



Les maladies infectieuses émergentes

Marc Girard

M. Girard : Fondation Mérieux, 17, rue Bourgelat, 69002 Lyon, France.

► Au cours de ce dernier quart de siècle, de nouvelles zoonoses virales sont apparues, telles que le SIDA ou les fièvres hémorragiques. Cette propension des agents pathogènes d'origine animale à infecter les populations humaines n'est pas l'apanage des virus, comme le montre l'encéphalopathie spongiforme bovine. L'émergence de ces maladies nouvelles tient essentiellement aux modifications de l'environnement, imposées par l'homme, et aux changements dans son mode de vie et son comportement. Seules, l'augmentation de la surveillance épidémiologique au niveau mondial, l'amélioration des systèmes de santé publique, l'éducation et la recherche de nouveaux antibiotiques et de nouveaux vaccins nous permettront de lutter efficacement contre la menace sans cesse renouvelée des maladies infectieuses. ◀

A l'aube du troisième millénaire, les maladies infectieuses continuent de faire peser sur l'humanité une menace importante. D'après l'OMS, elles sont même redevenues la première cause de mortalité chez les enfants et les jeunes adultes dans le monde, provoquant plus de 13 millions de décès prématurés chaque année, dont la majorité se produisent dans les pays en développement. L'émergence des maladies infectieuses n'est certes pas un phénomène propre à notre époque. On s'interroge, aujourd'hui encore, sur la nature de la grande peste qui ravagea la cité d'Athènes en 430 avant J.-C. : certains voudraient y voir une épidémie d'Ebola, d'autres, plutôt de typhus... associé à la fièvre de Lassa ! L'Histoire a retenu la peste noire qui, après avoir décimé la moitié de la population de l'Europe au XIV^e siècle, a refait des apparitions au XVII^e, XVIII^e et même au XIX^e siècles ; la syphilis (le « Mal français »), apparue au XVI^e siècle ; le choléra, qui en 4 pandémies, au XIX^e siècle, fit 35 millions de morts ; et la « grippe espagnole », responsable, en 1918, de plus de 20 millions de morts dans le monde, soit bien plus que la Première Guerre mondiale.

En cette fin du XX^e siècle, il est frustrant de constater que depuis 25 ans, des maladies nouvelles apparaissent un peu partout dans le monde, (*Tableau I*), alors que la médecine et la biologie connaissent des progrès spectaculaires, et que des stratégies de vaccination globale permettent d'envisager l'éradication de nombre de maladies infectieuses. D'autres maladies infectieuses, que l'on croyait en voie de disparition, reviennent en force et gagnent de nouvelles zones. C'est notamment le cas du paludisme, qui frappe 500 millions de personnes dans le monde, de la tuberculose, qui tue encore quelque 3 millions de personnes chaque année, ou du choléra, qui reste endémique dans de nombreux pays en développement (*Tableau II*). Parmi les maladies réémergentes, il faut aussi inclure les rickettsioses, dont l'incidence est en hausse dans de nombreuses régions du globe [1, 2], et les trypanosomiasés (maladie du sommeil).

Les fièvres hémorragiques virales tiennent tristement une place privilégiée parmi les maladies émergentes, en raison de la très forte mortalité qui leur est associée, et de l'attention médiatique qu'elles suscitent [3]. En réalité, le terme recouvre des patho-

Tableau I. Principales maladies infectieuses apparues au cours des 25 dernières années chez l'homme et date de leur première identification. *F. H.* : Fièvre hémorragique.

1976	Légionellose (<i>Legionella</i>) Fièvre d'Ebola Maladie de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)
1980	Leucémie T (rétrovirus HTLV-1)
1981	SIDA (VIH-1)
1982	Colibacillose hémorragique (<i>E. coli</i> O157:H7)
1988	Hépatite E (VHE)
1989	Hépatite C (VHC)
1991	F.H. du Venezuela (virus Guanarito)
1992	Choléra (<i>V. cholerae</i> O139)
1993	Syndrome cardio-pulmonaire à hantavirus (virus Sin nombre)
1994	F.H. du Brésil (virus Sabria) Paramyxovirose équine (virus Hendra)
1995	Virus de l'Herpès 8 (HHV-8) Nouvelle variante de Creutzfeldt-Jakob liée à l'encéphalite spongiforme bovine (nvCJD)
1998	Encéphalite à virus Nipah (paramyxovirose pulmonaire porcine)

logies différentes en termes d'étiologie et d'épidémiologie. Les virus responsables de ces maladies affectent la perméabilité des cellules de l'endothélium vasculaire, soit directement parce qu'ils s'y multiplient, soit indirectement par le biais de substances toxiques diffusibles [4]. Ce sont toutes des zoonoses, à l'exception de la dengue, mais leurs agents appartiennent à de nombreuses familles de virus distincts: *Bunyaviridae*, *Arenaviridae*, *Filoviridae* et *Flaviviridae* (Tableau III). Le caractère zoonotique de ces fièvres hémorragiques explique qu'il s'agit, avant tout, de maladies rurales, qui demeurent souvent non diagnostiquées, et qui affectent des communautés vivant dans des zones dépourvues d'infrastructures médicales satisfaisantes. Les comptes rendus et les études cliniques concernant ces affections sont rares et les informations limitées. Certaines de ces fièvres sont transmises par des arthropodes, d'autres par simple contact.

