

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 14 juin 2019

Par Mme DAHEL BOURAIB Asmaa

**Maladies infectieuses émergentes chez l'Homme
Concept et facteurs de l'émergence
Étude de cas : Hépatite E et Coronavirus**

Membres du jury :

Présidente : Madame Anne Goffard, Maître de Conférences en Virologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au CHRU de Lille.

Directrice, conseillère de thèse : Madame Cécile-Marie Aliouat-Denis, Maître de Conférences en Parasitologie et Mycologie médicale, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Madame Briquet Prescilla, docteur en pharmacie, pharmacie Voltaire, Roubaix.



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	TANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	STAZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Année 2017-2018 (mise à jour 29 janvier 2018)

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci
sont propres à leurs auteurs.**

A ma mère et mon père

Rahma, Amine, Assya

Sahnoun et Elyes

Ils sauront pourquoi

Remerciements

C'est avec beaucoup d'émotion que je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu et accompagné pour ce travail.

*Je voudrais remercier dans un premier temps **madame Anne Goffard**, Maître de Conférences en Virologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au CHRU de Lille, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

*Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à **madame Cécile-Marie Aliouat-Denis**, Maître de Conférences en Parasitologie et Mycologie médicale, Faculté de Pharmacie de Lille, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour toute son aide. Je suis ravi d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, elle a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.*

*Je remercie également madame **Prescilla Briquet**, pharmacienne d'officine à Roubaix qui a accepté avec beaucoup d'enthousiasme de siéger parmi les membres du jury.*

Aux autres membres de la pharmacie Voltaire de Roubaix, M. Romuald Lessafre, Madame Stéphanie Bachelet, Tatiana Zanelli ; je vous remercie pour les conseils, le soutien, les fou rires et ces quatre années que j'ai passé à vos coté.

Ma plus profonde gratitude va à petite famille, mon mari pour son aide, son écoute et surtout son amour qui m'a été essentiel durant ces années, et mes enfants la lumière de mon cœur : Rahma, Amine et Assya qui m'ont aidé à faire mes devoirs et supporté mes années d'études. Merci d'exister et d'apporter tant de gaieté et de bruit à la maison.

Mes remerciements toutes particulières à mes parents, ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Mes sœurs, mon frère, toute ma belle-famille, les neveux et les nièces, ils m'ont toujours soutenu, encouragé et aidé, acceptez l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

Je remercie également tous mes plus proches amis, en ayant une pensée pour Benoit, Barbara, Sandrine, Huimei, Malika, Hassina, Linda, Elise à qui je souhaite santé et bonheur.

Merci de faire partie de ma vie.

Table des matières

Liste des abréviations	15
Liste des figures	17
Liste des tableaux	19
Introduction	21
I. Définition de l'émergence	25
1. La rupture épidémiologique	25
2. Un nouveau concept	26
3. Définitions de l'émergence	26
3.1. Définition selon Stephen S. Morse	27
3.2. Définition selon le CDC	27
3.3. Définition selon l'Institut national de veille sanitaire	28
3.4. Définition de l'Organisation mondiale de la santé animale	28
3.5. Définition de la Cellule Permanente des maladies Infectieuses Émergentes	29
4. Risque émergent	30
5. L'incidence	30
6. Traitement médiatique de l'émergence et perception du risque émergentiel	32
7. Profil d'une maladie émergente	33
8. Profil d'un agent infectieux émergent	34
9. Classification des maladies émergentes	34
9.1. Des maladies réellement nouvelles dans l'espèce humaine	34
9.2. Des maladies humaines connues dont on découvre que l'étiologique est infectieuse	35
9.3. Infections connues qui émergent dans un nouveau territoire	35
9.4. Infection connue qui voit une augmentation rapide de son incidence	35
9.5. Maladie aux conditions de transmission propices à son développement ou à sa résurgence	36
10. Les phases de l'émergence	36
10.1. Exposition de l'Homme	37
10.2. Infection de l'Homme	38
10.3. Transmission interhumaine réussie	38
11. La réussite émergentielle	40
11.1. Les émergences réussies	41
11.2. Les émergences à fort potentiel de réussite	41
11.3. Les émergences à potentiel de réussite limité	42
11.4. Les émergences pour le moment non réussies	42

II. Macro-écologie des maladies émergentes _____ 45

Interactions entre parasites et individus hôtes _____ 47

1. L'agent pathogène _____ 47
 - 1.1.1. La contamination _____ 48
 - 1.1.2. Le pouvoir pathogène et la virulence _____ 51
2. L'hôte _____ 53
 - 2.1.1. La difficulté de rencontre de l'hôte avec l'agent pathogène _____ 54
 - 2.1.2. La réaction immunitaire de l'hôte _____ 54
 - 2.1.3. Facteurs de susceptibilité aux maladies infectieuses _____ 57
3. Brèche de la barrière d'espèce et naissance d'une zoonose _____ 67
 - 3.1.1. Espèces réservoirs concernées _____ 69
 - 3.1.2. Les étapes de franchissement de la barrière d'espèce _____ 70

III. Les facteurs influençant l'émergence infectieuse _____ 73

1. Une origine plurifactorielle _____ 73

- 1.1. La main de l'Homme _____ 73
 - 1.1.1. Démographie, urbanisation et proximité _____ 74
 - 1.1.2. Mouvement de population et risque lié au voyage _____ 78
 - 1.1.3. L'usage des sols et fragmentation des habitats naturels _____ 79
 - 1.1.4. Nouveaux animaux de compagnie _____ 88
 - 1.1.5. Habitudes alimentaires et comportements à risque _____ 88
 - 1.1.6. Les changements climatiques _____ 89

