant induire une très grave leucémie : très souvent l'infection au HTLV-1 a lieu *via* l'allaitement du bébé, bébé qui ne déclarera cette leucémie viro-induite qu'à l'âge de... 50-60 ans !

Quelle stratégie globale contre ces cancers « infectieux » ?

Contre ces cancers « infectieux », la prévention passe d'abord par des mesures destinées à éviter l'exposition aux agents infectieux : distribution de seringues pour les toxicomanes, sensibilisation au port du préservatif, etc. Le nerf de la guerre consiste aussi à dépister le plus vite possible les infections potentiellement cancérogènes. Objectif : limiter au maximum le risque de transmission... et traiter au plus vite les malades afin que les virus en cause n'aient pas le temps de mettre en œuvre leurs mécanismes cancérogènes. Comme dans de très nombreux pays, les autorités sanitaires françaises recommandent aussi clairement les vaccinations contre le virus de l'hépatite B et les papillomavirus humains qui, de ce fait, sont pris en charge par l'Assurance maladie.

Vaccin contre l'hépatite B : fin de la polémique ?

Le cancer du col de l'utérus n'est pas le premier cancer à bénéficier d'un vaccin. Depuis déjà longtemps, on lutte contre le cancer primitif du foie (hépatocarcinome) grâce au vaccin contre le virus de l'hépatite B qui a drastiquement fait chuter le nombre de cas. Mais là encore, une polémique a longtemps fait rage. En effet, certains suspectaient ce vaccin d'induire des maladies neurologiques dites « démyélinisantes », au premier rang desquelles la sclérose en plaques. Une affaire qui remonte à 1994, lorsque le gouvernement de l'époque avait lancé une vaste campagne visant à vacciner plus de 20 millions de Français contre l'hépatite B. En 1998, suite à des cas de scléroses en plaques chez certains patients vaccinés, une enquête avait été ouverte. On recensera ainsi une soixantaine de « victimes » dont neuf sont décédées. Trois anciens responsables des laboratoires pharmaceutiques Sanofi-Aventis et GlaxoSmithKline (GSK) sont alors mis en examen pour « tromperie aggravée ». S'ensuivront 17 années d'instruction... jusqu'au dénouement final le 9 mars 2016 : la justice a rendu un non-lieu concluant à une absence de « causalité certaine ». Pour le dire autrement, dans les différentes études épidémiologiques qui ont été conduites, aucun lien avéré n'a pu être établi entre les maladies démyélinisantes et la vaccination contre l'hépatite B... qui semble donc définitivement blanchie !

Depuis 2006 en France, les jeunes filles peuvent ainsi se faire vacciner contre plusieurs papillomavirus humains dont les deux jugés responsables de 70 % des cancers du col de l'utérus : les HPV dits de type 16 et 18. Commercialisé par Sanofi Pasteur, le vaccin le plus utilisé est le Gardasil® qui confère une protection de plus de 90 % contre une infection par ces deux virus (sur les quatre types d'HPV que visent ce vaccin)... tout comme son homologue Cervarix® du laboratoire GSK, arrivé sur le marché français un an plus tard. Le lien causal entre infections à papillomavirus humains et lésions précancéreuses puis cancéreuses étant clairement établi, ces vaccins sont déjà enregistrés dans plus de 150 pays à travers le monde,

et introduits au calendrier vaccinal de l'immense majorité des pays développés telle la France. Au total, plus de 160 millions de doses de ces vaccins ont déjà été administrées sur la planète, dont plus de 5,5 millions rien que dans notre pays.

Mais comme souvent lors de l'introduction d'un nouveau vaccin, des polémiques surviennent²⁸. Ainsi, certains détracteurs des vaccins contre les HPV 16 et 18 soutiennent qu'ils ne seraient efficaces que dans 20 % des cas. Ce à quoi les « pro-vaccins » rétorquent que ce chiffre de 20 % reflète tout simplement l'inclusion dans certaines études de patientes déjà contaminées par ces papillomavirus avant la vaccination. On sait en effet qu'un vaccin ne protège que s'il est administré avant la contamination. Voilà pourquoi, pour une efficacité maximale, les autorités sanitaires recommandent de vacciner tôt, avant le début des rapports sexuels. Les « anti-vaccins » jugent aussi mensonger l'allégation selon laquelle ces vaccins protégeraient contre 70 % des cancers du col de l'utérus. Sur ce point, tout spécialiste qui se respecte leur donnera raison. En effet, il n'est pas encore démontré que ces vaccins protègent contre le cancer du col utérin. Car pour cela, dans les études cliniques, il aurait fallu laisser évoluer les lésions précancéreuses des patientes ayant reçu un placebo sans les traiter... ce qui est bien heureusement inenvisageable pour des motifs éthiques évidents ! La démonstration de la prévention des cancers du col devra donc attendre que les études aient un suivi de 15 à 20 ans, délai moyen entre la contamination par un HPV et le diagnostic d'un cancer du col utérin.

28 Braly, 2015.

Vaccination « anti-cancer » : un complément du dépistage

Autre argument parfois avancé : des effets secondaires graves ne seraient pas exclus telles des maladies auto-immunes ou du système nerveux central. Et de s'appuyer sur l'exemple de cette femme qui en 2013, suite à de graves troubles du système nerveux central, avait déposé plainte contre le Gardasil®. La même année, le Japon avait suspendu sa recommandation pour la vaccination

Hépatite C : un médicament aussi révolutionnaire... que cher !

L'infection par le virus de l'hépatite C aussi peut conduire à un cancer du foie. Jusqu'ici, les traitements disponibles guérissaient à peine 50 % des malades. Jusqu'à l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements tel le Sovaldi® commercialisé par le laboratoire pharmaceutique américain Gilead. Comme d'autres nouveaux traitements contre l'hépatite C, cet antiviral autorisé en France en 2014 guérit en effet 90 % des patients... une révolution ! Mieux encore, contrairement aux médicaments de référence, le Sovaldi® n'a quasiment aucun effet secondaire. Bref, il semble avoir toutes les qualités... sauf une : son prix. Car Gilead compte bien transformer son médicament miracle en poule aux œufs d'or... Coût des trois mois de traitement ? 41 000 € ! Du coup, son remboursement par l'Assurance maladie a d'abord été réservé aux patients les plus gravement atteints. Mais de nombreuses voix s'élèvent contre ce prix jugé totalement exorbitant et injustifié par nombre de médecins et d'associations de patients. Des patients dont certains ont carrément tenté de se faire soigner à l'étranger... Car le Sovaldi® n'est pas vendu au même prix suivant les pays : de moins de 1 000 € en Égypte à plus de 60 000 \$ aux États-Unis ! D'autres pays, comme le Bangladesh ou l'Inde, ont carrément décidé de produire des génériques de ce médicament à prix cassés. En France, en mai 2016, la ministre de la Santé a annoncé son souhait que ces nouveaux traitements deviennent accessibles à tous les malades, et non seulement à ceux présentant déjà un stade avancé de la maladie. Charge maintenant au Comité économique des produits de santé (CEPS) de renégocier les tarifs...

anti-HPV... Là encore, de nombreux experts retoquent cet argument, rappelant que le suivi par les systèmes de pharmacovigilance aux niveaux national et international n'a montré aucune augmentation de pathologies graves, y compris de maladies auto-immunes telle la sclérose en plaques. Pour le dire autrement, aucun effet indésirable grave n'est apparu plus fréquent chez les filles vaccinées, même lorsque plus de 80 % d'entre elles le sont comme en Angleterre ou en Australie.

Enfin, certains jugent que cette vaccination anti-HPV risque de détourner les femmes du dépistage du cancer du col de l'utérus, une stratégie qui, elle, a prouvé son efficacité pour réduire la mortalité liée à ce cancer. Le concept ? Dépister la présence de lésions précancéreuses en prélevant des cellules au niveau du col utérin, c'est la technique dite du « frottis ». Si de telles lésions sont détectées, elles sont alors tout de suite traitées afin d'éviter leur éventuelle transformation en cancer. Mais là encore, tous les experts de bonne foi n'opposent pas les deux : pour eux, vaccination et dépistage doivent être menés de front si l'on veut venir à bout de ce cancer. On peut toutefois constater que, bien que la Haute Autorité de santé ait recommandé la mise en place d'un dépistage national organisé en 2010... il n'a toujours pas été mis en place. En revanche, le plan Cancer 2014-2019 compte augmenter le taux de couverture de la vaccination anti-papillomavirus, et le Haut Conseil de santé publique propose même désormais de vacciner les fillettes dès l'âge de 9 ans. Dans le même temps, un vaccin contre neuf types différents d'HPV, qui protégerait contre près de 90 % des cancers liés aux HPV, a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, puis en Europe en juin 2015.

DES AVANCÉES SUR LE FRONT DU SIDA

Et si nous étions en passe de gagner la bataille contre le VIH ? Les derniers chiffres de l'Onusida²⁹ sont en tout cas très encourageants. Entre 2000 et 2014, le nombre de nouvelles infections par le VIH a chuté de 35 % pour venir s'établir à 2 millions de cas. La baisse atteint même 58 % chez les enfants. En 2014 toujours, 1,2 million de personnes sont décédées de maladies liées au VIH, soit 42 % de moins que lors du pic observé en 2004, et 36,9 millions de personnes arrivant à vivre avec le virus dans le monde contre 33,3 millions en 2010. Enfin, en juin 2015, 15,8 millions de personnes avaient accès aux traitements antiviraux, 84 % de plus qu'en 2010. C'est donc clair et net : la dynamique de l'épidémie est infléchie (sauf peut-être en Europe de l'Est). Mais l'Onusida ne compte pas s'arrêter en si bon chemin... Prochain objectif très ambitieux : venir à bout de l'épidémie d'ici 2030 !

On le voit, l'heure est donc plutôt à l'optimisme au niveau international. Mais qu'en est-il en France ? Notre pays est-il aussi en passe de gagner la bataille contre le VIH ? Chaque année, à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre le sida, c'est devenu une tradition : Santé publique France actualise les données épidémiologiques nationales sur la maladie. Regardons donc de près ces dernières tendances... Aujourd'hui, près de 150 000 personnes vivent encore avec le VIH. Selon les chiffres les plus récents disponibles (2014), près de 6 600 personnes découvrent encore leur séropositivité dans l'Hexagone chaque année, soit le même niveau qu'en 2007. Certains y verront une stabilisation encourageante voire un enrayement, d'autres déploreront une stagnation

²⁹ Onusida, 2015.

inquiétante... Quoi qu'il en soit, ce chiffre montre que la dynamique du VIH est donc toujours bel et bien active chez nous. Mais cette donnée globale masque de fortes disparités. Car certains profils sont nettement plus touchés...

C'est notamment le cas des hommes ayant des rapports homosexuels : à eux seuls, ils totalisent 2 800 de ces 6 600 découvertes de séropositivité, soit 42 %... une tendance en hausse régulière depuis 2003, et qui s'accélère même depuis 2011. Dans cette catégorie de la population, les autres infections sexuellement transmissibles continuent aussi à augmenter ; en 2014, 80 % des cas de syphilis et 60 % des infections à gonocoques concernaient des hommes ayant des relations homosexuelles. Mais la situation est encore plus préoccupante chez les 15-24 ans homosexuels ou bisexuels, chez qui le nombre de découvertes de séropositivité a été multiplié par 2,4 en onze ans !

Pour eux, le risque de contracter l'infection est clairement en hausse. Une situation qui s'expliquerait en grande partie par une augmentation des pratiques sexuelles à risque, tel le non usage de préservatifs. Autre profil particulièrement impacté : les hétérosexuels nés à l'étranger qui concentrent 39 % des 6 600 cas de nouvelles séropositivités découvertes en 2014, et dont les trois quarts sont natifs d'Afrique subsaharienne. Les usagers de drogues ne comptent eux « que » pour 1 % des découvertes de séropositivité en 2014. Dernier indicateur inquiétant : le nombre de diagnostics précoces, un point stratégique. Alors que les diagnostics étaient de plus en plus précoces ces dernières années, cette tendance a marqué le pas en 2014 à 39 %, dans un contexte où l'activité globale de dépistage du VIH reste stable avec 5,3 millions de sérologies réalisées en 2014. Et *quid* des « trod », ces tests proposés

par les associations, capables de donner une première indication fiable en 30 minutes maximum à partir d'une simple goutte de sang ? Eh bien, ils restent encore marginaux par rapport à l'activité de dépistage en laboratoire : seuls 61 600 ont été effectués en France en 2014.