Rôle des vecteurs dans la transmission

Les moustiques transmettent la fièvre jaune, la dengue, et la fièvre de la vallée du Rift, ainsi que de nombreuses encéphalites (West Nile, Venezuela, encéphalite japonaise, etc.). Les tiques sont les vecteurs du virus Crimée-Congo, ainsi que des flavivirus du groupe de l'encéphalite à tique (Omsk, Kyasanur...), et de nombreuses maladies à rickettsies [1]. Bien que la fièvre jaune (le *vomito negro*) ait été décrite en 1585, et qu'un excellent vaccin vivant existe depuis les années 1930 (la souche atténuée 17D), il s'agit toujours d'une maladie d'actualité, et d'une fièvre hémorragique particulièrement sévère, dont le diagnostic différentiel avec la maladie d'Ebola est difficile. Le réservoir du virus est constitué des singes sauvages, et la fièvre jaune sévit normalement en forêt. Il peut cependant arriver qu'un individu infecté soit piqué par un moustique

Tableau II. Maladies infectieuses en recrudescence chez l'homme en 1999.

Endémiques	Epidémiques
Malaria	Fièvre jaune
Tuberculose	Dengue
Choléra	Méningocoque A
Peste	

urbain. Un cycle homme/moustique peut alors s'instaurer, conduisant à l'apparition d'un foyer épidémique. Une série d'épidémies de fièvre jaune de grande ampleur a frappé le Nigeria au cours de ce dernier quart de siècle. Des foyers épidémiques sont apparus au Kenya en 1992, au Burkina Faso en 1996, ainsi qu'au Sénégal, au Ghana, au Cameroun, au Gabon... En Amérique du Sud, dans la jungle amazonienne, la fièvre jaune est réapparue en force depuis quelques années. Les derniers sujets européens décédés de fièvre jaune, tous de retour d'Afrique ou d'Amazonie, et munis de certificats de vaccination de complaisance (le dernier en Allemagne, en 1999) illustrent tristement la persistance du risque sur le terrain et l'impérieuse nécessité de se faire vacciner (ou revacciner).

L'extension progressive de la dengue à toute la zone tropicale du globe, à partir de la fin de la dernière guerre mondiale, en fait une pandémie [5]. Il n'est pas rare de dénombrer entre 50 et 100 millions de cas de dengue par an, dont plusieurs dizaines de milliers de cas de fièvre dengue hémorragique avec une mortalité élevée, surtout chez les jeunes enfants. On dénombre quatre sérotypes du virus (DE1 - DE4) entre lesquels il n'existe pas d'immunité croisée, mais un vaccin est en préparation. Le cycle de transmission de la maladie implique un moustique urbain, *Aedes aegypti*, et l'homme; la dengue sévit donc de préférence dans les grandes villes des tropiques, où les conditions sanitaires favorisent l'abondance des gîtes larvaires et où les populations s'entassent dans des bidonvilles et des banlieues insalubres.

Tableau III. Étiologie et mode de transmission des principales maladies virales émergentes chez l'homme.

Virus	Maladie	Transmission
Flavivirus	Fièvre jaune (YFV) Dengue (DEV1-4) Groupe de l'encéphalite à tique (TBEV)	Fièvre jaune Dengue hémorragique Dengue avec syndrome de choc F.H. d'Omsk, Kyasanur Tiques
Phlébovirus	RVFV	Fièvre de la vallée du Rift Moustiques
Nairovirus	CCHFV	F.H. de Congo-Crimée Tiques/nosocomiale
Hantavirus	Hantaan, Séoul, Dobrava Puumala Sin nombre et apparentés	F.H. avec syndrome rénal Néphropathie épidémique Syndrome cardio-pulmonaire Rongeurs Rongeurs Rongeurs
Arenavirus	Junin Machupo Guanarito Sabia Lassa	F.H. d'Argentine F.H. de Bolivie F.H. du Venezuela F.H. du Brésil Fièvre de Lassa Rongeurs Rongeurs Rongeurs Rongeurs Rongeurs
Filovirus	Marburg EBOLA	Maladie de Marburg Fièvre d'Ebola ? / nosocomiale ? / nosocomiale
Paramyxovirus	Hendra Nipah	Encéphalite Encéphalite à virus Nipah Cheval Porc

Tous ces virus sont des virus à ARN simple brin. Les génomes des flavivirus et des filovirus sont constitués d'un segment de polarité positive, ceux des phlébovirus, nairovirus et hantavirus de trois segments d'ARN négatifs, ceux des arénavirus de deux segments et ceux des paramyxovirus d'un seul. Certains de ces virus ont un génome en partie ou en totalité ambisens (une partie de l'ARN est de polarité positive et l'autre de polarité négative) : c'est notamment le cas des arénavirus. F.H. : fièvre hémorragique.

Parmi les très nombreux arbovirus transmis par les moustiques et responsables d'encéphalites mortelles, ou gravement débilitantes pour l'homme, il faut citer le virus de la fièvre de la Vallée du Rift et le virus West Nile, tous deux endémiques en Afrique, et le virus de l'encéphalite japonaise, présent dans toute l'Asie. La fièvre de la Vallée du Rift est une zoonose qui sévit chez le bétail et les moutons (elle provoque l'avortement chez la brebis) mais elle connaît aussi des poussées épidémiques, comme celle de 1967 en Égypte, qui fit plus de 600 morts, ou celle de 1987 en Mauritanie, qui en fit 200. On voit, de ce qui précède, l'importance de la notion de vecteur. Selon que le vecteur est un moustique ou une tique, les risques sont d'ailleurs différents pour l'homme. Les moustiques vont vers l'homme et peuvent provoquer des épidémies touchant des milliers de personnes (fièvre