2. Interaction entre les différents facteurs _____ 91

IV. L'émergence une question de dynamique naturelle des maladies infectieuses, ou de l'évolution de nos moyens d'investigation : virus de l'hépatite E et coronavirus _____ 93

I. L'hépatite E : Une maladie émergente ? _____ 93

1. Propriétés du VHE _____ 94

1.1. Histoire du virus _____ 94

1.2. Les caractéristiques générales du virus de l'Hépatite E _____ 95

1.3. Taxonomie et diversité génétique du virus _____ 96

2. Epidémiologie du VHE _____ 98

2.1. Mode de transmission du virus de l'hépatite E _____ 98

2.1.1. Transmission orale-fécale _____ 98

2.1.2. VHE associé à la transfusion sanguine _____ 99

2.1.3. Transfusion materno-fœtal _____ 99

2.1.4. La transmission zoonotique _____ 99

2.2. Spectre de la maladie _____ 102

2.2.1. Les zones endémiques et hyper-endémiques _____ 104

2.2.2. Zones à transmission sporadique _____ 104

3. L'Hépatite E : une nouvelle infection émergente ou une maladie ancienne ? _____ 107

II. Coronavirus et le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère : Première épidémie du XXI^e

siècle	109
1. Caractéristiques générales des coronavirus	110
2. Mode de transmission	111
2.1. Un passage probable de l'animal à l'Homme	112
3. Chronologie des événements	114
4. Impact et leçons apprises : maîtrise des épidémies et société	118
Conclusions	121
Bibliographie	123
Annexes	141

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : Acide ribonucléique.

BMR : bactériennes résistantes voir hautement résistantes aux antibiotiques.

CDC Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (Atlanta, USA).

CP-MIE : Cellule Permanente des maladies Infectieuses Emergentes.

ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies.

EHEC : Escherichia coli entéro-hémorragique.

EV71 : Entérovirus 71.

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

FHA : fièvre Hémorragique d'Argentine.

HHV8 : Herpes Virus Humain 8.

HIV/VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

ICTV : Comité international de taxonomie virale.

INED : Institut national d'étude démographique

INSEE : Institut National de la statistique et des études économiques

InVS : Institut national de veille sanitaire

IPBES : Plateforme intergouvernementale scientifique et politique sur la biodiversité et les services écosystémiques

MERS-CoV : syndrome respiratoire du Moyen-Orient

NAC : Nouveaux animaux de compagnie

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OIE : Office international des épizooties.

OMS : Organisation Mondiale de la santé.

RSI : Règlement Sanitaire International

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise.

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu sévère.

VHA : Virus de l'hépatite A.

VHE : Virus de l'hépatite E.

Liste des figures

FIGURE 1: LA PYRAMIDE DES AGENTS PATHOGENES.

FIGURE 2 : SCHEMA DE L'EMERGENCE DE VIRUS ZONOTIQUES .

FIGURE 3: (A) COMBINAISONS PROBABLES D'OUVERTURE/FERMETURE DES FILTRES DE RENCONTRE (R), ET DE COMPATIBILITE (C)

(B) ETAPES DE FRANCHISSEMENT DES FILTRES DE RENCONTRE ET DE COMPATIBILITE

FIGURE 4 : TRIANGLE EPIDEMIOLOGIQUE DES CAUSES DE LA MALADIE .

FIGURE 5 : ETAPES DE PROGRESSION D'UNE MALADIE INFECTIEUSE .

FIGURE 6 : LES FACTEURS DE VIRULENCE SONT IMPLIQUES DANS LES DIVERSES PHASES D'INFECTION .

FIGURE 7 : BARRIERES SUCCESSIVES A L'INFECTION D'UN HOTE POTENTIEL PAR UN AGENT PATHOGENE .

FIGURE 8 : RELATION ET INTERACTION ENTRE L'IMMUNITE INNEE ET L'IMMUNITE ADAPTATIVE.

FIGURE 9 : BALANCE ENTRE LES APPORTS ET LES DEPENSES ENERGETIQUES.

FIGURE 10 : SPIRALE MORBIDE DE LA MALNUTRITION ET DES INFECTIONS RECURRENTES.

FIGURE 11 : RESUME DE L'ALTERATION DU PHENOTYPE LYMPHOCYTAIRE DANS L'OBESITE .

FIGURE 12 : LE CONCEPT D'IMMUNITE DE GROUPE.

FIGURE 13 : QUELQUES ZONOSSES MAJEURES AU COURS DU TEMPS.

FIGURE 14 : UN CHAT QUI ATTRAPE UN OISEAU PEUT AUSSI CONTRACTER UNE MALADIE

FIGURE 15 : RELATION ENTRE LE TEMPS DE DOMESTICATION DES MAMMIFERES, ET LE NOMBRE DE MALADIES INFECTIEUSES PARTAGEES AVEC L'HOMME .

FIGURE 16 : EVOLUTION DE LA POPULATION MONDIALE ENTRE 1990 ET 2100.

FIGURE 17 : IMAGE FIGARO - VILLE DE BOMBAY .