Face à ce constat général, l'heure est plus que jamais au renforcement de la prévention et du dépistage : préservatif, dépistage en laboratoire, trod... Car de récentes études le prouvent sans conteste : plus tôt se fait le diagnostic et donc la mise sous traitement antirétroviral, plus la qualité et l'espérance de vie du malade se rapprochent de celles de la population générale. De plus, en rendant la charge virale si basse qu'elle en devient indétectable, les anti-rétroviraux réduisent quasi à néant le risque de transmettre le VIH.

4

QUELLES ARMES POUR NOUS PROTÉGER ?

SURVEILLANCE RENFORCÉE... ET RÉACTIVITÉ !

SRAS en 2003, chikungunya en 2005, pandémie grip-pale A/H1N1 en 2009, et maintenant Zika... Autant de flambées épidémiques récentes qui poussent les autorités sanitaires à améliorer sans cesse les outils de détection des maladies émergentes. Car pour lutter efficacement contre ces pathologies infectieuses, il faut d'abord réussir à les détecter le plus tôt possible. Au niveau international, c'est l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui coordonne un réseau de laboratoires chargés d'identifier au plus vite la souche en cause dans une maladie infectieuse en train d'émerger. Lorsque l'agent pathogène est particulièrement dangereux (Ébola, grippe aviaire A/H5N1, variole...), son identification a lieu dans les laboratoires de très haute sécurité dits P4. Ici, le personnel travaille en scaphandres étanches, et dans une atmosphère en dépression, afin que les pathogènes n'aient aucune chance de s'échapper. C'est par exemple le cas du laboratoire P4

Inserm - Jean-Mérieux de Lyon qui a identifié la souche de virus Ébola ayant provoqué une flambée épidémique majeure dans plusieurs pays africains à partir de 2014... la terrible souche « Zaïre »³⁰. Et pour diagnostiquer encore plus vite ce genre de pathogènes directement sur le terrain, le P4 de Lyon et des chercheurs allemands ont même testé un « labo P4 mobile » sous forme de camion en Guinée durant la flambée épidémique ! Enfin, sachant qu'un grand nombre de maladies émergentes viennent du « réservoir animal », l'Organisation de la santé animale (OIE) a aussi son réseau international de vétérinaires qui scrutent en permanence les épidémies animales susceptibles d'être transmises à l'homme.

Sur notre continent, c'est le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) qui veille au grain. Avec une triple mission : identifier, évaluer et communiquer sur les menaces actuelles et émergentes pour la santé humaine dues aux maladies infectieuses. Pour y parvenir, l'ECDC travaille en partenariat avec les organismes nationaux de protection de la santé à travers toute l'Europe, afin de renforcer et développer la surveillance des maladies à l'échelle continentale et les systèmes d'alerte précoce. Rien qu'en France, Santé publique France coordonne près de 70 systèmes de surveillance qui scrutent en permanence l'évolution de toute une série d'agents pathogènes sur l'Hexagone. Hausse du nombre de cas, modifications des caractéristiques des populations atteintes, événements atypiques... tous les indicateurs remontent à lui par divers canaux bien établis : maladies à déclaration obligatoire, réseaux de laboratoires coordonnés par les centres nationaux de référence (CNR), signalement des infections nosocomiales ou des résistan-

30 Baize *et al.*, 2014.

ces aux anti-infectieux, etc. Les experts scrutent aussi de plus en plus la fréquentation des services d'urgences, l'objet des consultations en médecine générale, des admissions à l'hôpital... c'est la surveillance dite syndromique. Enfin, ils utilisent des outils informatiques d'aide à la décision. Imaginons par exemple que des cas de légionellose surviennent dans le pays. Grâce à de puissants algorithmes d'analyse, les experts peuvent tout de suite déterminer si ces nouveaux cas sont dans la « norme »... ou au contraire au-delà de ce qu'on pouvait statistiquement attendre sur les zones où ils sont survenus. Le cas échéant, un signal d'alarme est émis. À partir de là, les « limiers » de Santé publique France lancent une investigation pour voir si ces nouveaux cas ont une origine commune et remonter à la source de la contamination pour la neutraliser.

La traque des indicateurs, de l'hôpital au Web

Parallèlement, *via* un énorme travail de veille, Santé publique France essaye de capter tous les signaux inhabituels... et par tous les moyens. Tout d'abord, médecins et autres professionnels de santé sont de plus en plus incités à lui signaler tout ce qui leur paraîtrait anormal ou bizarre... Depuis une dizaine d'années, Santé publique France multiplie aussi les partenariats avec les personnels soignants hospitaliers qui, en cas d'émergence d'une maladie infectieuse, seraient en charge des premiers patients : infectiologues, réanimateurs, microbiologistes, services de médecine interne, etc. L'Agence sanitaire renforce aussi en permanence sa veille nationale et internationale. Et les sources sont multiples : réseaux d'alerte en ligne destinés aux médecins, publications scientifiques, bulletins épidémiologiques... et même des

outils informatiques à base de mots-clefs, capables de détecter des événements infectieux anormaux sur Internet et dans les médias ! Car ces derniers sont souvent les premiers « sur le coup », avant les autorités sanitaires toujours plus prudentes. D'où un travail indispensable de vérification pour écarter les simples rumeurs. Pour cela, les experts recourent toute une série d'informations : fiabilité de la source initiale, compatibilité des symptômes avec le diagnostic évoqué, existence de phénomènes similaires rapportés ailleurs ou dans un passé proche, caractéristiques communes de l'agent infectieux incriminé avec les autres représentants de sa famille connus, etc. Enfin, la fréquence de certains mots saisis par les internautes sur les moteurs de recherche type Google pourrait représenter un bon indicateur de déclenchement d'une épidémie, en tout cas pour des maladies infectieuses bien connues du public type « grippe ».

Prévoir l'ampleur de la menace

Aujourd'hui, les experts en charge de la surveillance des émergences peuvent aussi recourir à des modèles mathématiques très sophistiqués. Ceux-ci sont par exemple capables d'estimer le risque d'importation d'une infection, le nombre de cas secondaires générés par une personne durant la période où elle est infectieuse (taux de reproduction), de fournir des scénarios d'évolution possibles... et même d'évaluer l'impact potentiel des mesures de prévention et de contrôle envisagées ! Le risque d'importation de la dengue en Europe a par exemple été estimé par des modèles basés sur l'ampleur de l'épidémie dans un pays d'endémie, le flux de voyageurs infectés entre pays source et pays de destination, la dynamique de l'infection (saisonnalité), les mesures de

contrôle mises en place dans le pays d'origine, etc. Bilan : ce risque est 1,4 fois plus élevé entre juillet et septembre qu'entre octobre et décembre.

Mais pour prévoir l'ampleur possible de la menace, de nombreux autres critères sont passés au crible. Les enquêteurs analysent bien sûr l'agent pathogène sous toutes les coutures. Quel est son degré de virulence ? Se transmet-il d'homme à homme ? Est-il déjà connu ou proche d'un autre pathogène déjà identifié ? À l'autre bout de la chaîne, on scrute aussi de près les caractéristiques de ses « hôtes », autrement dit des populations qu'il infecte ou risque d'infecter. Parmi les critères importants, leur degré d'immunité vis-à-vis de cet agent infectieux. En 2005, la forte épidémie de chikungunya à la Réunion s'est par exemple développée dans une population entièrement « naïve »³¹ ; autrement dit, leur système immunitaire n'avait encore jamais été en contact avec ce virus. À l'inverse, si la vague pandémique grippale observée en 2009-2010 fut au final moins importante que prévu, c'est sans doute car nombre de personnes possédaient une immunité préexistante contre le fameux virus A/H1N1. Enfin, l'utilisation plus ou moins importante par ces populations des transports internationaux (avions, trains, bateaux) est aussi observée de près.

On l'aura compris, dans le domaine de la détection des maladies infectieuses émergentes, la réactivité reste le maître-mot. Prenons l'exemple très concret du MERS-coronavirus (MERS-CoV). Sévissant actuellement dans la péninsule Arabique, ce cousin du SRAS provoque des pneumopathies sévères... et une mortalité très élevée autour de 40 %. Dès avril 2012, Santé publique France

31 Fontenille *et al.*, 2009.

avait enregistré un premier signal d'alarme. Dans un hôpital jordanien, quelques cas de pneumopathies sont notifiés, certains touchant même le personnel soignant : pas bon signe... Deuxième signal d'alarme à l'automne 2012 : on détecte de nouveaux virus chez deux personnes en provenance d'Arabie Saoudite venues se faire soigner,

Reacting : un réseau de recherche réactif aux maladies émergentes

Depuis juin 2013, la recherche française s'est dotée d'un réseau multi-organismes baptisé *REsearch and ACTION targeting emerging infectious diseases*, alias Reacting. Son objectif est double. Tout d'abord, entre les crises épidémiques, il s'agit d'améliorer la préparation de la recherche afin d'être le plus réactif possible lorsqu'elles se déclenchent : gouvernance, préparation des outils, identification des priorités, recherche de financements, aspects éthiques et juridiques, etc. En période de crise épidémique, les experts se concentrent alors plus spécifiquement sur le financement et la mise en place de projets de recherche : coordination, priorités stratégiques, aide méthodologique, information des autorités et du grand public... C'est ce réseau Reacting qui a permis de mobiliser les équipes de recherche françaises pour l'épidémie de chikungunya dans les Antilles, et pour Ebola dès les premières notifications de cas. En octobre 2014, Reacting a même été renforcé avec la mise en place d'une organisation spécifique interministérielle, la « *task-force* Ebola », avec trois principaux objectifs : contrôle et éradication de l'épidémie, prise en charge des autres urgences sanitaires non liées à Ebola et anticipation des crises à venir. Enfin, depuis octobre 2015, Reacting coordonne les meilleures équipes françaises contre Zika, en lien avec le Brésil, principal pays touché par l'épidémie en cours. Et les projets de recherche lancés sont déjà nombreux : conséquences de l'infection pendant la grossesse sur 5 000 femmes par département dans les Antilles et Guyane françaises, analyse épidémiologique des cas de microcéphalies et de syndrome de Guillain-Barré en Polynésie française, recherches sur la contamination par voie sexuelle, sur la persistance du virus dans le sperme, etc.

l'une en Angleterre, l'autre en Allemagne. L'analyse révèle qu'il s'agit d'un seul et même virus, le fameux MERS-CoV. Cette fois, c'est sûr... ce nouveau virus est en train d'émerger ! À partir de là, l'OMS lancera une alerte mondiale et tout le système de surveillance sera activé pour identifier les autres cas, déterminer leur origine, etc.

L'apport des progrès en génétique

La réactivité passe aussi par l'identification de plus en plus rapide des agents infectieux en cause. Dans ce domaine, les progrès sont spectaculaires grâce au boom des outils de séquençage génétique à haut débit, d'analyse génomique, et des banques de données génétiques abondées en permanence par les scientifiques du monde entier. Ces outils permettent aujourd'hui de cerner très rapidement la nature d'un agent pathogène. Reprenons notre exemple de l'émergence du MERS-CoV en 2012. Après l'alerte lancée le dimanche 23 septembre, le Centre de contrôle européen des maladies se réunit le lundi matin... Et dès le jeudi 27 septembre, une équipe de microbiologistes a déjà mis à disposition des laboratoires du monde entier les sondes génétiques à utiliser pour détecter la présence de ce nouveau virus ! Il suffit alors de mettre l'ADN d'un prélèvement biologique suspect au contact de ces sondes capables de s'apparier avec des séquences génétiques propres au pathogène : s'il y a appariement, c'est qu'il est présent. Une identification qui ne prend que quelques heures, contre plusieurs jours voire plusieurs semaines avec les méthodes de microbiologie classique. Il existe même des « puces à ADN » miniatures, capables de porter des milliers de sondes génétiques. S'il y a appariement, cela provoque un changement de fluorescence ou de radioactivité qui est détecté automatiquement.