jaune, dengue, fièvre de la Vallée du Rift), alors que les tiques attendent le passage de leur futur hôte sur un support végétal et ne sont donc responsables que de cas sporadiques. Le vecteur peut également servir lui-même de réservoir ; les arthropodes infectés transmettent le virus par voie transovariante à leur descendance, et maintiennent ainsi un *pool* de vecteurs infectés. Les œufs de moustique infectés par le virus de la fièvre de la Vallée du Rift peuvent conserver le virus pendant de longues périodes de sécheresse (2 ans et davantage) en attendant la saison pluvieuse, qui favorisera leur éclosion et provoquera la réémergence du virus dans la zone d'où on le croyait disparu. La notion de réservoir animal est par ailleurs capitale pour comprendre l'épidémiologie de ces infections. C'est ainsi que le virus Crimée-Congo est endémique en Afrique du Sud chez les animaux d'élevage (bovins,

autruches), mais aussi chez les animaux sauvages qui lui servent de réservoirs (lièvres et, probablement, oiseaux) : il est transmis des uns aux autres par la même tique (*Hyalomma*). L'homme peut être accidentellement contaminé par la piqûre d'une tique, ou par contact avec les tissus ou les fluides d'animaux infectés (travailleurs agricoles, personnels des abattoirs, vétérinaires), ou encore par le sang des personnes infectées (épidémies nosocomiales). Les oiseaux sont les réservoirs de nombreux arbovirus, qu'ils peuvent véhiculer sur de longues distances au cours de leurs migrations, expliquant ainsi, par exemple, l'émergence répétée de foyers épidémiques de virus West Nile en Roumanie (delta du Danube), voire en France (delta du Rhône). Les moustiques de ces régions sont infectés au contact des oiseaux contaminés et transmettent l'infection à d'autres oiseaux, voire à

l'homme. L'épidémie qui sévit à Bucarest en 1996 n'avait pas d'autre origine. En revanche, l'épidémie récente ayant touché New York lors de l'été 1999 reste encore inexplicquée. Cette épidémie entraîna la mort de sept personnes et de plusieurs milliers de corbeaux. Il est à craindre que le virus persiste dorénavant sur la côte est des États-Unis.

Transmission sans vecteurs

Mais d'autres fièvres hémorragiques ne connaissent pas de vecteurs. Certaines sont transmises par voie respiratoire, à partir des excréments de rongeurs infectés, qui sont les réservoirs du virus. C'est notamment le cas des arénavirus (fièvre de Lassa en Afrique de l'Ouest, fièvres hémorragiques d'Amérique du Sud) et des hantavirus (fièvres hémorragiques avec syndrome rénal d'Europe et d'Asie, syndrome cardiopulmonaire à hantavirus d'Amérique du Nord). La fièvre de Lassa est endémique dans toute l'Afrique de l'Ouest, du Nigeria à la Guinée [6]. On estime à plus de 100 000 le nombre de cas d'infections par an, dont 5 000 à 10 000 sont mortels. Le virus est transmis par un petit rongeur commensal de l'homme, *Mastomys natalensis*, qui excrète le virus dans ses urines et contamine les greniers, les silos et les habitations.

Différents rongeurs servent de réservoirs aux arénavirus et hantavirus, responsables de fièvres hémorragiques (Tableau IV). Les animaux restent porteurs du virus pendant toute leur vie et l'excrètent dans l'urine, la salive, et les selles. L'homme est infecté par inhalation de poussières contaminées (aérosols) ou par ingestion d'aliments souillés, voire par consommation de rongeurs infectés [7]. Chaque espèce de rongeur héberge un virus particulier. La répartition géographique des virus et des fièvres hémorragiques qu'ils provoquent, suit donc très étroitement celle des rongeurs qui les hébergent, ce qui suggère une co-évolution extrêmement ancienne du virus et de son hôte [8]. C'est ainsi que le virus Machupo, responsable de la fièvre hémorragique de Bolivie, a pour réservoir un rongeur commensal de l'homme, qui semble cantonné dans

Tableau IV. Réservoirs des principaux hantavirus.

Répartition	Virus	Réservoir
Ancien monde		
	Hantaan	Mulot rayé (<i>Apodemus agrarius</i>)
	Dobrava	Mulot sylvestre (<i>Apodemus flavicollis</i>)
	Seoul	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)
	Puumala	Campagnol (<i>Clethrionomys glareolus</i>)
Nouveau monde		
	Sin nombre	Souris (<i>Peromyscus maniculatus</i>)
	Black creek	Rat du cotonnier (<i>Sigmodon hispidus</i>)
	Bayou	Rat des rizières (<i>Oryzomys palustris</i>)
	El Moro canyon	Souris des moissons (<i>Reithrodontomys megalotis</i>)

On distingue les hantavirus de l'ancien monde, responsables des fièvres hémorragiques avec atteinte rénale (HFRS) et ceux du nouveau monde, responsables du syndrome cardio-pulmonaire à hantavirus (HCPS). Il existe beaucoup plus d'hantavirus que ne l'indique ce tableau, mais les autres virus n'ont que peu d'importance en pathologie humaine.

une seule province. A l'inverse, le virus Junin, responsable de la fièvre hémorragique d'Argentine, s'est progressivement répandu dans la Pampa au cours des 50 dernières années, par suite de l'extension progressive du périmètre des cultures de maïs. Celles-ci ont favorisé l'expansion de son réservoir, le rongeur rural *Calomys musculinus*. La fièvre hémorragique avec syndrome rénal, due au virus Hantaan, est trouvée dans toutes les zones agricoles de Chine et de Corée où vit le mulot *Apodemus agrarius* [9]. Elle est responsable de plusieurs milliers de cas par an chez les agriculteurs, avec un taux de mortalité de 5%. L'Occident l'a découverte pendant la guerre de Corée pendant laquelle plus de 3 000 cas ont été répertoriés parmi les troupes des Nations-Unies. Un virus proche, Dobrava, se cantonne dans les zones forestières des Balkans et de Russie, où se trouve son réservoir, le mulot *Apodemus flavicollis*. En Europe du Nord, la néphrite épidémique des forêts scandinaves, dont on répertorie plusieurs milliers de cas chaque année, est due au virus Puumala, dont le réservoir est le campagnol sylvestre, qui vit en Scandinavie et dans les zones boisées de l'Europe de l'Ouest (Tableau IV). En revanche, le virus Séoul est ubiquitaire, puisque son réservoir naturel est le rat.