FIGURE 18 : L'EFFET DILUTION SUR LES MALADIES A TRANSMISSION VECTORIELLE.

FIGURE 19 : LA DEFORESTATION, L'EROSION, LA SALINISATION ET LA POLLUTION DEGRADENT FORTEMENT LES ECOSYSTEMES.

FIGURE 20 : ELEVAGE EN CAGE DES POULES PONDEUSES .

FIGURE 21 : UN MARCHÉ DE VIANDE DE BROUSSE SUR UN MARCHÉ AU GABON.

FIGURE 22 : PRINCIPAUX POINTS D'IMPACT DES CHANGEMENTS CLIMATIQUES SUR LES MODES DE TRANSMISSION D'AGENTS INFECTIEUX .

FIGURE 23. MICROGRAPHIE ELECTRONIQUE A CONTRASTE NEGATIF DU VIRUS DE L'HEPATITE E.

FIGURE 24 : RELATION PHYLOGENETIQUE ENTRE LES HEPEVIRUSES ET LEURS HOTES..

FIGURE 25: SOURCES ET MODES DE TRANSMISSION DES VIRUS DE L'HEPATITE E.

FIGURE 26 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES HEPEVIRUS.

FIGURE 27 : EVOLUTION DU NOMBRE DE PERSONNES TESTEES ET DU NOMBRE DE CAS D'HEPATITES E DIAGNOSTIQUES PAR ANS EN FRANCE, 2002-2016.

FIGURE 28 : ARBRE PHYLOGENETIQUE DES CORONAVIRUS .

Figure 29 : (A) chauve-souris du genre *Rhinolophus*, animal réservoir du SRAS.

(B) La civette masquée (*Paguma larvata*), hôte intermédiaire du SRAS.

FIGURE 30 : LES MARCHES D'ANIMAUX D'ASIE .

FIGURE 31 : PROPAGATION MONDIALE DU SRAS EN 2003 D'APRES L'OMS.

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CLASSEMENT DES MALADIES EMERGENTES EN FONCTION EN FONCTION DU MODE DE TRANSMISSION, ET DU TYPE DE RESERVOIR ANIMAL ET NON-ANIMAL.

TABLEAU 2 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DE L'IMMUNITE INNEE ET ADAPTATIVE.

TABLEAU 3 : ORIGINE ET DEVENIR DES MALADIES TRANSMISSIBLES CHEZ L'HOMME..

TABLEAU 4 : EXEMPLES DE MALADIES INFECTIEUSES EMERGENTES ASSOCIEES AUX PERTURBATIONS DES SYSTEMES FORESTIERS .

TABLEAU 5 : INTRICATION DES FACTEURS DE L'EMERGENCE.

TABLEAU 6 : CARACTERISTIQUES DU VIRUS DE L'HEPATITE E.

TABLEAU 7 : EVOLUTION DU NOMBRE DE CAS D'HEPATITE E DIAGNOSTIQUE EN FRANCE DEPUIS 2002

TABLEAU 8 : CHRONOLOGIE DE L'APPARITION ET DE LA PROPAGATION DU SRAS-CoV.

Introduction

L'Homme est constamment en contact avec des agents pathogènes, responsables des maladies infectieuses, contre lesquelles il lutte avec plus ou moins de succès. De nouvelles maladies apparaissent, et d'anciennes maladies réapparaissent, ponctuées par des épisodes épidémiques ou pandémiques, et des moments d'accalmies apparentes. Pour illustrer les interactions entre l'Homme, les microorganismes, et leurs environnements, Germek¹; historien de la médecine et des sciences, a suggéré le concept de pathocénose². La pathocénose est un cadre théorique, qui permet de caractériser la communauté des maladies en équilibre dynamique, dans une population donnée à un moment donné. Ce concept permet aussi, l'étude des facteurs qui peuvent être à l'origine de la rupture de cet équilibre, et l'apparition des maladies nouvelles, ou le retour des maladies anciennes.

La première pandémie suffisamment documentée est la peste noire, une des maladies les plus mortifères dans l'histoire de l'humanité (1). Au XIV^e siècle, elle a tué 25 millions de personnes, soit environ 30 % de la population européenne. *Yersinia pestis*, l'agent causal de la peste, est un descendant épidémique hautement virulent, qui a émergé d'un ancêtre entérique *Yersinia pseudotuberculosis* il y a 1500 à 20000 ans (2). Cette date est compatible avec la sédentarisation de l'Homme, et le développement de l'agriculture, ce qui a permis l'implantation des rongeurs, et des puces dans les populations humaines, et ainsi l'adaptation de *Yersinia pestis* à l'Homme (3).

Un exemple plus récent est celui de la grippe espagnole, qui a émergé à la fin de la première guerre mondiale. La pandémie de 1918 s'est caractérisée par la haute pathogénicité de la souche H1N1, et une propagation dans les cinq continents. Le virus a

¹ Mirko Germek (1924-2000), est un universitaire français, écrivain et historien de la médecine et de l'anthropologie.

² La pathocénose, définit la distribution de l'ensemble des microorganismes, dans une population donnée, à un moment donnée (6). En effet, la fréquence et la distribution d'une maladie, sont étroitement liées à la fréquence et la distribution de toutes les autres maladies.

touché près d'un milliard de personnes, et a décimé plus de 40 millions de vies humaines à travers le monde. Cette importante mortalité est expliquée en grande partie par

les ravages causés par la guerre, et la croissance des moyens de transport ferroviaire et maritime dans la période après-guerre (4).