Fausses alertes

Parfois, tous les signes d'une maladie infectieuse émergente sont là... mais au final, l'investigation conclut à une fausse alerte. Fin 2006, dans un abattoir de porcs du Minnesota, douze travailleurs commencent à souffrir de neuropathies inflammatoires... Quand on sait que nombre de maladies infectieuses émergentes proviennent des animaux, les autorités s'alarment. Les symptômes sont inquiétants : déficit moteur, voire paralysie. Serait-on en face d'une épidémie naissante ? Des investigations poussées sont alors menées. Sur l'Hexagone, Santé publique France lance tout de suite une alerte auprès de tous les abattoirs de l'Hexagone. Les autorités sanitaires américaines vont finalement découvrir que ce n'est pas du tout un nouvel agent infectieux qui a provoqué ces cas de neuropathies... mais une pratique d'abattage peu ragoûtante. Âmes sensibles s'abstenir. En fait, pour extirper plus facilement la cervelle des animaux, la technique utilisée dans cet abattoir consistait à y insuffler de l'air comprimé. Des particules de cervelle de porcs se retrouvaient alors dans l'air, puis dans les poumons et autres muqueuses des travailleurs insuffisamment protégés. Des particules hautement immunogènes qui peuvent effectivement générer des neuropathies...

MIEUX DIAGNOSTIQUER

Ces dernières années, les progrès en matière de diagnostic des maladies infectieuses émergentes ont été fulgurants. Aujourd'hui, les experts ont ainsi une véritable panoplie d'outils à leur disposition. Tout d'abord, ils peuvent utiliser des tests permettant de détecter l'agent infectieux directement dans des tissus. Le diagnostic peut aussi se faire grâce à des outils dits sérologiques capables d'identifier la présence d'anticorps spécifiques à l'agent pathogène fabriqués par l'organisme. Des tests immunologiques rapides sont également aptes à démasquer le microbe responsable en révélant certains de ses antigènes. Et puis bien sûr, on recourt de plus en plus à des outils

sophistiqués de biologie moléculaire, telles les puces à ADN, capables de détecter directement les séquences génétiques du microbe. Grâce à tous ces progrès, les chercheurs ont par exemple réussi à identifier très vite le SRAS et la fameuse souche « Zaïre » d'Ébola qui a récemment sévi dans plusieurs pays africains... ou bien encore à développer en un temps record des tests diagnostics lors de la survenue du chikungunya.

Mais prenons justement ces cas très concrets du chikungunya et de Zika qui ont fait la une des médias du monde entier. Dans la pratique, comment les diagnostique-t-on avec certitude ? Si par malheur vous attrapez Zika, votre médecin prescrira des prélèvements de sang et d'urine dès les premiers symptômes suspects évocateurs de la maladie. Ces prélèvements seront ensuite passés au crible d'une sorte de « scanner génétique » nommé RT-PCR, capable de détecter la présence des gènes du virus. Et si jamais le résultat est négatif mais que le médecin a un doute, il peut aussi prescrire un dosage sérologique pour rechercher si ces prélèvements contiennent ou pas des anticorps spécifiques à Zika. Pour le chikungunya, la démarche est assez similaire. Des tests RT-PCR sont également utilisables dès le déclenchement de signes de la maladie, mais là encore leur sensibilité est variable. Des tests sérologiques peuvent alors confirmer la présence d'anticorps spécifiques de la famille des immunoglobulines (Ig). Certaines peuvent être détectées dès cinq jours après l'apparition des signes cliniques (IgM), et elles persistent deux à trois mois. Quelques jours après les IgM, surviennent les « IgG » qui, elles, persisteront toute la vie. Voilà pourquoi, jusqu'à cinq jours après le début des signes, on conseille une RT-PCR. Entre les cinquième et septième jours, il faut passer par une RT-PCR et une sérologie à la recherche des IgM. Et enfin, après le

septième jour, une sérologie permettra de détecter les IgM et les IgG, avec un second prélèvement de confirmation au plus tôt dix jours après le premier.

Améliorer les tests diagnostic pour Zika

On le voit, malgré tous les progrès de ces dernières années, certains tests diagnostics actuels présentent encore des limites en termes de fiabilité, mais aussi de rapidité... et de simplicité pour une utilisation sur le terrain. Revenons aux tests génétiques actuellement utilisés pour diagnostiquer le Zika. Ils ne sont pas infailibles... En effet, nombre d'entre eux ne parviennent pas à détecter les faibles concentrations du virus, ni à différencier ses différentes souches. Plus de 20 % des diagnostics génétiques seraient ainsi erronés ! Quant au diagnostic par recherche d'anticorps dirigés contre Zika (tests sérologiques), il y a là aussi des problèmes de réactions croisées avec des anticorps dirigés contre d'autres virus tels ceux de la dengue. Il y a donc urgence à développer une méthode fiable, en particulier pour les femmes enceintes et les nouveau-nés, et qui prenne également en compte la diversité des pathogènes qui circulent dans les pays où sévit l'épidémie à virus Zika. En mai 2016, Margaret Chan, la directrice générale de l'OMS, l'avouait d'ailleurs sans détour : « pour Zika, nous avons encore été pris par surprise, sans vaccin et sans test de diagnostic fiable et largement disponible. Pour protéger les femmes enceintes, nous ne disposons que de conseils³² »...

Toutefois, les chercheurs redoublent d'efforts pour mettre au point des tests diagnostics plus performants. Pour Zika, une des priorités majeures est donc de mettre

³² OMS, 2016b.

au point un test fiable, rapide, et réalisable sur le lieu même des soins. Un objectif sur lequel travaillent de nombreuses équipes à travers le monde. Au printemps 2016, des chercheurs de l'université de Toronto et du Massachusetts Institute of Technology ont, par exemple, présenté un nouveau test apparemment aussi simple qu'efficace. Au cœur du dispositif, des disques de papiers dotés d'un réseau de gènes synthétiques, capables de détecter des séquences génétiques propres au virus Zika dans des prélèvements sanguins ; selon certaines études, le virus serait en effet plus vite détectable dans le sang que dans les urines. Ces prélèvements sont préalablement dilués et chauffés pour accroître la quantité de matériel génétique du virus, et donc sa détection. Le cas échéant, le papier change tout simplement de couleur, et un lecteur électronique interprète les variations non visibles à l'œil nu. Stockable à température ambiante pendant un an, ce test semble capable de détecter Zika même à très faible dose. En outre, il discriminerait clairement le virus de celui de la dengue, et fait même la différence entre les différentes souches de Zika. Au final, ce test ne prendrait que deux à trois heures... et ne coûterait qu'un dollar par patient !

Ébola : marquage CE pour un test français

En situation d'urgence épidémique, type Ébola en 2014-2015, la rapidité du test diagnostique et sa facilité d'usage sur le terrain sont déterminantes. Pour cette maladie aussi, plusieurs tests rapides ont donc été développés, et testés sur place dans les pays d'Afrique de l'Ouest touchés. À partir de quelques gouttes de sang ou de sérum, ils sont capables de la diagnostiquer en quelques minutes maximum... contre deux à trois jours avec

la méthode actuelle nécessitant équipements sophistiqués (PCR-RT) et personnel hautement qualifié. Une efficacité prouvée sur le terrain, notamment en Guinée pour certains. Et contrairement aux tests de laboratoire, ces tests de terrain sont très simples d'emploi : pas besoin de personnel spécialisé, d'appareillage sophistiqué ni même d'électricité, la lecture du résultat est directe et visuelle. Et même après un stockage de plusieurs mois entre 30 et 45 °C, certains de ces tests rapides en développement conservent les mêmes performances, prouvant leur robustesse et leur stabilité. Enfin, ils présentent une spécificité éliminant quasiment tout risque de résultat faussement positif. Autant d'atouts qui ont permis à certains d'entre eux d'obtenir le fameux marquage européen CE, indispensable afin de pouvoir être utilisés pour détecter les cas sporadiques qui continuent de se déclarer. En ligne de mire : éviter qu'une nouvelle flambée épidémique de grande ampleur se déclenche. Dans le même temps, plusieurs équipes travaillent au développement de tests diagnostics « multitâches », capables de détecter plusieurs pathogènes à la fois. C'est par exemple le cas de l'Institut Pasteur qui, après avoir mis au point une puce à ADN pour les virus du chikungunya, de la dengue et du West Nile, ambitionne de créer un test unique pour quatre maladies : Ébola, dengue, paludisme et maladie du sommeil.

Mais les progrès en cours en matière de diagnostic ne concernent pas que les virus très médiatiques tels Zika ou Ébola. Car bien d'autres maladies qui émergent ou réémergent nécessitent aussi des avancées dans ce domaine. Parmi elles, la tuberculose qui, rappelons-le, infecte une nouvelle personne à travers le monde... chaque seconde ! Une maladie « reboostée » par l'épidémie de VIH... et par l'émergence de bacilles résistants aux

antituberculeux disponibles. En effet, des souches dites « multirésistantes » sont désormais réfractaires à au moins deux des antituberculeux standards les plus efficaces : l'isoniazide et la rifampicine. Pire, 9 % des malades sont aujourd'hui atteints de souches dites « ultrarésistantes » également réfractaires à certains antituberculeux utilisables en deuxième intention : les fluoroquinolones et certains médicaments injectables (par ex., amikacine, kanamycine et capréomycine). Mais selon l'OMS, un nouveau test de diagnostic rapide baptisé MTBDRsl offre aujourd'hui un nouvel espoir pour ces patients atteints de tuberculose multirésistante³³. En effet, en seulement 24 à 48 heures, il est capable d'identifier si la souche multirésistante ayant infecté un malade porte aussi des mutations génétiques responsables de résistances aux différents antituberculeux de deuxième intention. Une opération qui, avec les tests précédents, prenait au moins trois mois ! Le malade peut ainsi tout de suite être orienté vers les médicaments contre lesquels la souche qui l'a infecté ne possède pas de résistances. À la clef, un gain de temps considérable, une guérison potentielle accélérée et une meilleure prévention de la transmission de ces souches résistantes.

MISER SUR LA PRÉVENTION

Encore et toujours : « Mieux vaut prévenir que guérir ». S'il est un domaine où cet adage a du poids, c'est bien celui des maladies infectieuses émergentes. Car rares sont celles pour lesquelles on dispose d'un traitement curatif. Voilà pourquoi chercheurs, médecins et décideurs redoublent

³³ OMS, 2016c.

d'efforts sur les moyens de prévention. Objectif : empêcher la transmission des agents pathogènes en cause à de nouvelles personnes. Une tâche complexe car ils utilisent de nombreux modes de transmission pour se propager...

Réduire la transmission par voie aérienne

Prenons par exemple le cas des virus. Selon leur nature, ils peuvent emprunter diverses voies. La pire est sans doute la voie dite « aérienne ». Ici, le virus se transmet par simple inhalation de gouttelettes de salive ou de sécrétions nasales projetées par un malade pris d'une quinte de toux, d'éternuements... ou tout simplement en train de vous postillonner dessus ! Il peut également se retrouver sur les mains des malades et sur tout ce qu'ils touchent avec : poignées de porte, jouets, linge... C'est typiquement le cas du virus du SRAS, ou bien encore des virus grippeux qui peuvent survivre quelques heures sur des surfaces inertes surtout en hiver. Si la distance entre le malade et une personne saine est de moins d'un mètre, le risque est alors maximal. Métro, bus, crèches... les lieux confinés et très fréquentés sont donc particulièrement propices à la transmission. Dans ce type de configuration, les campagnes de prévention visent ainsi toutes un seul et même objectif : réduire ce risque de propagation du virus par voie aérienne. Cela passe d'abord par la sensibilisation à des mesures d'hygiène aussi simples qu'efficaces : se couvrir le nez et la bouche en cas de toux ou d'éternuement, se laver les mains fréquemment, se moucher dans des mouchoirs papier à usage unique, les jeter dans une poubelle fermée par un couvercle, etc.

Autre axe de prévention stratégique : augmenter la « distance sociale », autrement dit les contacts entre les individus. Car ils sont bien plus nombreux qu'on ne le

pense. Menée dans une école primaire, une étude a par exemple dénombré 75 000 contacts entre 242 personnes en seulement... deux jours³⁴ ! En cas d'épidémie, les autorités sanitaires peuvent donc inciter à limiter ces contacts quotidiens, à isoler les malades à l'hôpital ou chez eux, limiter les voyages vers les zones touchées, etc. Dans les flambées épidémiques particulièrement graves, cela peut aller jusqu'à la distribution de masques, la fermeture des lieux publics (écoles, universités, salles de spectacle) et l'arrêt des transports en commun. Autant de mesures qui, en réduisant la vitesse de propagation du virus, font gagner du temps pour l'étudier... et développer un traitement ou un vaccin. Enfin, les scientifiques tentent aussi de modéliser la transmission virale à l'œuvre durant une pandémie pour être encore plus efficaces au prochain coup.