Le virus peut aussi être transmis par contact direct entre humains, d'où un

risque nosocomial important pour les personnels de santé. C'est le cas de tous les Arénavirus et des Hantavirus; c'est aussi le cas du virus Ebola, dont le réservoir n'est toujours pas identifié, bien que des chauve-souris fructivores soient soupçonnées, et que des traces d'infection aient été récemment décrites chez des petits rongeurs africains. Les fièvres de Marburg, et surtout d'Ebola, sont les prototypes des fièvres hémorragiques [10]. Leur cycle naturel n'est pas connu. Le point initial de l'infection est toujours situé en forêt tropicale, la transmission se faisant du singe malade à l'homme, puis d'homme à homme (transmission nosocomiale). Des foyers épidémiques d'Ebola ont vu le jour en 1976 au Zaïre et au Soudan, en 1994 au Congo, en 1996 au Gabon, tous associés à des taux de mortalité très élevés. Le virus Marburg semble endémique en Afrique Centrale (Ouganda, Est Congo).

Bien qu'il ne s'agisse pas de fièvres hémorragiques, les encéphalites à paramyxovirus nouvellement identifiées en Australie (virus Hendra) et en Malaisie (virus Nipah) figurent aussi dans le Tableau III. Elles sont transmises à l'homme par contact, à partir du cheval et du porc, respectivement, chez lesquels l'infection se traduit pas un syndrome pulmonaire. En 1998-1999, l'épidémie d'encéphalite à virus Nipah en Malaisie a frappé les porchers et les personnels d'abattoirs.

Pour l'arrêter, on décida d'abattre tous les porcs : plus de 1 100 000 animaux furent exterminés. Des traces du virus ont été retrouvées chez des chauve-souris fructivores (*Pteropus*) qui pourraient donc constituer son réservoir naturel. Ces mêmes chauve-souris sont d'ailleurs également porteuses d'autres virus (virus Hendra, virus rabique, etc.).

Les facteurs d'émergence

On connaît un certain nombre de facteurs qui favorisent l'émergence de maladies nouvelles ou la réémergence d'anciennes maladies (Tableau V). Ce sont notamment ceux qui augmentent la densité des réservoirs de virus, celle des vecteurs, ou celle de l'homme, et les contacts de ce dernier avec ses réservoirs et vecteurs [1, 7]. L'exemple de la réémergence sporadique de la fièvre d'Ébola est démonstratif : les personnes à risque sont celles qui pénètrent dans les écosystèmes relativement bien délimités où circule le virus : chasseurs, mineurs, prospecteurs, etc. La personne contaminée transmet ensuite le virus à ses proches et à ses soignants. Les personnels de santé exposés à la transmission nosocomiale payent d'ailleurs un lourd tribut à la maladie, et c'est souvent à partir de l'hôpital local que s'amplifie ensuite le foyer épidémique [3, 10].

Pour d'autres maladies, on a pu déterminer que l'émergence était la conséquence des changements écologiques ayant favorisé la multiplication du vecteur. C'est le cas des épidémies de fièvre de la vallée du Rift, survenant après la construction de grands barrages, ou consécutives aux inondations au cours des années très pluvieuses, en Afrique de l'Est. Les changements climatiques jouent d'ailleurs aussi un rôle important dans l'abondance des réservoirs. L'émergence du syndrome cardiopulmonaire à virus *Sin nombre* chez les Indiens américains de la région de Four Corners est survenue en 1993, alors que la population du réservoir naturel du virus, les souris *Peromyscus*, connaissait une véritable explosion, en raison de la succession d'années pluvieuses ayant favorisé les récoltes (phénomène El Niño). Plusieurs analyses prospectives ou rétrospectives montrent toutefois que les années plu-

Tableau V. Facteurs favorisant l'émergence des maladies infectieuses.

Facteurs tenant au climat	Pluies; inondations; influence des phénomènes climatologiques (El Niño, La Niña); modifications climatiques (désertification; réchauffement de la planète).
Facteurs tenant aux activités humaines	<ul style="list-style-type: none"> - migrations de populations, guerres, déportations, camps de réfugiés; - urbanisation incontrôlée, entassement, absence d'adduction d'eau et de sanitaires, manque d'hygiène; - intensification des voyages internationaux, généralisation du transport aérien.
Bouleversement des biotopes	<ul style="list-style-type: none"> - déforestations, construction de barrages et lacs artificiels; - utilisation massive des antibiotiques dans la nourriture des animaux d'élevage.

viuses ne conduisent pas nécessairement à la recrudescence ou à l'écllosion des épidémies. Ni les analyses de la pluviosité annuelle, ni celles d'images satellite de la végétation, n'ont permis de définir un indice de risque d'émergence des épidémies ayant une valeur prédictive.

Enfin, l'homme contribue de beaucoup au phénomène d'émergence, notamment dans les pays en développement, par ses pratiques agricoles mal contrôlées (déforestations massives, irrigations, stockage des grains dans les logements favorisant le contact avec les rongeurs, etc.) et par son entassement dans des villes et des bidonvilles, souvent insalubres, où l'on assiste à la dégradation des systèmes de santé (absence de systèmes sanitaires et de mesures d'hygiène, absence de vaccination ou de revaccination, dégradation du contrôle des grandes endémies). Les conflits armés, par les déplacements importants de population qu'ils provoquent et le regroupement de milliers de réfugiés dans des conditions d'hygiène souvent rudimentaires, créent des écosystèmes particulièrement propices à l'explosion d'épidémies à transmission nosocomiale, au premier rang desquelles figurent les maladies à transmission féco-orale.