S'en suit une période, dans l'après deuxième guerre mondiale, marquée par l'amélioration des conditions de vie, grâce aux progrès économiques, sociaux et médicaux ; avec le développement de l'hygiène, la généralisation de l'usage des vaccins et des antibiotiques, et une nette amélioration des apports nutritionnels pour une grande partie de la population mondiale (5). La mortalité infectieuse recule, permettant un enthousiasme généralisé. Et dans les années soixante-dix, on a parlé « de la fin des maladies infectieuses ». Mais comme l'a présagé Charles Nicolle³ en 1933 « Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire » (6). Depuis quelques décennies, on observe l'avènement des maladies nouvelles, par apparition de microorganismes inconnus jusqu'ici ou, qui étaient jusqu'à présent confinés dans des zones retirées. C'est le cas du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), de la fièvre hémorragique Ebola, et le plus tristement connu le Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). On assiste également à la résurgence des maladies qui semblaient en régression, comme la peste et la gale, ou encore, le développement de souches bactériennes résistantes voire hautement résistantes aux antibiotiques-BMR (7). De surcroît, certains agents pathogènes, sont identifiées comme facteurs de risque confirmés pour de nombreux cancers (environ un cancer sur six a pour origine une infection virale)(8), et pour des maladies chroniques, telles que le diabète de type I, la sclérose en plaque, et plus récemment la maladie d'Alzheimer (9).

Les zoonoses constituent la plus part des agents infectieux émergents ; la transmission et la propagation de ces agents est le produit de la relation de l'Homme avec les animaux et l'environnement. La nouveauté n'est pas les émergences en soit, mais leur nombre qui semblent se multiplier, combiné à la rapidité de diffusion des agents infectieux, et le nombre d'individus pouvant être contaminés, en raison de l'accroissement des facteurs qui bouleversent l'équilibre des différents écosystèmes. L'accélération de ces

³ Charles Nicolle (1866-1936) : microbiologiste français, prix Nobel de médecine, a étudié l'histoire des maladies infectieuses dans son ouvrage « Destin des maladies infectieuses ».

changements écologiques est notamment liée à l'expansion de la population mondiale, le changement dans l'utilisation des sols, l'élevage intensif, la globalisation des transports et du commerce mondial. En outre, ces maladies ont le pouvoir pour beaucoup d'entre-elles, de déstabiliser les systèmes socio-économiques, démographiques, et probablement génétiques des populations.

Les maladies infectieuses émergentes sont donc la conséquence de phénomènes en amont, que la communauté scientifique est amenée à cerner. La complexité des mécanismes d'émergence, exige une collaboration multidisciplinaire, et la mutualisation des moyens en possession des états et des organisations, en particulier au travers du concept «un seul monde, une seule santé»⁴ qui considère que les santé humaine, animale et environnementale sont inséparables (10).

Par le biais de ce manuscrit, nous allons dans un premier temps, tenter d'expliquer le concept de maladies infectieuses émergentes, à travers les différentes définitions avancées par divers auteurs et organismes. Dans le chapitre suivant, nous analyserons l'écologie des maladies émergentes en étudiant les acteurs, les phases et les mécanismes de l'émergence, ainsi que les différents facteurs qui modulent ces derniers.

Dans le dernier chapitre, nous allons étudier l'épidémiologie de l'Hépatite E, qui est une maladie connue depuis une quarantaine d'années comme étant liée au voyage dans les zones à risque, et qui restait sous- diagnostiquée et peu recherchée dans la population générale. L'émergence de nos connaissances, du faite de l'amélioration des moyens diagnostiques, et une plus grande sensibilisation des médecins et des autorités de santé, ont permis de constater l'existence de cette infection sous forme autochtone dans de nombreux pays industrialisés, avec un mode de transmission et un tableau clinique qui diffèrent de la forme déjà documentée de l'hépatite E. Ceci a eu pour conséquence l'augmentation de nombre de cas diagnostiqués dans les pays industrialisés où l'on considère, à tort ou à raison, la forme autochtone de l'Hépatite E comme émergente.

⁴ Une seule santé, est une approche intégrée de la santé, qui consiste à examiner les relations entre les animaux, les humains, les microorganismes, et leurs écosystèmes, et encourage la coopération de tous les acteurs de la santé afin de cerner tout problème de santé dans tous ses aspects. Il fut adopté en 2008, par six organisations mondiales à savoir l'Organisation mondiale de la santé (OMS), L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation (FAO), l'Office international des épizooties (OIE), Le Fond des nations unies pour l'enfance (UNICEF), la Banque mondiale et le bureau du Coordonnateur du système des Nations unies sur la grippe (UNSCIC).

Le deuxième exemple illustré est celui de la première maladie nouvelle réellement émergente du 21^e siècle : Le Syndrome respiratoire aigu sévère SRAS. Le SRAS est dû à un virus qui a pu muter et passer de l'animal à l'Homme. Les caractéristiques de cet agent infectieux, en particulier son caractère nouveau et hautement contagieux, expliquent sa propagation rapide et la gravité de la maladie. Cette propagation a eu pour conséquences la perturbation profonde des systèmes de soins dans les pays touchés, et des contrechocs économiques, sociaux voire politiques dans le monde.