En 2016, parmi ces virus transmissibles d'homme à homme par voie aérienne, c'est le MERS-coronavirus (MERS-CoV) qui est dans le collimateur de l'OMS. Rappelons que ce cousin du SRAS est responsable d'une maladie respiratoire très contagieuse qui a tué plus d'un tiers des malades depuis son apparition au Moyen-Orient en 2012, auxquels se sont ajoutés quelques cas notamment en France et en Corée du Sud. Pour l'heure, les autorités sanitaires préconisent donc le port d'un masque par le personnel soignant, l'isolement des patients aux symptômes suspects, le lavage régulier des mains, etc.

Des gestes simples... mais pas toujours appliqués

Vous pensez avoir fait le tour ? Détrompez-vous ! Certains pathogènes peuvent pénétrer directement dans notre corps *via* les plaies, même minimes, présentes sur

³⁴ Stehlé *et al.*, 2011.

notre peau et par exemple mises au contact d'animaux infectés (par léchage, morsure...). Issus de nos matières fécales, d'autres microbes utilisent aussi des aliments souillés, ou nos mains sales pour aller contaminer celles de nos proches : si ceux-ci ont le malheur de les porter à la bouche, le tour est joué ! Ici, les armes préventives sont simples. La principale : se laver systématiquement les mains après passage aux toilettes et avant les repas. Cela vous paraît évident ? Pourtant, 90 % des français ne se laveraient pas les mains avant de passer à table... un « score » qui atteint encore 38 % à la sortie des toilettes ! Et une étude menée dans des chaînes de fast-food en France a révélé que si 4 % des personnes entrant dans les toilettes portaient des bactéries *Escherichia coli* sur les mains.... ils étaient 25 % dans ce cas à la sortie du « petit coin » ! À la lumière de ces chiffres, certaines traditions prennent tout leur sens. Ainsi, dans certains pays comme l'Inde, la main gauche est strictement réservée au contact avec les zones anales et urinaires, et la droite aux aliments et pour se saluer. Au niveau alimentaire, les règles sont aussi assez simples : respect des dates de péremption et de la chaîne du froid, cuisson suffisante des viandes et poissons, lavage des fruits et légumes, coquilles d'œufs potentiellement porteuses de salmonelles à l'écart des autres aliments, etc.

Une chasse aux moustiques sans pitié !

Last but not least, il y a aussi ces pathogènes qui s'ajoutent les services d'un insecte piqueur, le plus souvent un moustique, et dont il a déjà été longuement question ici, que ce soit pour le parasite responsable du paludisme, les virus West Nile, chikungunya, de la dengue, Zika... Contre ce dernier, la stratégie est claire et nette : il faut à

tout prix se protéger des piqûres des moustiques-tigres qui le véhiculent, et encore plus en début et en fin de journée, périodes où ils sont le plus actifs. Manches longues, pantalons, produits répulsifs et diffuseurs d'insecticides, moustiquaires imprégnées d'insecticides... tous les moyens sont bons ! Des précautions qui valent encore plus pour les femmes enceintes, compte tenu des malformations du fœtus que peut entraîner Zika. Mais la prévention passe aussi par la lutte contre la prolifération de ces moustiques à la source. Voilà pourquoi les autorités sanitaires enjoignent les habitants des zones envahies par ces moustiques-tigres à éliminer fréquemment toutes les sources d'eau stagnantes dont ils raffolent pour pondre leurs œufs : dans les pneus usagés, les pots de fleurs, les gouttières, les seaux, etc. Et lors des flambées épidémiques, les autorités sanitaires peuvent aller jusqu'à préconiser des pulvérisations d'insecticides, ces derniers



Les moustiques-tigres sous haute surveillance en Métropole

Vecteur potentiel des virus Zika, chikungunya et de la dengue, le moustique-tigre est déjà présent dans 30 départements français de la Métropole ! Voilà pourquoi l'État a mis en place un dispositif de surveillance et de lutte afin d'enrayer sa propagation. Du 1^{er} mai au 30 novembre, sept mois de traque intense s'organisent donc, avec détection et suppression des gîtes pour ses larves, surveillance des cas humains de dengue, chikungunya ou Zika, sensibilisation des populations résidant dans les zones touchées par le moustique, etc. Et si vous pensez avoir reconnu un moustique-tigre avec ses rayures blanches et noires caractéristiques près de chez vous, vous pouvez le signaler sur le site Web www.signalement-moustique.fr... et même sur l'application mobile IMoustique, disponible sur l'AppStore et Google Play !

pouvant aussi servir de « larvicides » pour traiter de grands conteneurs d'eau. Des équipes de recherche développent également des systèmes de piégeage avec des appâts sucrés, avec pour objectif d'identifier les zones et les périodes de transmission les plus propices au virus, afin de guider efficacement les actions de prévention et de lutte. Enfin, un autre pan de la recherche consiste à étudier plus en avant ces moustiques vecteurs (écologie, comportement, résistances aux anti-moustiques chimiques) pour tenter de limiter leur prolifération et donc la transmission du virus.

L'ESPOIR DE NOUVEAUX VACCINS

Dans la lutte contre les maladies émergentes, la mise au point de nouveaux vaccins est également stratégique. La vaccination reste en effet l'arme la plus efficace et la moins onéreuse contre nombre de maladies infectieuses. Et il faut reconnaître qu'elle a permis d'obtenir des résultats absolument spectaculaires sur certaines infections.

L'exemple le plus flagrant de son efficacité reste sans doute l'éradication de la variole de la surface du globe... on peut difficilement faire mieux ! Le dernier cas humain remonte à 1977, en Égypte ; en France, on n'en a plus vu depuis 1955 où quelques dizaines de cas étaient survenus à Vannes, parmi lesquels le médecin inspecteur de la santé de l'époque qui n'était donc pas vacciné... Un point longtemps resté tabou, tout comme l'origine de ce foyer épidémique : les effets d'un soldat mort en Indochine.

Mais c'est de l'histoire ancienne ! En ce début de XXI^e siècle, grâce à la vaccination, le monde pourrait bien aussi venir à bout de la poliomyélite. Début 2016, cette maladie ne subsistait plus que dans certaines zones de l'Afghanistan et du Pakistan... avec un seul cas déclaré en tout et pour tout ! Si l'on ne baisse pas notre garde sur la vaccination « antipolio » au niveau international, les experts estiment son éradication possible d'ici quelques années seulement, voire quelques mois pour les plus optimistes ! On peut ainsi imaginer qu'en 2020, plus personne n'aura besoin de se faire vacciner contre cette maladie. Variole et poliomyélite : voici donc deux exemples prouvant qu'une démarche de vaccination proactive est bel et bien capable d'éradiquer des pathogènes inféodés à l'homme de la surface du globe.

Forte de ces succès retentissants, l'OMS a inscrit un nouvel agent infectieux sur sa liste des pathogènes « exterminables » : le virus responsable de la rougeole³⁵. Mais là, la tâche risque de s'avérer plus ardue... En effet, de nombreux Anglo-Saxons croient le vaccin contre la rougeole responsable de certains cas d'autisme... ce qui n'a jamais été prouvé, pas plus que le vaccin contre l'hépatite B provoquerait des scléroses en plaques. Et alors

35 OMS, 2016d.

que la rougeole a quasiment disparu dans de nombreux pays, la France est confrontée à une épidémie depuis 2008. Au total, entre janvier 2008 et fin 2015, plus de 23 500 cas ont été déclarés dans le pays. Une situation inquiétante car la rougeole n'est pas qu'une maladie de l'enfance, elle peut s'attraper à tout âge et est extrêmement contagieuse. Et puis surtout, elle peut provoquer de très graves séquelles neurologiques, voire conduire au décès.

Les vaccins victimes de leur succès ?

Cette recrudescence de la rougeole est intimement liée à une couverture vaccinale trop faible dans certains départements français. Mais pourquoi cette désaffection pour la vaccination contre des maladies qui faisaient pourtant encore des ravages il n'y a qu'une cinquantaine d'années ? La crainte d'effets secondaires et les polémiques sur de supposées complications ne peuvent pas tout expliquer. Pas plus que les oppositions idéologiques ou religieuses. En fait, nombre de personnes ne voient tout simplement pas l'intérêt de se faire vacciner contre des maladies qu'elles n'ont jamais vues de leurs propres yeux, et dont elles ne connaissent rien. Ironie du sort, les vaccins seraient en fait tout simplement victimes de leur succès ! Un vrai problème car pour qu'un vaccin ait un effet significatif, il faut qu'un maximum de personnes ait été vacciné, c'est l'effet « troupeau » ; que la couverture vaccinale devienne trop faible, et des épidémies refont surface. Bref, dans la vaccination, il faut la jouer collectif ! C'est ainsi que la diphtérie est réapparue en trombe dans certains pays baltes, suite à leur décision d'abandonner la vaccination que l'URSS avait imposée durant des années...

Mais si l'on oublie les ravages de maladies « courantes » auxquels les vaccins ont permis de mettre fin, nous sommes souvent affolés par les nouvelles maladies dangereuses qui émergent. Et là, nous prions pour qu'un vaccin soit mis au point le plus vite possible ! Exemple typique, la récente flambée d'Ébola qui a tenu les médias français en haleine des mois durant : plusieurs vaccins sont déjà en cours de développement, l'un d'entre eux a même déjà été testé sur des milliers de personnes, tandis qu'en France l'Inserm recrute 300 volontaires pour son propre candidat vaccin... Car nombre d'études l'ont montré : le principal facteur d'acceptation d'une vaccination, c'est bien la perception du danger de la maladie associée. Ainsi, si on demandait aujourd'hui aux Français de choisir entre se faire vacciner contre les méningites bactériennes ou Zika, il y a fort à parier que la plupart choisirait la seconde option ! Pourtant, sur l'Hexagone, les chances d'attraper une méningite bactérienne sont incommensurablement plus élevées que de contracter Zika... Tous les ans, on recense encore des cas de décès d'enfants et de jeunes adultes par méningites qui provoquent aussi des séquelles auditives, visuelles et motrices ; or la vaccination contre les bactéries responsables (*Haemophilus*, méningocoques, pneumocoques) est d'une efficacité redoutable. Enfin, le désintérêt pour un vaccin peut aussi venir de son efficacité limitée (par ex., le BCG contre la tuberculose), du côté trop abstrait de sa protection (par ex., vaccin contre l'hépatite B pour éviter une cirrhose ou un cancer du foie dans 30 ans)... ou bien encore du caractère finalement bénin de la maladie associée (par ex., grippe A/H1N1 de 2009). Voilà pourquoi certains Antillais qui avaient refusé de se faire vacciner contre cette grippe A/H1N1 se portent aujourd'hui sans problème volontaires pour tester un candidat vaccin contre le chikungunya !

Recherche vaccinale active contre le chikungunya, la dengue et Zika

Car oui, bien que l'on ne soit plus à l'âge d'or de la vaccination, la recherche est toujours active ! Rien que contre le chikungunya, deux vaccins sont par exemple aujourd'hui en cours de développement : l'un de l'Institut Pasteur, et l'autre de l'Institut américain de santé publique ; ce dernier a même déjà été testé avec succès sur de premiers volontaires aux Antilles, et devrait passer sous peu à des essais cliniques à grande échelle. Dans les deux cas, ces vaccins anti-chikungunya sont uniquement constitués de la coque du virus, sans son matériel génétique ni aucun adjuvant. L'objectif est de limiter au maximum le risque d'effets indésirables, tout en stimulant suffisamment le système immunitaire pour qu'il apprenne à combattre le virus. En outre, on sait aujourd'hui très facilement produire ce type de coques virales en grande quantité, ce qui réduit les coûts de fabrication. Dans la grande famille des arbovirus, ceux de la dengue sont aussi dans la ligne de mire de plusieurs candidats vaccins : c'est d'ailleurs l'arbovirose pour laquelle la recherche vaccinale est la plus avancée. Un premier vaccin contre les quatre virus de la dengue est même déjà commercialisé par Sanofi Pasteur au Brésil, et vient récemment de l'être au Mexique³⁶. Seulement voilà, son efficacité n'est au final que de 60 %, alors que les premières études laissaient plutôt espérer un score de 75 à 80 %... En outre, cette efficacité est moins bonne sur le virus qui donne davantage de formes graves de la maladie que sur les trois autres... sans qu'on comprenne bien pourquoi d'ailleurs.