Dans les pays industrialisés, les changements dans les technologies agroa-

limentaires s'accompagnent aussi de l'émergence ou de la réémergence de bactéries pathogènes dans la chaîne alimentaire : *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Listeria*, *Brucella melitensis* notamment. Le nombre de cas d'infections alimentaires aux États-Unis est d'environ 32 millions par an, dont près de 10 000 sont mortels. Le phénomène est d'autant plus inquiétant qu'il est doublé d'une augmentation régulière de la prévalence des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, notamment *Salmonella*, *E. coli*, *Enterobacter*, et *Campylobacter* [11]. L'émergence de ces bactéries résistantes est clairement liée à l'introduction des antibiotiques à dose infra-thérapeutique dans l'alimentation des animaux d'élevage [12]. Le passage des bactéries antibio-résistantes des animaux à l'homme, ainsi que le transfert des caractères de résistance d'une espèce bactérienne à l'autre par des transposons de conjugaison ont été bien démontrés. L'apparition des premières souches d'*E. coli* résistantes aux aminoglycosides (gentamicine et apramycine) chez l'homme a coïncidé avec l'introduction de l'apramycine en médecine porcine. L'émergence de souches de *Campylobacter* résistantes aux fluoroquinolones est consécutive à l'introduction de cette

famille d'antibiotiques dans les aliments des volailles. De même, il existe un lien direct entre l'émergence des entérocoques résistants à la vancomycine et l'addition d'avoparcine dans la nourriture des animaux d'élevage. Or, la vancomycine reste le seul antibiotique utilisable pour traiter les infections à entérocoques résistants aux aminoglycosides et aux beta-lactames. De surcroît, la résistance à la vancomycine peut être transférée par un transposon de conjugaison aux staphylocoques et aux streptocoques. La prévalence de souches de coliformes multirésistantes aux antibiotiques, chez l'homme, est maximale dans les zones agricoles et dans les familles d'agriculteurs. Paradoxalement, la prévalence paraît assez peu différente chez les végétariens et chez les individus consommant de la viande. Les souches antibio-résistantes sont trouvées, en effet, sur toutes les surfaces des locaux où la nourriture est manipulée. Elles sont aussi véhiculées par les mouches, dont le rôle de vecteur passif est démontré. La transmission peut aussi se faire par l'eau des rivières contaminées à partir des abattoirs, des fermes piscicoles ou des lisiers, et par l'épandage des boues ou des excréments contaminés. Aux Etats-Unis, une enquête récente a montré que jusqu'à 80% des poulets de chair vendus en supermarchés étaient contaminés par *Campylobacter*, dont 20% par des souches résistantes aux fluoroquinolones [11].

Toujours dans les pays industrialisés, les animaux de compagnie, dont le nombre ne cesse de croître, sont à l'origine de pathologies émergentes bien caractérisées (Tableau VI). Il est cependant assez vraisemblable que la plupart des transmissions interspécifiques de microorganismes n'apparaissent pas, et ne soient donc jamais détectées. Cependant, avec la croissance démographique, l'urbanisation et l'augmentation du nombre de personnes immunocompromises au sein de la population (notamment en raison du SIDA, du traitement des cancers et des greffes d'organes), nombre de microorganismes, naturellement dépourvus de pouvoir pathogène pour l'homme, peuvent soudain se transformer en envahisseurs.

Ces mêmes facteurs jouent dans la réémergence des maladies parasitaires,

Tableau VI. Maladies infectieuses (ré)émergentes associées aux animaux de compagnie.

Maladie	Agent	Réservoir animal
Maladie des griffes du chat (angiomatose)	<i>Bartonella henselae</i>	Chats
Salmonellose	<i>Salmonellas</i>	Iguanes
Ulcère de l'estomac	<i>Helicobacter</i>	Carnivores domestiques
Infections pulmonaires	<i>Bordetella bronchoseptica</i> <i>Rhodococcus (corynebacterium) equi</i>	Carnivores domestiques Chevaux
Ehrlichiose granulocytaire	<i>Ehrlichia equi</i>	Chevaux, chiens
Pseudo-typhus	<i>Rickettsia felis</i>	Opossums, chats sauvages

notamment la leishmaniose, qui est endémique dans de nombreuses régions du monde. La maladie prévaut sous sa forme viscérale, mortelle, (*L. infantum*) au Bangladesh, en Inde, au Soudan et au Brésil; et sous sa forme cutanée (*L. major*, *L. mexicana*) dans tout le Bassin Méditerranéen, au Moyen-Orient, ainsi qu'en Amérique Latine (Brésil, Pérou, ...). L'incidence de la forme cutanée est en hausse constante, du fait de la déforestation (Amazonie) et de l'expansion géographique des villes, qui amènent l'homme au contact des petits rongeurs sauvages, réservoirs du parasite, et des phlébotomes qui en sont le vecteur. Ainsi, la création de villes-dortoirs et de nouveaux faubourgs autour des grandes villes du Brésil s'est traduite par l'émergence d'une forme urbaine de leishmaniose, alors que la maladie était jusque là surtout connue dans les zones rurales et forestières du pays. L'augmentation de la population canine, qui va de pair avec l'augmentation de la population humaine et l'urbanisation, est un facteur important de risque pour la leishmaniose viscérale dont le chien est le réservoir. Enfin, l'infection à VIH est un facteur aggravant, car l'immuno-déficience qui l'accompagne favorise la multiplication du parasite.