I. Définition de l'émergence

1. La rupture épidémiologique

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les causes majeures de décès dans le monde sont d'un côté les maladies cardio-vasculaires et de l'autre les maladies infectieuses. Avec cependant une forte disparité entre le Nord et le Sud. La proportion de maladies infectieuses dans les pays à faibles revenus reste importante, comparé aux pays à revenus élevés (11). Cette transition épidémiologique est définie par l'institut national d'étude démographique (INED) comme étant « la période de baisse de la mortalité qui accompagne la transition démographique. Elle s'accompagne d'une amélioration de l'hygiène, de l'alimentation et de l'organisation des services de santé et d'une transformation des causes de décès : les maladies infectieuses disparaissant progressivement au profit des maladies chroniques et dégénératives et des accidents » (12,13).

Les sociétés développées ont connu cette transition sanitaire depuis l'ère pasteurienne jusqu'à la fin du vingtième siècle (14). Ce qui laissait présager que les pays en retard socio-économique rattraperaient les pionniers en employant des moyens analogues. Toutefois, dans les décennies récentes, cette vision théorique, qui prévoyait le déclin des maladies infectieuses au profit des maladies chroniques et dégénératives a été remise en question. La situation tend plutôt vers une coexistence des deux (15). Partout dans le monde, des dizaines de nouvelles pathologies ont été mises en évidence, et d'autres ont pu ressurgir (16).

2. Un nouveau concept

Le concept de l'émergence n'est pas nouveau. Dès 1930, l'idée est développée pour qualifier les virus responsables d'épidémies spectaculaires (17). Charles Nicolle écrivait dans son livre *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses* : « Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, tout aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine, que, lorsque nous en aurons notion, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Elles apparaîtront comme Minerve apparut, sortie tout armée du cerveau de Jupiter. Comment les reconnâtrions-nous, comment soupçonnerions-nous même leur existence avant qu'elles aient revêtu leur costume de symptômes. Le monde est devenu trop petit pour que cette hypothèse se réalise » Bien que le mot émergence n'apparaisse pas, Nicolle s'approche du concept actuel de l'émergence (18).

Le terme de maladies émergentes a été proposé pour la première fois en 1989, par Stephen Morse, lors d'une conférence consacrée aux nouveaux virus à caractère pandémique (19,20) . L'idée est alors soutenue et largement communiquée par le prix Nobel de médecine Joshua Lederberg, qui déclara en 1988, lors de la conférence *Promesses et menaces du XXI^e siècle* « l'épidémie de SIDA qui fait actuellement rage a bouleversé le monde dans lequel nous vivons, or tout le monde n'a pas encore compris qu'il s'agit d'un phénomène naturel. Les grands fléaux de l'histoire. la peste noire du XIV^e siècle, les épidémies récurrentes de choléra, la grippe de 1918, et aujourd'hui, le SIDA devraient être pour nous un rappel constant de l'épée de Damoclès que la Nature tient suspendue au-dessus de nos têtes »(21).

3. Définitions de l'émergence

D'un point de vue linguistique, l'émergence implique l'apparition soudaine et plus claire d'une idée, ou d'un fait (22). L'idée élémentaire du concept de l'émergence est, selon Aristote « Le tout est plus que la somme des parties » (23). On parle alors, d'émergence à chaque fois que l'étendue d'un évènement est plus important que ce qu'on pouvait présager (24).

Aussi, le concept scientifique de l'émergence reste ambivalent. Suivant les auteurs et le contexte, il n'existe pas une seule, mais plusieurs définitions de l'émergence infectieuse (25). Nous allons tenter de donner quelques définitions selon les différents auteurs ou organismes, qui démontrent la difficulté à donner une définition universelle.

3.1. Définition selon Stephen S. Morse

En 1995, le virologue Stephen Morse donne la définition suivante « Infections récemment apparues dans une population, ou qui ont existé, mais dont l'incidence ou la zone géographique augmentent rapidement »(26). La définition de Morse se base sur l'augmentation de l'incidence, et /ou l'extension de la zone géographique.

En 2001 ; Fehri dans son livre Les maladies émergentes, dérive des rapports de l'Homme avec la nature complète la définition de Morse : « Il s'agit de maladies transmissibles nouvellement identifiées, d'extension rapide, susceptibles de poser des problèmes de santé publique à l'échelle locale, régionale ou internationale » (27). Il faut ajouter aux situations proposées par Fehri, celles où l'incidence d'une maladie déjà présente augmente de manière significative. En outre, la perception de la nouveauté reste relative. Une maladie peut s'éclipser quelques années, avant de se réveiller de nouveau. C'était le cas de la pandémie de choléra qui a touché l'Amérique du Sud en 1991, après une absence de cent ans (28). La maladie a été perçue par les populations locales comme nouvelle, alors qu'on assistait à la huitième pandémie. C. Chastel constate alors, que la distinction entre émergence et réémergence est loin d'être évidente. Certaines maladies telles que la tuberculose, le paludisme, le choléra ont toujours connu des recrudescences.

3.2. Définition selon le CDC

En 1998, le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), adopte la définition suivante : « Est définie comme maladie émergente toute infection dont l'incidence chez les humains a augmenté au cours des dernières décennies, ou dont le

risque d'augmentation de l'incidence est vraisemblable dans un avenir proche »(29). La définition se limite aux maladies humaines, alors qu'une maladie peut émerger chez l'animal et le végétal.