³⁶ Dengvaxia®, le premier vaccin au monde pour la prévention de la dengue, enregistré au Mexique, communiqué Sanofi Pasteur, 9.12.2015.

Mais même avec une efficacité de « seulement » 60 %, il est tout de même parvenu à réduire le nombre d'hospitalisations dues à la maladie, ce qui pour le coup est un réel bénéfice. De plus, sa formule pourrait être optimisée pour accroître son potentiel immunogène protecteur. Dans le même temps, tous les laboratoires qui fabriquent des vaccins se sont précipités sur Zika. Mais le développement d'un vaccin prend du temps... Ceci dit, le virus Zika et ceux de la dengue étant assez proches, le temps de conception et de fabrication pourraient être réduits : on ne part pas de zéro. Ainsi, certains annoncent des essais d'un vaccin contre Zika sur de premiers volontaires dès 2017 !

Vaccins grippaux pandémiques : une ou deux doses ?

Dans le domaine de la grippe, la recherche sur les vaccins pandémiques a progressé grâce à la fameuse pandémie A/H1N1 de 2009. Avant cet épisode, nombre d'experts estimaient qu'en cas de pandémie grippale, la meilleure stratégie consistait à faire au moins deux injections du vaccin à un mois d'intervalle. Une pratique logistiquement compliquée qui avait contribué à la forte polémique de l'époque ! Mais grâce à cette pandémie de 2009, les infectiologues ont découvert que d'autres virus du même sous-type avaient déjà circulé dans une partie de la population par le passé, notamment chez les personnes âgées. La plupart de ces dernières n'étaient donc pas immunologiquement « naïves » face à ce virus ; en d'autres termes, leur système immunitaire avait déjà rencontré ce sous-type viral, et développé certaines armes contre lui. Avec le recul, on sait aujourd'hui que chez elles, une seule dose de vaccin aurait largement suffi à les protéger de ce nouveau A/H1N1. Voilà pourquoi si un nouveau virus pandémique apparaissait aujourd'hui, il faudrait sans doute faire l'inventaire de la réponse immunitaire préexistante dans la population. De quoi préconiser deux doses de vaccins pour les groupes à risque n'ayant encore jamais été en contact avec le sous-type viral en cause, mais une seule dose pour ceux dont le système immunitaire a déjà développé des armes contre lui.

Paludisme : un parasite retors !

On le voit avec l'exemple de la dengue et ses quatre virus, les recherches vaccinales s'attaquent aujourd'hui à des maladies infectieuses plus complexes qui constituent toujours de véritables fléaux à l'échelle planétaire. C'est typiquement aussi le cas du paludisme provoqué par le parasite *Plasmodium*, un organisme bien plus complexe qu'un virus ou qu'une « simple » bactérie. Véhiculé par le moustique anophèle, ce pernicious *Plasmodium* change également plusieurs fois de formes durant son cycle d'infestation... Testé sur des milliers d'enfants africains en bas âge, le candidat vaccin le plus avancé — le Mosquirix® du laboratoire GSK — est toutefois parvenu à protéger près de la moitié des bébés de 5 à 17 mois, et près de 30 % des nourrissons de 6 à 12 semaines³⁷. Des résultats bien sûr nettement insuffisants pour éliminer le parasite d'une population. Mais dans ce type de maladies véhiculées par des moustiques, le vaccin ne constituera de toute façon qu'une arme parmi d'autres au sein d'un arsenal de mesures de prévention et de lutte bien plus large : anti-paludéens, moustiquaires, produits répulsifs, etc. Pour preuve, à elles seules, ces dernières ont fait reculer les taux de mortalité par paludisme de plus de 60 % depuis l'an 2000.

Pour l'heure, le Mosquirix® a reçu un avis favorable de l'Agence européenne des médicaments. De son côté, l'OMS préconise la mise en place de projets pilotes afin d'acquérir davantage de données sur son efficacité et son innocuité. Mais face aux résultats somme toute modestes du Mosquirix®, nombre d'autres candidats vaccins restent

37 RTS, 2015.

donc dans la « course vaccinale », engagée depuis des dizaines d'années contre cette terrible maladie. Des chercheurs du CNRS et de l'Inserm s'approprient par exemple à tester un vaccin « antipalu » destiné aux jeunes filles avant la première grossesse. Paludisme, dengue, chikungunya, Zika, Ébola... Autant de maladies émergentes ou réémergentes pour lesquelles des vaccins pourraient donc grandement contribuer au contrôle des épidémies dans les zones à risques... et, par ricochet, empêcher qu'elles se propagent sur le sol français. Quant à la mise au point d'un vaccin efficace contre le VIH, certains experts estiment que l'on n'y parviendra jamais, quand d'autres pensent le dénouement proche... En tout cas, force est de constater que malgré 30 ans de recherches acharnées et d'espoirs douchés, on attend toujours le vaccin miracle contre cette maladie. Maladie qui, entre-temps, est devenue chronique grâce aux antirétroviraux !

GUÉRIR DU VIH : UN RÊVE ACCESSIBLE ?

Des moyens de dépistage toujours en progrès

Même si la perspective d'un vaccin est incertaine, le VIH continue à faire l'objet de nombreuses innovations pour compléter la panoplie d'outils existants et faciliter son diagnostic. Depuis quelques années, les associations et centres de dépistage proposent par exemple des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), capables de donner une première indication fiable en seulement 30 minutes maximum, à partir d'une simple goutte de sang. Encore moins contraignant, des autotests sont apparus depuis la mi-septembre 2015 dans les pharmacies françaises. Disponibles sans ordonnance pour 25 à 28 €

(non remboursés par l'Assurance maladie), on peut même aussi s'en procurer en ligne sur le site Web de certaines officines autorisées. Leur utilisation est on ne peut plus simple. Confortablement installé chez soi, il suffit de se piquer le doigt : à partir de la goutte de sang ainsi prélevée, l'autotest donne un résultat en 15 minutes, contre 30 minutes pour les trod, et un à plusieurs jours pour un test biologique classique. Principal avantage, la possibilité pour les personnes à risque de se tester bien plus fréquemment et facilement : pas besoin de se rendre dans une structure de soins. En cas de résultat positif, il doit être confirmé par un test conventionnel en laboratoire. Toutefois, certains s'inquiètent de la réaction des personnes apprenant ainsi leur séropositivité, toutes seules chez elles, sans aucun accompagnement. Mais compte tenu que 30 000 personnes seraient porteuses du virus sans le savoir en France, une véritable épidémie cachée, les autorités ont tranché. Car ce chiffre montre

La voie du sang

Comme bien d'autres de ses confrères (certains virus d'hépatites, Ébola, etc.), le VIH peut utiliser la voie sanguine directe pour se propager. Par ailleurs, la transmission sanguine peut aussi se faire *via* la transfusion de sang contaminé et l'utilisation de matériel non décontaminé : seringues pour s'injecter des drogues, scalpels et autres aiguilles utilisés en chirurgie, pour les piercings et les tatouages, etc. D'où l'importance de la mise à disposition de seringues pour les toxicomanes et des mesures de désinfection. Enfin, par voie sanguine, une mère infectée peut aussi contaminer son fœtus durant la grossesse (par ex., VIH, rubéole) ou son bébé à l'accouchement (par ex., hépatite B, herpès virus)... et même ensuite *via* son lait lors de l'allaitement (par ex., VIH). Dans ces cas, la mise sous traitement très précoce de la mère réduit de manière très importante – voire empêche – la transmission du VIH à l'enfant.

que les systèmes de dépistage actuels ne suffisent pas. Toutefois, les autorités conseillent vivement les personnes à l'autotest positif de contacter leur médecin, leur pharmacien, Sida info service ou une association. Quoi qu'il en soit, cet autotest devrait contribuer à réduire le risque de transmission et améliorer la prise en charge les malades.

Autre preuve que la recherche est très active dans ce domaine, une des finalistes du Prix de l'inventeur européen 2016 décerné par l'Office européen des brevets n'est autre qu'Helen Lee, cette scientifique franco-britannique qui a mis au point un kit de diagnostic du VIH d'une simplicité enfantine³⁸. Samba, c'est son nom, prend la forme d'une petite machine. Il suffit d'y insérer une cartouche remplie d'une solution chimique et un échantillon de sang à tester... puis d'appuyer sur un bouton. Le résultat s'affiche sous la forme de traits de couleur sur une bandelette, comme pour un test de grossesse : deux

L'hépatite C tient aussi son trod

En France, l'année 2016 a aussi été marquée par l'arrivée sur le marché du tout premier trod pour l'hépatite C, maladie infectieuse qui tue 500 000 personnes par an sur la planète ; rien qu'en France, on estime à environ 400 000 le nombre de personnes porteuses du virus de l'hépatite C avec 4 000 nouvelles infections chaque année. Nommé Toyo, ce test est capable de détecter le virus dans une goutte de sang en seulement quinze minutes. Comme pour un test de grossesse, ici aussi, la lecture se fait en fonction de l'apparition de bandes colorées. De quoi réduire encore le nombre de personnes qui ignorent qu'elles sont porteuses du virus de l'hépatite C. Car selon Santé publique France, elles seraient tout de même près de 75 000 sur l'Hexagone !

³⁸ Office européen des brevets, 9.06.2016.

lignes rouges indiquent la présence du VIH, une seule ligne son absence. Chaque appareil Samba peut analyser jusqu'à quatre échantillons en même temps pour 15 € par test. En cas de panne de courant, ses batteries offrent une autonomie de huit heures. Fort de ses atouts, Samba a récemment reçu l'agrément CE pour l'utilisation sur le sol européen.

La prophylaxie préexposition (PreP) au virus autorisée en France

Le 23 novembre 2015, la ministre de la Santé Marisol Touraine annonçait une autre bonne nouvelle pour la lutte contre le VIH : l'autorisation en France du traitement préventif Truvada® ; une première en Europe après les États-Unis où il est aussi autorisé en préventif depuis 2012. À l'origine commercialisé comme traitement curatif pour les personnes séropositives, cette combinaison de deux antirétroviraux s'est en effet révélée capable d'empêcher l'infection des cellules par le VIH. Ce Truvada® est donc destiné aux personnes séronégatives ayant un risque élevé de se faire contaminer par le VIH : communauté gay, trans et travailleurs du sexe ayant des rapports sexuels non protégés, toxicomanes partageant leurs seringues pour s'injecter des drogues en intraveineuse, etc. Selon les cas, il peut être pris à raison d'un cachet par jour, ou « à la demande » avant et après un rapport sexuel à risque. On ne peut l'obtenir que sur ordonnance, mais il est remboursé à 100 % par l'Assurance maladie... un point important quand on sait que la boîte de 30 comprimés coûte 500 €. Pour l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), son autorisation constitue « un pas décisif dans la lutte contre le sida ». Il faut dire qu'un essai clinique financé par l'ANRS avait révélé que le Truvada®

en préventif réduit de 86 % le risque de se faire infecter par le VIH. Mais attention, il ne doit en aucun cas être considéré comme un substitut au préservatif, qui reste aujourd'hui la meilleure protection contre le VIH. Et ce médicament préventif ne protège pas non plus des autres maladies sexuellement transmissibles contre lesquelles le préservatif reste là encore le seul moyen de protection à ce jour.

Voie sexuelle : tout un arsenal préventif

Comme le virus de l'hépatite B, l'herpès génital, et même aussi Zika (comme on l'a découvert récemment), le VIH utilise la voie des rapports sexuels *via* le sperme et les sécrétions vaginales. Que les muqueuses génitales aient le malheur de présenter ne serait-ce que des microlésions et ces virus passeront encore plus facilement dans le sang. Contre cette transmission sexuelle, le préservatif reste donc toujours le bouclier principal, d'autant qu'il n'est pas cher à fabriquer, simple à utiliser et facile à conserver. Mais d'autres outils se développent pour constituer un véritable arsenal préventif... car force est de constater qu'à lui seul, le préservatif ne suffit pas, en témoigne par exemple l'épidémie de VIH toujours active. On a par exemple découvert que la prise d'antirétroviraux par les séropositifs ne fait pas que lutter contre le virus dans leur organisme : elle réduit aussi le risque qu'ils transmettent le VIH à leurs partenaires. Menée sur des couples hétérosexuels dont le membre séropositif est sous antirétroviraux, une étude a même montré que le risque de contamination du partenaire séronégatif est réduit de 96 %³⁹ ! Ce résultat a été une véritable libération pour nombre de personnes séropositives dont la vie sexuelle était paralysée par la peur de contaminer leur partenaire.