■ L'exemple du SIDA

L'émergence du SIDA, au début des années 1980, a été l'événement

majeur de ces 25 dernières années, car elle a fait prendre conscience que le risque infectieux existait toujours. Plusieurs indices font penser qu'en réalité, le VIH était présent depuis de longues années en Afrique Centrale où il infectait un petit nombre de personnes, sa diffusion étant limitée par les traditions sociales en vigueur dans ces populations. Avec l'exode rural, des individus infectés ont pu quitter leur communauté pour gagner des mégapoles telles que Kinshasa, où sévissaient prostitution et toxicomanie. Le virus eut alors tout loisir de se répandre dans la population, puis, en raison du développement des transports internationaux et du tourisme, dans le monde entier. Le SIDA est lui aussi une zoonose: les réservoirs du virus sont le chimpanzé (VIH-1) et le singe mangabé (VIH-2). L'analyse phylogénétique des divers VIH-1 montre leur parenté avec le SIVcpz, que l'on a retrouvé chez des chimpanzés (*Pan troglodytes*) en Afrique équatoriale de l'Ouest, et suggère que le virus a dû passer au moins trois fois du chimpanzé à l'homme, donnant naissance aux groupes des virus M, N et O. De même, le VIH-2 est étroitement apparenté au SIVsm dont le réservoir est le singe mangabé (*Sooty mangabey*). On peut démontrer que le virus est passé quatre fois de manière indépendante du singe à l'homme [13].

Ces passages seraient intervenus aux alentours des années 1930 (± 20 années), sans doute par voie

cutanéomuqueuse, par contact avec le sang d'animaux infectés lors du dépeçage de carcasses ou de manipulations de viande de singe, voire par consommation de viande contaminée crue ou mal cuite. Cependant, ni la chasse, ni la consommation de singes ne sont des pratiques récentes. Au cours des âges, de multiples passages du virus ont donc dû se produire entre le singe et l'homme. Comment expliquer, dans ces conditions, que l'épidémie du SIDA n'ait émergé qu'au xx^e siècle? C'est ici que joueraient les facteurs d'émergence tels qu'urbanisation, prostitution, éclatement de la société, etc. On a également invoqué l'emploi de seringues et d'aiguilles non stériles dans les campagnes de vaccination et pour les injections de médicaments [13].

Non sans inquiétude, on peut remarquer que le développement de l'industrie forestière en Afrique, au cours de ces 25 dernières années, a conduit à ouvrir de nombreuses routes dans des régions du continent jusque là peu accessibles, en même temps que s'y sont développées les activités de la chasse et le commerce du gibier. De nombreuses espèces de singes (colobes, singes De Brazza, mandrilles, mangabés) se trouvent ainsi chassés aujourd'hui pour leur viande. Or, nombre d'entre elles sont porteuses de diverses souches de SIV différentes des SIVcpz et SIVsm, cousins du VIH-1 et du VIH-2. Tout se prête donc à une répétition prochaine de l'histoire et à l'émergence de nouvelles souches de VIH chez l'homme.

Facteurs de réémergence

Qu'en est-il du phénomène de réémergence? Il est favorisé par les mêmes facteurs que l'émergence des agents pathogènes. De surcroît, la réémergence est souvent associée à une modification de l'agent pathogène. C'est le cas, notamment, des mutations de résistance aux antibiotiques ou aux anti-paludéens. Le problème de la tuberculose est particulièrement aigu puisque, dans certains pays d'Europe de l'Est, jusqu'à 40% des souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolées de primo-infections sont résistantes à au moins un antibiotique et 15% à deux antibiotiques. Deux millions et demi de Russes sont officiellement atteints de

tuberculose et la maladie progresse rapidement. Elle sévit notamment dans les prisons où les détenus sont peu ou mal soignés, et propagent les formes résistantes aux antibiotiques à leur sortie de prison. En ce qui concerne le paludisme, une étude récente réalisée dans une région du Sénégal a mis en évidence une augmentation de la mortalité d'un facteur 10, suite à l'apparition de la résistance à la nivaquine.

Une autre modification est celle qui survient au niveau de la structure antigénique de l'agent infectieux, et lui permet de contourner l'immunité de la population-cible. Il en va ainsi de l'émergence permanente de nouveaux variants du virus de la grippe. Des virus grippaux comparables à ceux de l'homme infectent naturellement des espèces animales telles que le cheval, le porc, les oiseaux, sans compter nombre d'animaux sauvages. Le virus de la grippe est un orthomyxovirus dont on connaît trois types (A, B, C) et de multiples sérotypes qui diffèrent par leurs glycoprotéines d'enveloppe, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). Chaque souche de virus est caractérisée par son antigénicité H et N. Tous les sérotypes du virus de type A sont retrouvés chez les oiseaux, tandis que seuls les virus H3 et H7 (N7 et N8) ont été retrouvés chez le cheval, H1 et H3 (N1 et N2) chez le porc. Le mécanisme de cette restriction d'hôte reste à déterminer. La peste aviaire, véritable fléau des élevages de volailles occidentaux durant la première moitié du xx^e siècle, était due aux virus H7N7 et H7N1. Les virus H5N1 et H7N3 ont été responsables d'épizooties sévères chez le poulet et la dinde, en Grande Bretagne, et tout récemment encore en Italie. Comme l'a illustré l'épisode de Hong Kong, survenu fin 1997, le virus H5N1 peut aussi passer chez l'homme et provoquer une grippe mortelle. L'extension de la grippe A (H5N1) hors de Hong Kong n'a pas eu lieu, car le virus paraît mal adapté à la transmission d'homme à homme. Des mesures sanitaires draconiennes ont également été rapidement édictées pour éradiquer le foyer initial, notamment l'abattage systématique de tous les oiseaux domestiques. Cependant, on sait que le virus grippal peut subir, de temps à autre, un phénomène de