3.3. Définition selon l'Institut national de veille sanitaire

Pour l'Institut national de veille sanitaire (InVS) : « Le phénomène infectieux émergent est avant tout un phénomène de santé inattendu dont le potentiel évolutif, la maîtrise ou l'impact en santé publique apparaissent incertains. Il correspond non seulement à l'apparition d'une nouvelle entité clinique d'origine infectieuse associée à un nouvel agent infectieux (exemple : virus du SRAS), ou à un agent connu dont les caractéristiques sont modifiées (exemple : du *Clostridium difficile* 027), mais également à une infection connue dont l'incidence augmente dans un endroit donné, où les conditions favorables de son développement se trouvent réunies (exemple : virus du chikungunya), ou dans un groupe de population donné jusque-là non ou peu concernée »(30). Or, le risque pour une maladie d'émerger, ne signifie pas obligatoirement qu'une maladie va réussir son émergence.

3.4. Définition de l'Organisation mondiale de la santé animale

L'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), donne la définition qui apparaît dans le glossaire du Code sanitaire pour les animaux terrestres « Une maladie émergente désigne une nouvelle apparition, chez un animal, d'une maladie, d'une infection ou d'une infestation ayant des répercussions significatives sur la santé animale ou humaine. Elle résulte de la modification d'un agent pathogène connu ou de sa propagation à une nouvelle aire géographique ou à une nouvelle espèce. Elle peut être aussi la conséquence de l'apparition d'un agent pathogène non identifié antérieurement ou diagnostiquée pour la première fois » (31). Cette définition s'inspire largement de celle donnée, une dizaine d'années auparavant, par les vétérinaires Toma et Thiry : « Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, d'une région donnée et pendant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie »(22). Ainsi,

l'incidence d'une maladie, doit être définie par rapport à un repère spatial et temporel, et par rapport aux fluctuations habituelles de la maladie. Les deux auteurs poursuivent « Cette définition s'applique aussi bien aux maladies affectant l'Homme qu'à celles affectant les animaux ou les végétaux. Même si les maladies émergentes sont principalement de nature infectieuse, il peut s'agir d'autres types de maladies, toxiques, métaboliques ou autres ».

3.5. Définition de la Cellule Permanente des maladies Infectieuses Émergentes

En 2006 ; suite à l'épidémie de Chikungunya qui a touché la Réunion. Le ministère de la recherche forme la Cellule Permanente des Maladies Infectieuses Emergentes CP-MIE⁵, cette dernière introduit la définition suivante « Une maladie infectieuse émergente est un phénomène infectieux (ou présumé comme tel) inattendu – en référence à ses propriétés intrinsèques ou les connaissances de sa biologie – touchant l'Homme, l'animal ou les deux. Il peut s'agir d'une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée, d'une entité pathologique infectieuse connue dont l'incidence augmente dans un espace ou dans un groupe de populations donné, ou d'une modification qualitative et/ou quantitative des caractéristiques de l'agent, de la maladie ou de la population touchée et de son environnement. Dans une optique d'anticipation, il peut s'agir d'une maladie identifiée dont les conditions d'expression deviennent favorables. Habituellement, une incertitude réelle ou perçue quant au potentiel évolutif, quant à la maîtrise du phénomène et de son impact en santé publique humaine et/ou animale, est présente. Cette incertitude touche à des degrés et dans des logiques différentes le public, les usagers, gestionnaires, politiques et professionnels de santé»(32). Cette définition reprend donc l'élément caractéristique de toute émergence : l'augmentation de l'incidence par rapport à un espace et un temps donnés, les facteurs susceptibles d'induire cette augmentation, ainsi que l'imprévisibilité et l'incertitude provoqué par les maladies émergentes, et cela à tous les niveaux de la société.

⁵ CP-MIE est un groupe constitué d'experts issus de différents organismes tel que l'Inserm, l'Inra, l'InVS, l'Institut Pasteur, l'institut de recherche pour le développement (IRD), et de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Cette définition recouvre de manière assez exhaustive, l'organisation écologique, sociale, institutionnelle, voire politique associées aux maladies infectieuses émergentes ; nous nous proposons de l'adopter pour la suite de ce travail.

4. Risque émergent

Selon L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) « le risque émergent renvoie à la combinaison de deux facteurs, la probabilité qu'un évènement nuisible se produise, et le dommage qui pourrait potentiellement en résulter : tout risque à la fois nouveau et croissant peut être qualifié d'émergent » (33). L'OCDE classe les maladies émergentes parmi les risques majeurs qui affectent l'Homme, l'animal et le végétal, en raison en grande partie, de la mondialisation des facteurs à l'origine des émergences, et qui peuvent être d'ordre environnemental, technologique, démographique ou socio-économique (**Les facteurs influençant l'émergence infectieuse**).

Aussi, l'histoire récente est pleine de crises sanitaires. Le SIDA (34), le drame du sang contaminé (35), la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (36), l'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola qui a pris en 2014 une dimension mondiale (37). ont contribué à populariser le concept de risque sanitaire que représente les maladies infectieuses émergentes, et sont ainsi devenues un sujet de préoccupation (38).

5. L'incidence

Selon l'Institut National de la statistique et des études économiques (INSEE), « Le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée, à la population dont sont issus les cas pendant cette même période. Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie » (39).