Des études mettent aussi en avant une réduction de 60 % du risque de transmission du virus des femmes aux hommes grâce à la circoncision, quand d'autres explorent le potentiel protecteur de gels microbicides et d'anneaux vaginaux à base d'antirétroviraux, etc.

39 Cohen *et al.*, 2011.

La prise de traitements antirétroviraux permet aujourd'hui de réduire le VIH à un niveau indétectable dans le sang avec les outils de mesure actuels. Mais on le sait, des exemplaires du virus restent tapis à l'état dormant dans des cellules dites réservoirs. Insensibles aux anti-rétroviraux, ces VIH dormants peuvent sortir de leur « hibernation » à tout moment. Voilà pourquoi les patients doivent prendre leur traitement à vie, source de nombreux effets indésirables. Toutefois, plusieurs équipes à travers le monde cherchent désormais à purger ces réservoirs pour éradiquer le VIH de l'organisme une bonne fois pour toutes. Si elles y parviennent, on pourrait alors parler de guérison. Principale stratégie : réussir à réveiller tous ces VIH endormis qui ainsi deviendraient sensibles aux antirétroviraux avec lesquels on pourrait les éliminer définitivement. De premiers travaux en ce sens sur des patients, avec une molécule anticancéreuse, semblent encourageants⁴⁰. À l'inverse, d'autres équipes tentent de maintenir ces VIH endormis à tout jamais dans leurs cellules réservoirs.

Pour l'heure, un seul patient au monde est aujourd'hui considéré comme « guéri » du VIH... le désormais célèbre « patient de Berlin ». Séropositif depuis plus de dix ans, ce dernier ne montre plus aucun signe d'infection depuis 2007, sans aucun traitement. Mais c'est un cas très particulier. Sa guérison est en effet due à une greffe de moelle osseuse (pour soigner sa leucémie), par un donneur bien particulier : ses cellules de moelle — et donc les globules blancs auxquelles elles donnent naissance — possédaient une mutation leur conférant une résistance naturelle au VIH. Mais attention, ce type de greffe de moelle ne peut absolument pas être généralisé pour les malades infectés

40 Archin *et al.*, 2012.

par le VIH car c'est une opération beaucoup trop risquée, lourde et coûteuse. En outre, peut-être vaut-il mieux parler de « rémission » que de « guérison ». Car même si on ne le lui souhaite pas, rien ne dit que ce patient de Berlin ne déclenchera pas de nouveau la maladie. Pour preuve, le fameux cas du « bébé du Mississippi » que l'on a cru guéri grâce à une mise sous traitement à la naissance... En 2014, après 26 mois sans trace du virus dans son organisme ni traitement, le virus a malheureusement ressurgi. Mais cette stratégie de traitement antirétroviral très précoce reste une piste porteuse d'espoir. En France, un essai baptisé Visconti étudie par exemple des malades mis sous traitement très tôt, dans les dix semaines suivant le début de l'infection. Après trois ans de traitement antirétroviral en moyenne, le virus reste toujours indétectable dans leur sang malgré l'arrêt des médicaments antirétroviraux depuis déjà neuf ans et demi pour certains...

L'URGENCE DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

La lutte contre les maladies infectieuses émergentes passe aussi bien sûr par le développement de traitements innovants. Dans ce domaine, les recherches pour mettre au point de nouveaux antiviraux sont particulièrement actives. En témoigne la récente commercialisation d'antiviraux comme le Truvada® pour le VIH ou permettant de guérir l'hépatite C, tel le fameux Sovaldi®. Mais imaginons que d'ici cinq à six ans, un nouveau virus grippal pandémique fasse son apparition comme en 2009... peut-être dans une version plus « agressive ». De quelles armes thérapeutiques disposerait-on ? Tout d'abord, on pourrait compter sur une classe d'antiviraux mis au point autour des années 2000 : les inhibiteurs de

la neuraminidase, INA comme on les appelle par abréviation, des médicaments capables d'inhiber le type de molécules qu'utilisent les virus grippaux pour se disséminer de cellule en cellule dans notre organisme (les neuraminidases). Le plus célèbre est sans doute l'oseltamivir vendu sous le nom commercial Tamiflu® dont les médias ont tant parlé durant la pandémie de grippe A/H1N1 de 2009. Mais il en existe bien d'autres tels le zanamivir (Relenza®), le peramivir ou bien encore le laninamivir. Tous ces inhibiteurs de neuraminidase ont prouvé leur capacité à réduire la mortalité et le risque de transmission. Voilà pourquoi nombre de pays se sont constitué des stocks stratégiques d'INA en prévision d'une prochaine pandémie grippale, essentiellement du Tamiflu®.

Vers un véritable arsenal antigrippal

Mais le Tamiflu® ne constitue pas l'arme absolue... En effet, dès 2007, on a vu apparaître des souches grippales capables de lui résister ! D'où l'urgence de développer de nouveaux antiviraux... Heureusement, les choses avancent bon train, avec toute une série de molécules en développement qui agissent sur des cibles différentes, utilisables en association avec les INA, ou en substitution en cas d'émergence d'un virus grippal pandémique qui résisterait aux INA. Nombre d'entre elles sont déjà en cours de tests avancés sur l'homme, tant et si bien que les experts prévoient leur mise sur le marché d'ici cinq à six ans seulement. Dans cet arsenal thérapeutique en cours de création, on trouve par exemple des antiviraux capables d'inhiber une molécule que le virus grippal utilise pour se répliquer (inhibiteurs de la polymérase tel le favipiravir), d'autres qui empêchent le virus de se fixer aux cellules (protéines de fusion recombinantes tel le

DAS 181), des cocktails d'anticorps ciblés pour les formes sévères... et même des médicaments qui ne ciblent plus le virus mais les cellules infectées pour empêcher sa multiplication⁴¹. Bref, on l'aura compris, la recherche de nouveaux antiviraux grippaux est particulièrement foisonnante. Mais toutes ces pistes visent un seul et même objectif : éviter de se retrouver complètement désarmé face à un virus pandémique résistant aux INA type Tamiflu® !

En outre, il faudra se montrer réactif, sachant qu'une infection grippale ne dure que quelques jours. C'est d'ailleurs exactement à la même contrainte que sont confrontés les chercheurs qui développent des antiviraux contre les infections émergentes type Zika, chikungunya et dengue... qui ne durent aussi que quelques jours. Pour les scientifiques, il est beaucoup plus difficile de démontrer l'efficacité d'un nouvel antiviral sur des infections si courtes. Rien à voir avec des pathologies chroniques type VIH et autres hépatites pour lesquelles l'on dispose de plusieurs mois pour voir si l'antiviral a un effet sur le taux de virus dans le sang, sur le fonctionnement du foie, etc. Voilà pourquoi les firmes pharmaceutiques préfèrent souvent investir sur des pathologies chroniques... gages d'un meilleur retour sur investissement ! Néanmoins, pour réduire la mortalité, il faut aussi certainement développer des antiviraux pour les formes sévères des infections aiguës type Zika. Dans cette optique, de nombreuses équipes à travers le monde travaillent déjà à comprendre comment agit le virus au niveau moléculaire. En avril 2016, des chercheurs américains ont par exemple découvert une protéine particulière du virus Zika qui pourrait expliquer sa capacité à attaquer les cellules nerveuses, et

41 Escuret *et al.*, 2011.

ainsi provoquer de graves complications neurologiques : microcéphalie, syndrome de Guillain-Barré, etc.

Fourbir des armes contre les coronavirus

Autres virus émergents contre lesquels les chercheurs s'activent : les « coronavirus » tels le SRAS qui frappa la planète en 2003, et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient — le fameux MERS-CoV — en train de s'étendre et qui a déjà provoqué des décès en Europe. Au Laboratoire de haute sécurité P4 Inserm - Jean-Mérieux de Lyon, ces deux virus sont étudiés sous toutes les coutures : mécanismes pathogènes à l'œuvre, modes de transmission, récepteurs cellulaires utilisés, etc. En ligne de mire, développer des antiviraux à très large spectre capables de nous protéger face à l'émergence d'un ou de plusieurs nouveaux coronavirus dans le futur. Mais les Français ne sont pas les seuls sur le coup ! Récemment, en passant au crible pas moins de 27 milliards d'anticorps humains, une équipe américaine est parvenue à dénicher des perles rares : des anticorps capables de reconnaître le MERS-CoV... et de l'empêcher de se lier aux cellules humaines ; l'idée serait maintenant de développer une immunothérapie basée sur ce type d'anticorps. Quelques temps auparavant, sur des singes infectés par le MERS-CoV, une autre équipe avait testé une combinaison de deux médicaments habituellement réservés au traitement de l'hépatite C : de la ribavirine et l'interféron alpha-2b. La multiplication du virus a alors été freinée dans les poumons des animaux, tandis que les réactions d'inflammation et le risque de pneumonie ont été réduits.

La recherche a également mis le paquet, et en très peu de temps, pour trouver des antiviraux actifs sur Ébola. Si une nouvelle flambée épidémique venait à se déclencher,

plusieurs médicaments pourraient être utilisés tels le favipiravir déjà commercialisé au Japon contre les formes de gripes sévères, le cocktail d'anticorps ZMapp, voire la molécule expérimentale injectable GS-5734 de la firme Gilead, qui a déjà été administrée à une patiente au Royaume-Uni. Mais pour l'heure, il faut bien l'avouer, ces traitements en cours de développement ne semblent qu'accompagner l'« histoire naturelle de la maladie » ; autrement dit, ils accélèrent une guérison déjà engagée, mais n'empêchent pas le décès de ceux qui sont atteints de formes graves. Il faudra donc sans doute développer des schémas thérapeutiques combinant divers types de traitements : antiviraux, vaccins thérapeutiques, anticorps, etc. En attendant, la recherche continue ! Début 2016, Médecins sans frontières a par exemple annoncé l'efficacité d'un traitement antipaludique testé sur des patients infectés par Ébola au Libéria. Composé d'une combinaison de deux antipaludiques — de l'artésunate et de l'amodiaquine (ASAQ) — ce traitement aurait réduit de 31 % la mortalité de patients atteints d'Ébola à qui il a été administré. D'ailleurs, en parlant d'antipaludiques, où en est-on dans ce domaine ? Si le paludisme attend toujours un vaccin vraiment efficace, les traitements, eux, progressent. Il faut dire que les chercheurs n'ont pas vraiment le choix : le parasite responsable de la maladie — le tristement célèbre *Plasmodium* — acquiert sans cesse de nouvelles résistances aux traitements utilisés. Ainsi, après la résistance à la quinine, à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine, l'histoire s'est répétée avec l'artémisine, la méfloquine, l'artéméter, l'artésunate, l'halofantrine, la luméfantrine, la pipéraquine... Face à cette avalanche de résistances successives, la course de fond ne semble donc pas prête de s'arrêter. En 2015, après avoir passé au crible près de 5 000 molécules, des

chercheurs américains, australiens et européens ont par exemple déniché un nouveau composé apparemment très efficace répondant au doux nom de DDD107498. Cette molécule est en effet capable de bloquer la synthèse des protéines chez le parasite⁴². En administrant une dose à des rongeurs, les chercheurs ont observé une réduction de 90 % des parasites dans leur sang ! Autre avantage de taille, son coût qui ne devrait pas excéder un dollar. Là encore, une piste à suivre de près...