réassortiment génomique par échange de ribonucléoprotéines entre souches de sérotypes différents. Un nouveau sérotype de virus grippal peut ainsi émerger, capable de diffuser chez l'homme. S'il n'existe aucune immunité de base contre ce virus dans la population humaine, le nouveau virus provoque une pandémie. C'est ce qui semble avoir été le cas en 1918 (virus H1N1), en 1957 (virus H2N2) et en 1968 (virus H3N2). Il ne paraît pas invraisemblable que le même scénario se reproduise dans le futur, d'où la nécessité d'une surveillance étroite de l'évolution des virus aviaires et de leur éventuelle apparition chez l'homme.

La recherche de nouveaux agents infectieux pathogènes bénéficie des progrès récents des techniques d'analyse moléculaire (amplification génomique, analyse différentielles ou soustractives, bioinformatique). Paradoxalement, elle conduit parfois à la découverte de virus «en quête de maladies». On sait par exemple que 10% à 20% des hépatites aiguës post-transfusionnelles ou occasionnelles, et près de 30% des hépatites chroniques sont dues à des agents autres que les virus des hépatites A, B, C, D ou E. On a donc recherché de nouveaux agents, et un nouveau groupe de flavivirus a été isolé, constitué des virus GB. Ceux-ci sont trouvés chez environ 2% des donneurs de sang et on les a cru responsables d'hépatites non A-E humaines. Par la suite, on a pu formellement éliminer le rôle étiologique de ces virus dans les hépatites humaines. Un deuxième groupe de virus associés aux transfusions sanguines, les virus TTV, a été ensuite découvert au Japon. Ce sont de petits virus à ADN circulaire de la famille des circovirus. La prévalence du TTV chez les donneurs de sang est typiquement de 7% à 12% dans tous les pays, mais elle peut atteindre 60% dans certaines régions du Japon. Toutefois, là encore, aucune association formelle n'a pu être démontrée entre la transmission du virus et l'apparition d'une hépatite post-transfusionnelle. A l'heure actuelle, on ne connaît donc aucune pathologie associée aux virus GBV ou TTV. Enfin, tout récemment, un nouveau groupe de petits virus à ADN linéaire, les virus SENV, a été

découvert en Italie. Ceux-ci seraient présents chez un peu moins de 1% de la population générale des donneurs de sang, mais ils sont retrouvés dans 83% des hépatites post-transfusionnelles non A-E et chez 8% des patients transfusés n'ayant pas développé d'hépatite. Les mêmes virus seraient présents, avec une prévalence élevée (68%) chez les patients atteints d'hépatite chronique. Cependant, ces données sont encore préliminaires et doivent être confirmées, avant qu'on puisse affirmer qu'il s'agit là de nouveaux virus hépatotropes, agents d'infections persistantes.

La lutte contre les maladies émergentes

La lutte contre les maladies émergentes passe d'abord par la lutte contre les rongeurs. Celle-ci a prouvé son efficacité, notamment dans les campagnes d'éradication menées en Chine au cours de ces dernières années: on a pu constater que l'élimination de plus de 85% des rongeurs conduisait à une réduction massive de l'incidence de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal (plus de 30 fois). Cependant, les résultats de ce type d'action sont en général transitoires, et les rongeurs réapparaissent quelques mois après l'arrêt des mesures appliquées.

La lutte contre les vecteurs, dont l'importance est pourtant évidente, connaît elle aussi des limites, comme l'atteste l'émergence de souches de moustiques résistantes aux insecticides ou l'expansion de certaines espèces de moustiques dans le monde (*Aedes albopictus*).

Dans ces conditions, la vaccination semble la stratégie la plus appropriée pour lutter contre les infections émergentes. L'efficacité de la souche de virus 17D, vaccin atténué vivant contre la fièvre jaune, est à ce titre absolument remarquable. L'immunité conférée par le vaccin est d'au moins 10 ans. Ce succès a conduit à mettre au point un vaccin similaire pour la dengue: un vaccin vivant comportant les 4 sérotypes du virus est en cours de développement et d'évaluation. Pour lutter contre les fièvres hémorragiques à syndrome rénal, des vaccins inactivés ont été développés en Asie, notamment contre les virus Hantaan

et Séoul. Un vaccin vivant atténué contre le virus Junin, dénommé Candid 1, a prouvé son efficacité contre la fièvre hémorragique d'Argentine, au cours d'une étude clinique de phase IV ayant porté sur près de 170 000 personnes. Il s'agit du seul vaccin contre un arénavirus disponible à l'heure actuelle [14]. Des essais de vaccination contre le virus *Sin nombre* sont en cours, fondés sur des vaccins à base d'ADN nu, ou de réplicon d'alphavirus. Par ailleurs, des vaccins vivants recombinants sont en préparation pour lutter contre la fièvre de Lassa. Signalons que le virus de la fièvre de Lassa est sensible à la ribavirine. C'est l'une des rares maladies virales susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie spécifique.