La notion d'augmentation de l'incidence est évoquée de manière directe ou indirecte dans les différentes définitions de l'émergence, car elle représente un paramètre fiable pour le suivi de l'évolution du nombre de nouveaux cas, et la propagation d'une maladie dans une population.

Toutefois, l'incidence est un indicateur purement épidémiologique, et ne considère que la composante quantitative de l'évolution d'une maladie (25). En effet, un agent infectieux nouveau, ou un variant émergent à partir d'un pathogène existant, peuvent avoir un impact considérable sur la santé publique, par des mécanismes multiples (résistances aux anti-infectieux, échappement à l'immunité acquise et aux mesures prophylactiques), alors qu'on n'observe pas nécessairement une augmentation de l'incidence.

D'autre part, il n'existe aucune règle pour juger l'évolution de l'incidence. La fluctuation de cette dernière est un critère intrinsèque propre à chaque maladie, et peut être modérée pour les endémies et les enzooties, et importante pour les maladies épidémiques et épizootiques. Il n'est pas plausible de proposer une valeur commune pour l'augmentation de l'incidence qui peut caractériser une maladie émergente. Rodhain constate que si on n'adopte pas une définition restrictive à la fluctuation de l'incidence, on peut alors, considérer à tort ou à raison, tout phénomène épidémique comme une émergence (40).

Enfin, il est primordial d'insister sur les caractéristiques de l'espace et du temps associés à la modification de l'incidence (41). Mais forcé de constater qu'il n'existe pas de déterminisme géographique de l'émergence, le virus Ebola est apparu en Afrique et la maladie à prion en Angleterre : il y a autant de maladies qui se déclarent aux Nord qu'au Sud. Cependant, suivant la conjoncture locale propre à chaque région, l'augmentation de l'incidence ne sera pas la même (15). Et les moyens employés pour sa surveillance seront très divergents.

6. Traitement médiatique de l'émergence et perception du risque émergentiel

Définir la notion de l'émergence est difficile, et identifier une maladie émergente l'est autant. Ainsi, il convient de vérifier, avant de qualifier une maladie d'émergente, qu'il ne s'agit pas de l'augmentation apparente de l'incidence, liée à l'amélioration des méthodes de diagnostic et de surveillance ou d'une surmédiatisation d'un évènement infectieux, et du débat public et politique que cela peut susciter (43).

Dans le domaine de la santé, la perception des risques par le public dépend moins des avis d'experts que des médias et des réseaux sociaux. Mais, souvent ces derniers ont pour objectif de divertir plutôt que d'informer (44). Les problèmes sont formulés dans des termes faciles à assimiler, au détriment de la pédagogie (45). Ainsi, on parle de « maladie de la vache folle » pour l'encéphalopathie spongiforme bovine, et de « nourriture Frankenstein » pour les aliments contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM).

En outre, les émergences offrent une dimension événementielle singulière, et sont de ce fait présentées par les médias comme des situations inattendues et difficiles à maîtriser. Ce qui peut induire chez la population un sentiment d'inquiétude, où vont intervenir croyances et incertitudes (46). Edward Kass a écrit en 1977, lors de la première épidémie du virus Ebola « La terreur engendrée par l'inconnu est rarement mieux démontrée que par le comportement d'une population à l'occasion d'une épidémie, surtout lorsqu'elle se déclare sans cause apparente » (47).

Un exemple qui illustre l'importance d'une communication claire et non alarmiste, est celui du virus du Chikungunya. Entre 2004 et 2006, la maladie est sortie de son cadre géographique habituel. En quelques mois, l'épidémie s'est répandue de l'Afrique de l'est à l'ensemble du bassin indien et océanique, et à l'Europe (48). Le traitement politique et médiatique de l'épidémie a été contrasté selon les régions. A la Réunion, les " experts médiatiques" s'approprient l'information, avec beaucoup de polémiques ce qui a contribué à troubler les messages officiels, et à générer une atmosphère d'angoisse et de

rumeurs. En parallèle, à l'île Maurice la maladie est considérée comme bénigne. Les médias sont discrets, et les autorités sanitaires rassurent et minimisent les risques, afin de préserver l'activité touristique qui est une source de revenue non négligeable pour cette région. La désinformation retarde la mise en place de structures de lutte et de prévention contre la maladie, favorisant la circulation du vecteur et du virus du Chikungunya. En parallèle, en France métropolitaine, à cause de la surmédiation de la situation sanitaire outre-mer, un sondage conduit en Novembre 2007, par l'Institut Pasteur/IFOP, place le Chikungunya à la troisième place des maladies à haut risque lors d'un voyage, et que plus d'un Français sur trois se déclare prêt à renoncer à une destination dont la situation sanitaire est jugée à risque. Alors que, pour cette même année, les autorités médicales ont estimé que le Chikungunya ne fait pas partie des dix premiers risques infectieux lors d'un voyage, suivant un classement gravité/probabilité (49).

7. Profil d'une maladie émergente

Avant de qualifier une maladie d'émergente, Toma et Thiry préconisent de (41) :

- ✚ Vérifier que l'augmentation de l'incidence est réelle, et n'est pas la conséquence de
 - L'amélioration des outils de diagnostic et de dépistage.
 - L'amélioration des modalités de surveillance.
 - Une hypermédiation.
- ✚ L'augmentation de l'incidence se fait de manière inhabituelle, en précisant les caractéristiques du temps et de l'espace correspondants.
- ✚ Une maladie émergente correspond donc à une des situations suivantes :
 - L'apparition d'une nouvelle maladie, avec l'adaptation d'un agent infectieux à un nouvel hôte, en modifiant sa nature, son mode de transmission, sa virulence.
 - La maladie est connue, mais dont les caractéristiques se modifient, associées à une augmentation brusque de l'incidence, de l'aire géographique, de la gravité, de la résistance aux moyens thérapeutiques et de prophylaxie.