Recherche antibiotiques désespérément

Côté antibiotiques, la recherche est nettement plus poussive. Un vrai problème car de plus en plus de bactéries développent des résistances, certaines résistant même à tous les antibiotiques disponibles... ramenant les médecins à l'ère pré-antibiotique ! Si un usage beaucoup plus raisonné des antibiotiques actuels est indispensable pour limiter l'essor de résistances, le développement de nouvelles molécules l'est également. Mais le secteur intéresse peu les firmes pharmaceutiques. En effet, les « antibios » ont un faible retour sur investissement parce qu'ils sont consommés sur une courte période... et qu'ils guérissent les maladies qu'ils ciblent ! Bien moins rentables une fois encore que des médicaments pour des maladies chroniques telle l'hypertension où il faut les prendre tous les jours, et à vie... Voilà pourquoi de nombreuses firmes ont purement et simplement arrêté la recherche-développement dans ce domaine. Mais il y a tout de même quelques lueurs d'espoirs çà et là ! D'ici fin 2016, la firme Astra Zeneca devrait par exemple commercialiser un nouvel antibiotique dont l'efficacité serait de 80 %

⁴² Baragaña *et al.*, 2015.

sur des bactéries devenues résistantes même aux antibiotiques à n'utiliser qu'en dernier recours, les bactéries productrices de carbapénèmases (EPC). Une autre nouvelle encourageante concerne une maladie en recrudescence dans l'Hexagone, et notamment en Île-de-France : la tuberculose. Il s'agit de l'autorisation de la bedaquiline, un nouvel antibiotique contre les formes multirésistantes du bacille de Koch, qui neutralise une enzyme clé pour la production énergétique du bacille tuberculeux. Face à la forte menace que représentent ces formes multirésistantes, les autorités sanitaires ont décidé d'autoriser temporairement ce médicament avant même l'achèvement de toutes les études réglementaires. À suivre de près donc... Enfin, actuellement, d'autres pistes que les antibiotiques sont également explorées : recours à des virus capables de s'attaquer aux bactéries (virothérapie par bactériophages), d'enzymes pouvant tuer certains germes pathogènes, etc. Par ailleurs, de nouveaux outils de génétique permettent aujourd'hui d'étudier massivement les gènes des myriades de bactéries présentes dans l'environnement. Sachant que les antibiotiques sont avant tout des molécules que les bactéries produisent pour se défendre, les chercheurs espèrent bien ainsi en dénicher de nouveaux.

Un futur infectieux mais ambitieux

En ce début de xxi^e siècle, il paraît loin ce temps où la médecine toute puissante pensait rapidement venir à bout des maladies infectieuses. Loin de s'achever, la guerre contre les microbes semble au contraire redoubler d'intensité. En témoigne cette multiplication sans précédent de maladies émergentes que nous avons explorée au fil des pages... Des émergences, on l'a vu, grandement favorisées par notre mode de vie moderne et la mondialisation des échanges qui lui est liée. Mais avant de clore cet ouvrage, résumons, à la lumière de la tournure prise par cette année 2016, à quoi on pourrait s'attendre pour les prochaines années. Et, au final, quelles seraient les menaces les plus préoccupantes ?

Risque d'explosion de maladies « vectorielles »

Sur le front de la bataille contre les maladies transmises par des insectes — ou maladies « vectorielles » — la situation reste pour le moins alarmante. Dans le Sud de la France, les opérations de démoustication contre les fameux moustiques-tigres *Aedes* suspectés de véhiculer le virus Zika s'intensifient, même si pour l'instant les cas apparus au sein même de l'Hexagone sont des cas importés ou par transmission sexuelle. Notre pays est surtout loin d'être le seul concerné sur notre continent. Selon

l'OMS, 18 États européens sont désormais jugés « à risque d'être touchés par Zika ».

Brésil, Guadeloupe, Guyane, Porto-Rico... De l'autre côté de l'Atlantique, l'épidémie explose, avec de nouveaux cas de microcéphalies. C'est la raison pour laquelle pas moins de 150 scientifiques se sont prononcés contre la tenue des Jeux Olympiques à Rio, que certains sportifs se sont purement et simplement désistés et que l'OMS elle-même a déconseillé aux femmes enceintes de s'y rendre ! L'OMS, dont la directrice générale, Margaret Chan, avouait mi-juin être à la recherche de 122 millions de dollars supplémentaires pour coordonner la lutte contre Zika, et la prévention de ses complications chez la femme enceinte.

Dans le même temps, d'autres maladies véhiculées par ces moustiques-tigres ont redoublé d'intensité cette année 2016, telle la dengue qui se propage dans certains DOM-TOM : stade épidémique franchi en Nouvelle-Calédonie au printemps, 200 cas autochtones enregistrés sur l'île de la Réunion en juin... et, là encore, de nouveaux cas détectés en Métropole au début de l'été. Quant au chikungunya, aussi porté par *Aedes*, il a également provoqué de nouvelles flambées épidémiques en 2016 (Argentine, Kenya, etc.) et commence même à s'attaquer aux États-Unis, avec un premier cas contracté localement au Texas.

Dans les années à venir, la lutte contre ces insectes vecteurs va donc devenir primordiale pour gagner la bataille. Mais notre tâche risque fort d'être compliquée par un autre facteur lui aussi en pleine émergence : le changement climatique. Modification des habitats, hausse de la température et de l'humidité ambiantes, déplacements de populations... Autant de conséquences du réchauffement qui devraient grandement favoriser la propagation des insectes vecteurs de maladies infectieuses

vers le nord, tels ces fameux moustiques-tigres *Aedes*, et avec eux les arbovirus qu'ils véhiculent (Zika, chikungunya, dengue...). Et bien d'autres pathogènes pourraient en profiter : microbes transmis par des rongeurs ou des arthropodes (par ex., Lyme), par voie féco-orale (par ex., salmonelles), bactéries légionelles, champignons, moisissures... La liste est longue !

Pandémie... et « superbactéries »

Autre grande crainte des experts pour les années qui nous attendent, la survenue d'un supervirus grippal combinant la haute transmissibilité d'un virus porcin H1N1 à la forte dangerosité d'un H5N1 aviaire. Et sur ce front-là aussi, les toutes dernières nouvelles ne sont guère rassurantes... À la mi-2016, de nouveau au Brésil, le H1N1 avait fait plus de 1 000 morts. Dans le même temps, alors que la France se remettait difficilement d'un abattage massif de volailles dans le Sud-Ouest pour en éradiquer la grippe aviaire, de nouveaux foyers se déclenchaient à Hong Kong conduisant là aussi à l'abattage massif de milliers de volailles... tout comme au Cameroun avec de très lourdes conséquences économiques.

Et puis bien sûr, il y a cette terrible épée de Damoclès au-dessus de nos têtes : le risque d'une propagation incontrôlable de bactéries multirésistantes — voire ultra-résistantes — aux antibiotiques. Et alors que la situation était déjà assez alarmante comme cela, à la veille de l'été 2016, une nouvelle bactérie cauchemardesque a été détectée chez une femme hospitalisée aux États-Unis. Cauchemardesque car elle résiste à tous les antibiotiques disponibles y compris la colistine, une vieille molécule à n'utiliser qu'en tout dernier recours car toxique pour les reins. Dès l'automne, les autorités sanitaires américaines

ont mis en place un réseau de laboratoires régionaux dans les 50 États du pays et dans 7 grands centres urbains. Et même les services de santé du ministère de la Défense sont mobilisés. Leur mission : identifier toutes les personnes ayant pu être en contact avec cette femme... pour éviter à tout prix une contagion. Plus largement, selon un récent rapport commandé par le gouvernement britannique au célèbre économiste Jim O'Neill, si rien n'est fait, l'essor de ces résistances bactériennes aux antibiotiques pourrait générer un décès toutes les trois secondes en 2050 ! Avec en ligne de mire, le scénario du pire : un retour à l'ère pré-antibiotique dans laquelle certaines infections banales redeviendraient mortelles, et où les opérations chirurgicales les plus courantes deviendraient à risque...

Les raisons d'espérer

Face à cet inquiétant tableau, médecins et scientifiques redoublent d'efforts. À l'heure où nous écrivons ces lignes, une équipe de chercheurs américains et sud-coréens s'apprête par exemple à tester sur l'homme un premier vaccin contre Zika. Dans le même temps, chez des patients infectés par le virus de la dengue, une équipe internationale impliquant l'Institut Pasteur vient aussi de découvrir un anticorps efficace contre Zika... De quoi envisager un vaccin contre les deux maladies ! Quant au chikungunya, deux autres candidats vaccins sont déjà en développement, tandis qu'une équipe franco-allemande vient tout juste d'identifier des gènes impliqués dans la réplication du virus. L'objectif est d'en faire des cibles thérapeutiques pour de nouveaux antiviraux.

Côté virus grippaux, de nombreuses pistes sont aussi explorées pour mettre au point de nouveaux antiviraux.

Car en cas de nouvelle pandémie grippale, il serait très risqué de ne pouvoir compter que sur quelques molécules contre lesquelles des résistances pourraient se développer. L'enjeu se situe également au niveau des technologies de fabrication afin que ces nouveaux médicaments soient accessibles au plus grand nombre à prix abordable, y compris dans les pays en développement. Les recherches portent aussi sur le développement de nouveaux vaccins antigrippaux plus faciles à produire afin d'accroître considérablement les stocks. Et certaines recherches tentent même de créer des vaccins capables d'induire à la fois une protection contre les gripes saisonnière et pandémique.

Enfin, face à la menace des « superbactéries », là aussi la recherche s'active. Et notamment du côté des laboratoires pharmaceutiques ayant trop longtemps délaissé ce secteur d'activité peu rentable. Ainsi, après des décennies au point mort, quelques *big pharmas* se relancent enfin dans le développement de nouveaux « antibios ». D'ici la fin 2016, on annonce par exemple l'arrivée sur le marché français d'un nouveau cocktail de molécules thérapeutiques, capable de lutter contre des bactéries devenues résistantes à certains des antibiotiques de réserve et à ne prescrire qu'en dernier recours. Les scientifiques vont même aujourd'hui jusqu'à rechercher de nouveaux antibiotiques naturels produits par les myriades de bactéries qui colonisent le sol ! Mais pour donner un véritable coup de fouet à ce secteur, il faudrait une volonté politique forte et sans doute des incitations financières... Là encore, les choses pourraient rapidement bouger. En mai 2016, durant le sommet du G7 qui se tenait au Japon, David Cameron a proposé de récompenser les laboratoires pharmaceutiques qui mettront sur le marché de nouveaux traitements innovants pour remplacer les antibiotiques

actuels dont l'efficacité s'amenuise de jour en jour. Le Premier ministre britannique s'appuyait sur un rapport commandé par son gouvernement chiffrant à 100 000 milliards de dollars le coût d'une inaction dans ce domaine à l'horizon 2050 !

Ce sommet des plus grandes puissances économiques du monde fut aussi l'occasion pour certains dirigeants d'appeler à une meilleure régulation des prix des médicaments. Car en matière de maladies émergentes, l'inégalité économique face à l'accès aux soins reste un problème majeur. Juste un chiffre pour s'en convaincre : sur les 14 millions de décès annuels que provoquent les maladies infectieuses à travers le monde, 90 % surviennent dans les pays en développement. Dans les pays du Sud, ces pathologies sont même responsables de plus de 40 % des décès toutes causes confondues, contre seulement 1 à 2 % dans les pays du Nord. Outre un accès bien trop limité aux traitements existants, d'autres facteurs se cumulent pour expliquer ce fossé : problèmes d'assainissement, d'accès à l'eau potable, d'hygiène, de promiscuité... Au final, les épidémies seraient-elles avant tout les filles de l'inégalité ?

Yazdan Yazdanpanah, de Chiraz à Bichat

Yazdan Yazdanpanah naît le 27 décembre 1965 à Chiraz, en Iran. À 13 ans, en 1979 et au lendemain de la révolution islamique, il arrive en France. D'une nature aussi optimiste qu'altruiste, le jeune Yazdan s'acclimate très vite. Quelques années plus tard, baccalauréat en poche, il se lance dans des études de médecine à Montpellier, puis en 1990, il débute son internat à Lille. Objectif : devenir gastro-entérologue. Rien ne semblait donc le prédestiner à l'infectiologie...

Mais trois ans plus tard, son service militaire au Sénégal avec l'Institut Pasteur de Lille va changer la donne. En 1993, la vallée du fleuve éponyme est en proie à une sévère épidémie de bilharziose, grave maladie infectieuse causée par des parasites. C'est le déclic : sa vocation d'épidémiologiste vient de naître. Mais à l'époque, cette discipline n'est pas encore très prisée en France... Qu'à cela ne tienne, dès son retour il entame une formation à Bordeaux, puis Paris, pour la compléter par un cursus en santé publique de deux ans à Boston, à l'École de santé publique de Harvard.

En 1995, il termine son internat au centre hospitalier Dron de Tourcoing et décroche son diplôme. Il travaille alors sous les ordres du Pr Yves Mouton, l'emblématique chef du service des Maladies infectieuses et du voyageur, l'un des meilleurs infectiologues de France. Avec lui, il est

à bonne école ! Aux côtés de son « maître », il va gravir tous les échelons. En 1999, il devient chef de clinique et, sept ans plus tard, au départ en retraite de son mentor, il prend sa suite. Un sacré défi !