Conclusions

Pour un temps, nous avons été tentés de croire que la fin des épidémies était venue, mais l'émergence du SIDA nous a fourni un cruel démenti. S'il existe aujourd'hui une certitude, c'est bien que les maladies infectieuses seront avec nous dans l'avenir. Plus que jamais, la surveillance des maladies émergentes s'impose. Cette surveillance doit impliquer des réseaux actifs de veille et d'information, tels que ceux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou de l'Office International des Épizooties (OIE), ceux des Instituts Pasteur, et ceux des Centers for Disease Control (CDC), ainsi que des laboratoires sentinelles, comme les laboratoires «P4». La collaboration internationale doit être accrue, afin d'être à même de faire face aussi rapidement que possible à tout nouveau foyer épidémique, et de réduire les risques de diffusion des agents pathogènes émergents.

En 1881, Louis Pasteur jugeait « *fort invraisemblable que la nature, dans son évolution au cours des siècles passés, ait déjà rencontré toutes les occasions de maladies virulentes ou contagieuses* ». De son côté, Charles Nicolle écrivait en 1933: « *Il y aura donc des maladies nouvelles, c'est un fait fatal* »... L'exemple du SIDA est là pour attester de la valeur prophétique de ces propos.

Comme nous l'avons vu, le VIH est vraisemblablement un virus ancien

auquel les changements écologiques et de mode de vie ont soudain donné la possibilité de se répandre dans la population humaine. Ce scénario s'applique à la plupart des maladies émergentes [15]. Un des derniers exemples en date est celui des prions. Il est vraisemblable que des changements continueront à se produire dans nos modes de vie, et que de tels phénomènes se reproduiront dans le futur. Des agents infectieux, aujourd'hui insoupçonnés, se répandront donc probablement demain dans la population humaine. Seules, l'augmentation de la surveillance épidémiologique au niveau mondial, l'amélioration de l'hygiène et des systèmes de santé publique, l'éducation, et la recherche continue de nouveaux antibiotiques et de nouveaux vaccins nous permettront de lutter efficacement contre l'émergence de maladies nouvelles, ou la réémergence de maladies déjà connues ■

RÉFÉRENCES

1. Raoult D, Bourqui P. Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millennium. Elsevier, Paris 1999, 455 p.
2. Walker DH, Zavala-Velazquez JE, Ramirez G, Olano JP. Emerging infectious diseases in the Americas. In: D Raoult, P Brouqui eds, Elsevier, Paris 1999: 274-7.
3. Le Guenno B. Les fièvres hémorragiques virales: quel risque pour le voyageur? *Med Trop* 1997; 57 bis: 511-3.
4. Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC, et al. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus infected patients. *Nat Med* 1999; 5: 423-6.
5. Rigan-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998; 352: 971-7.
6. Mc Cormick J.B. Lassa fever. In: Emergence and control of rodent-borne viral diseases, JF Saluzzo, B Dodet eds, Elsevier, Paris 1999: 177-95.
7. Johnson KM. Important factors in the emergence of arenavirus and hantavirus. In: Emergence and control of rodent-borne viral diseases, JF Saluzzo, B Dodet eds, Elsevier, Paris 1999: 15-22.
8. Tesh RB, Salas RA, Fulhost CF, et al. Epidemiology of arenavirus in the Americas. In: Emergence and control of rodent-borne viral diseases, JF Saluzzo, B Dodet eds, Elsevier, Paris 1999: 213-21.

9. Markotic A, Rabatic S, Gagro A, et al. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. In: Emergence and control of rodent-borne viral diseases, JF Saluzzo, B Dodet eds, Elsevier, Paris 1999: 125-31.

10. Georges AJ, Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC. Virus ebola: l'essentiel pour le praticien. *Med Trop* 1998; 58: 177-86.

11. Feinman SE. Antibiotics in animal feed - Drug Resistance revisited. *ASM News* 1999; 64: 24-30.

12. Levy SB. The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle. Plenum Press, New-York, N.Y. 1994.

13. Hahn B, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287: 607-14.

14. Rico-Hesse R. Vaccines for emergent American arenaviruses. In: Emergence and control of rodent-borne viral diseases, JF Saluzzo, B Dodet eds, Elsevier, Paris 1999: 267-72.

15. Pastoret PP. An update on zoonoses. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2000; 19.

m/s 2000

Summary

Emerging infectious diseases

New infectious diseases have always been «emerging», but greater prosperity and increased life expectancy led industrialized countries to believe that they were able to protect themselves from infectious diseases. The unexpected appearance of the HIV/AIDS pandemic, together with the identification of new viruses causing fulminating infections, such as haemorrhagic fevers and encephalitis, led to the progressive use of the term «emerging» to describe these recently recognized diseases. The term «re-emerging» was eventually coined to characterize known pathogens thought to be well controlled or disappearing, at least in industrialized countries, but which made a sudden and unexpected come-back. This has been the case for pathogens causing malaria, tuberculosis, plague, yellow fever and cholera. Major ecological changes closely linked with continued expansion of the human population, the development of international travels, wars and poverty have often led to the emergence of new infectious diseases or to the reemergence of old

diseases. Amongst the new diseases, viral haemorrhagic fevers are endemic on every continent. They are caused by a diversity of zoonotic viruses, whose natural hosts have not been fully elucidated, but include rodents, ungulates or monkeys, and can be transmitted by ticks or mosquitoes. Because of the ease of travel, and of the human penetration of rain forests or other ecological niches, we are increasingly vulnerable to these diseases. Evidence is accumulating that HIV is also a zoonotic virus, whose passage from chimpanzees into humans most likely occurred several times within the last century, probably through direct exposure to infected ape blood. A combination of various factors, such as socio-economic and behavioral changes, urbanization, prostitution and the use of nonsterilized needles for parenteral injections, is probably involved in the appearance of the AIDS epidemic in the later part of the century. The identification of virus reservoirs and vectors, and the detection and monitoring of infectious diseases are critical for control and prevention. So is the development of new vaccines and the access to existing vaccines for all.

TIRÉS À PART

M. Girard.