Sous leurs directions successives, ce service va être confronté à plusieurs crises épidémiques tels le SRAS en 2003 — où le CH Dron sera en pointe — ou bien encore la grippe A/H1N1 en 2009. Les deux experts vont en profiter pour le moderniser fortement : création d'une structure pavillonnaire indépendante, systématisation des chambres individuelles, chambres à sas, à pression négative... De quoi en faire une structure unique en France et à l'aura internationale.

Mais en 2011, il se lance dans une nouvelle aventure : prendre la tête du réputé service des Maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital parisien Bichat. Une décision difficile tant le CH Dron était devenu une seconde famille. Un attachement réciproque, comme en témoigne l'émotion palpable dans la salle quand le maire de Tourcoing lui remet la médaille de la Ville. Aujourd'hui, il dirige aussi une équipe Inserm et coordonne le réseau Reacting de l'Inserm pour promouvoir la recherche sur les maladies émergentes en temps d'épidémie. À 50 ans, c'est désormais un expert mondialement reconnu... n'en déplaise à son humilité légendaire.

Jean-Philippe Braly

Bibliographie

- ANRS, 2014. Hépatite C : Quelle stratégie pour limiter l'épidémie en Égypte ? <http://www.anrs.fr> (consulté le 10.08.2016).
- ANSM-InVS, 2015. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : Nécessité d'une mobilisation déterminée et durable, <http://www.invs.sante.fr> (consulté le 10.08.2016).
- Archin N.M., Liberty A.L., Kashuba A.D., Choudhary S.K., Kuruc J.D., *et al.*, 2012. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature*, 487, 482-485.
- Baize S., Pannetier D., Oestereich L., Rieger T., Koivogui L., *et al.*, 2014. Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea. *New England Journal of Medicine*, 371 (15), 1418-1425.
- Baragaña B., Hallyburton I., Lee M.C.S., Norcross N.R., Grimaldi R., *et al.*, 2015. A novel multiple-stage antimalarial agent that inhibits protein synthesis. *Nature*, 522 (7556), 315-320.
- Berche P., 2012. *Faut-il encore avoir peur de la grippe ? Histoire des pandémies*, Odile Jacob, Paris, 288 p.
- Bolis A., Guibert N., Chapuis N., 2015. Le risque d'attaques chimiques, « réel mais très faible », *Le Monde.fr*, 20 novembre 2015 (consulté le 10.08.2016).
- Braly J-P., 2015. Cancer du col de l'utérus : Vacciner ou dépister ? *La Recherche*, 498, p. 83.
- Bricaire F., 2003. *SRAS, Pneumonie atypique*, L'Archipel, Paris, 190 p.
- Cardin H., Messager D., 2013. *La Révolution sida*, Odile Jacob, Paris, 224 p.
- Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., *et al.*, 2011. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal*, 365, 493-505.
- Cramer P., 2014. *Le Défi des maladies infectieuses : Guérir et prévenir demain*, Éditions Docis, Paris, 464 p.
- D'Ortenzio E., Matheron S., Yazdanpanah Y., de Lamballerie X., Hubert B., *et al.*, 2016. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *New England Journal of Medicine*, 374 (22), 2195-2198.
- Darguère J.-M., 2002. *Antibiotiques : Intérêts, limites, alternatives naturelles*, Éditions Dangles, Escalquens, 134 p.
- Dedet J.-P., 2007. *La Microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes*, Dunod, Paris, 263 p.
- ECDC, 2015. Syphilis reporting on data retrieved from TESSy, <http://ecdc.europa.eu> (consulté le 10.08.2016).

- ECDC, 2016. Low to moderate risk of locally transmitted cases of Zika in parts of Europe.
- Escuret V., Frobert E., Lina B., 2011. Grippe et antiviraux. *Reanimation*, 20 (3), 169-177.
- Fontenille D., Lagneau C., Lecollinet S., Lefait-Robin R., Setbon M., eds., 2009. *La Lutte antivectorielle en France*, coll. Expertise collégiale, IRD, Paris, 536 p.
- Gachot B., Ledrappier P., 2009. *Tout savoir sur les infections nosocomiales : Que risquez-vous à l'hôpital ?* Favre, Lausanne, Suisse, 138 p.
- Georges N., 2016. *Six semaines dans un centre de traitement Ébola*, Amalthée, Nantes, 262 p.
- Gessain A., Manuguerra J.-C., 2006. *Les Virus émergents*, PUF, Paris, 128 p.
- Gilliam J.F., 1961. The Plague under Marcus Aurelius. *The American Journal of Philology*, 82 (3), 225-251.
- Gualde N., 2006. *Comprendre les épidémies : La coévolution des microbes et des hommes*, Empêcheurs de penser en rond, Paris, 2006, 402 p.
- Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., 2003. Isolation and characterization of viruses related to the SARS Coronavirus from animals in Southern China. *Science*, 302 (5643), 276-278.
- Halioua B., 2004. *Histoire de la médecine*, Masson, Paris, 272 p.
- Handschumacher P., Dorsainville R., Diaw O.-T., Hebrard G., Niang M., Hervé J.-P., 1992. Contraintes climatiques et aménagements hydrauliques à propos de l'épidémie de bilharziose intestinale de Richard-Toll (Sénégal), ou la modification des risques sanitaires en milieu sahélien. In : *Risques pathologiques, rythmes et paroxysmes climatiques* (J.-P. Besancenot, ed.), John Libbey Eurotext, Montrouge, 287-295.
- InVS, 2010. Impacts sanitaires du changement climatique en France, <http://www.invs.sante.fr> (consulté le 10.08.2016).
- InVS, 2015a. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012, <http://www.invs.sante.fr> (consulté le 10.08.2016).
- InVS, 2015b. Fiche repère sur *Klebsiella pneumoniae*, <http://www.invs.sante.fr> (consulté le 10.08.2016).
- InVS, 2016. Chikungunya, dengue et Zika : Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2016, <http://www.invs.sante.fr> (consulté le 10.08.2016).
- Korn H., Berche P., Binder P., 2008. *Les Menaces biologiques : Biosécurité et responsabilité des scientifiques*, PUF, Paris, 169 p.

Lamas B., Richard M.L., Leducq V., Pham H.-P., Michel M.-L., *et al.*, 2016. CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nature Medicine*, 22, 598-605.

Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2016. Fièvre du Nil occidental ou infection par le virus West Nile, <http://social-sante.gouv.fr> (consulté le 10.08.2016).

Morand S., Figuié M., 2016. *Émergence de maladies infectieuses : Risques et enjeux de société*, Quæ, Versailles, 136 p.

Mouton Y., Bingen E., Deboscker Y., Dubreuil L., 2001. *Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux*, John Libbey Eurotext, Montrouge, 288 p.

Núñez J.J., Fritz C.L., Knust B., Buttke D., Enge B., *et al.*, 2014. Hantavirus infections among overnight visitors to Yosemite National Park, California, USA, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 20 (3), 386-393.

Oh J.K., Weiderpass E., 2014. Infection and cancer: Global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health*, 80 (5), 384-392.

OMS, 2003a. SRAS, Statut de la flambée et leçons pour l'avenir, <http://www.who.int> (consulté le 10.08.2016).

OMS, 2003b. Un mois d'épidémie mondiale de SRAS : Situation de l'épidémie et leçons à tirer pour l'avenir immédiat, <http://www.who.int> (consulté le 10.08.2016).

OMS, 2015. Global tuberculosis report 2015, <http://apps.who.int> (consulté le 10.08.2016).

OMS, 2016a. Questions-réponses sur la maladie à virus Zika et ses complications, <http://www.who.int> (consulté le 10.08.2016).

OMS, 2016b. Allocution d'ouverture de la 69^e Assemblée mondiale de la santé à Genève le 23 mai 2016, <http://www.who.int> (consulté le 10.08.2016).

OMS, 2016c. Un test de diagnostic rapide et un traitement plus court et moins cher donnent un nouvel espoir aux patients atteints de tuberculose multirésistante, <http://www.who.int> (consulté le 10.08.2016).

OMS, 2016d. Rougeole : Aide-mémoire, <http://www.who.int> (consulté le 10.08.2016).

Onusida, 2015. Le sida en chiffres 2015, <http://www.unaids.org> (consulté le 10.08.2016).

Petit M.-M., 2012. *Histoire de la lutte contre les maladies infectieuses depuis Pasteur*, Ellipses, Paris, 274 p.

Quirion, 2009. Mexique : La grippe A est-elle issue de l'industrie porcine ? *Rue89*, <http://rue89.nouvelobs.com> (consulté le 10.08.2016).

- Raoult D., 2005. *Les Nouveaux risques infectieux : SRAS, grippe aviaire, et après ?* Lignes de Repères Éditions, Paris, 272 p.
- RTS, 2015. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa. *The Lancet*, 386 (9988), 31-45.
- Saluzzo J.-F., 2009. *À la conquête des virus*, Belin, Paris, 256 p.
- Stehle J., Voirin N., Barrat A., Cattuto C., Isella L., *et al.*, 2011. High-resolution measurements of face-to-face contact patterns in a primary school, *PLoS One*, <http://journals.plos.org> (consulté le 10.08.2016).
- Val M.-E., Bouvier M., Campos J., Sherratt D., Cornet F., *et al.*, 2005. The single-stranded genome of phage CTX is the form used for integration into the genome of *Vibrio cholerae*. *Molecular Cell*, 19 (1-8), 559-566.
- Vittecoq M., Roche B., Prugnotte F., Renaud F., Thomas F., 2015. *Les Maladies infectieuses*, De boeck Solal, Bruxelles, Belgique, 364 p.
- Zhang Y., Zhang Q., Kong H., Jiang Y., Gao Y., *et al.*, 2013. H5N1 hybrid viruses bearing 2009/H1N1 virus genes transmit in guinea pigs by respiratory droplet. *Science*, 340 (6139), 1459-1463.

Illustrations de couverture et des pages intérieures :
© Dessins de Cled'12

Coordination éditoriale : Véronique Véto-Leclerc
Responsable de la collection : Anne-Lise Prodel
Édition : Mickaël Legrand / www.vivante-passerelle.net
Création maquette intérieure et couverture : Gwendolin Butter
Mise en page : Gwendolin Butter

Imprimé en France par CPI Firmin Didot
N° d'impression : xxx
Dépôt légal : novembre 2016

Zika, grippe A/H1N1, chikungunya, SRAS, Ébola... En ce début de XXI^e siècle, nous sommes frappés de plein fouet par l'émergence ou la réémergence de nombreuses maladies infectieuses. Si certaines sont totalement nouvelles, d'autres apparaissent dans des zones où on ne les attendait pas... ou ressurgissent du passé !

Comment expliquer ce phénomène ? Notre mode de vie moderne y est-il pour quelque chose ? À la lumière des grandes épidémies qu'a dû affronter l'humanité jusqu'ici, à quels scénarios faut-il se préparer pour les années à venir ? Sur quelles armes peut-on compter pour nous protéger ? Vaccins, antiviraux, antibiotiques... : où en est la recherche ?

Autant de questions très concrètes auxquelles cet ouvrage apporte des réponses claires, validées par des infectiologues reconnus, le tout dans un style vivant et accessible à tous. De quoi prendre un peu de hauteur sur ces virus et autres bactéries émergents qui n'ont pas fini de faire la une des journaux... ni d'inspirer les scénaristes. Mais si elles suscitent la peur, ces maladies en plein essor engendrent aussi de formidables épopées médicales et scientifiques pour tenter d'en venir à bout.

Alors, prêts à plonger au cœur de la bataille du siècle ?

Journaliste scientifique, **Jean-Philippe Braly** collabore notamment à *CNRS Le journal* et au magazine *Sciences Actualités*... Producteur de documentaires pour l'émission de France Culture « Sur les Docks », il anime aussi des conférences grand public.

Yazdan Yazdanpanah dirige le service Maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Bichat et une équipe de recherche Inserm sur la prévention, le contrôle et le traitement des maladies infectieuses.

Yves Lévy (préfacer) est immunologiste et spécialiste du VIH. Il est actuellement PDG de l'Inserm.

éditions
Quæ

Éditions Cirad, Ifremer, Inra, Irstea
www.quae.com

17 €

ISBN : 978-2-7592-2520-0



9 782759 225200

Réf. : 02549