8. Profil d'un agent infectieux émergent

Le professeur Mark Woolhouse dresse le profil d'un agent infectieux émergent (43,50) :

- ✚ Parasite, bactérie, virus, mais souvent c'est un virus à ARN.
- ✚ D'origine zoonotique avec un large spectre d'hôtes réservoirs.
- ✚ Capable de franchir la barrière de l'espèce.
- ✚ Apparition d'un variant épidémique à partir d'agent infectieux connu.
- ✚ Dont l'émergence est la conséquence de changements écologiques, démographiques ou sociaux.

9. Classification des maladies émergentes

Les maladies émergentes peuvent être classées en fonction du caractère nouveau de l'agent infectieux, de l'évolution de la virulence et de la pathogénicité d'un agent connu, voire de l'évolution de l'incidence de la maladie dans l'espace et dans le temps (**Erreur ! source du renvoi introuvable.**) ; ce qui peut aboutir à plusieurs cas de figures :

9.1. Des maladies réellement nouvelles dans l'espèce humaine

Une maladie infectieuse est nouvelle lorsque l'agent pathogène, et la forme clinique n'existaient pas avant (51). L'agent infectieux provient majoritairement d'une transmission à l'Homme à partir d'un réservoir animal connu ou inconnu. L'OMS estime que, depuis 1967, au moins une quarantaines d'agents pathogènes nouveaux ont été identifiés, avec pour conséquence l'émergence en moyenne d'une maladie chaque année (52). Et parmi ces pathogènes les virus sont les plus fréquents. L'exemple historique est le VIH/SIDA qui descend d'un réservoir simien de virus assez proches (53). On peut également citer les Filovirus agents de la fièvre hémorragique Ebola, les Coronavirus, responsables du Syndrome Respiratoire Aigu sévère, qui ont pu infecter différentes espèces de chauves-souris, pour s'adapter à l'Homme (54).

9.2. Des maladies humaines connues dont on découvre que l'étiologie est infectieuse

C'est le cas du sarcome de Kaposi, qui devient le cancer le plus fréquent, surtout en Afrique. L'hypothèse d'une origine infectieuse de la maladie est décrite dès le début des années 70 (55). En 1994, le séquençage partiel de d'ADN viral dans les lésions cancéreuses, a permis de confirmer que l'Herpès Virus Humain 8 (HHV8), était associé au sarcome de Kaposi (56).

9.3. Infections connues qui émergent dans un nouveau territoire

L'extension géographique d'une maladie infectieuse, est attribuée à des modifications de l'aire géographique naturelle de son agent pathogène, de ses vecteurs, et/ou de ses hôtes, permettant ainsi d'envahir un nouvel écosystème (57). Les maladies transmises par les tiques, telles que la Borréliose de Lyme ont nettement progressé ces dernières décennies dans les zones tempérées en raison probablement de certains comportements de l'Homme, qui favorisent les contacts Hommes-tiques (randonnées, cueillettes, chasses). Cette tendance est aussi liée à l'augmentation de la densité des populations des tiques, grâce au reboisement des forêts, et à l'expansion de la démographie des grandes mammifères, hôtes réservoirs des tiques (58,59).

9.4. Infection connue qui voit une augmentation rapide de son incidence

L'infection a un potentiel épidémique déjà bien identifié, mais son incidence peut augmenter rapidement. L'entérovirus 71 (EV71) de la famille des Picornaviridae, a été identifié en 1969. L'EV71 est responsable du syndrome pieds-mains-bouche, et donne souvent des infections non spécifiques ou bénignes. Mais depuis les années 90, on observe une amplification considérable de sa virulence et de sa contagiosité. Le virus est devenu plus menaçant, et occasionne des complications pulmonaires et neurologiques

de type méningite, en particulier chez l'enfant (60). De nombreuses flambées épidémiques se sont déclarées dans le monde. Pour chaque émergence des nouvelles souches ont été identifiées (61). L'absence d'anticorps protecteurs contre ces nouveaux variants, explique l'évasion virale à l'immunité de l'hôte, le risque accru de manifestation grave, et l'augmentation de l'incidence d'un épisode infectieux à un autre. Et rend la tentative de conception d'un vaccin assez périlleuse (62). La portée de cette émergence, a été jugée suffisamment inquiétante, pour qu'en 2011, l'OMS installe un plan de surveillance rapproché de L'EV 71 en Asie (63).

9.5. Maladie aux conditions de transmission propices à son développement ou à sa résurgence

L'institut de Veille sanitaire qualifie la situation vaccinale en France de sub-optimale par rapport aux objectifs fixés par l'OMS (64). En effet, on assiste de plus en plus à la mise en cause des vaccins, et à un scepticisme à leur égard, souvent, sans fondement scientifique (65). La rougeole est une maladie hautement contagieuse dont la transmission se fait essentiellement par voie aérienne. En raison d'un réservoir unique qui est l'Homme, et de l'existence d'un vaccin efficace, son élimination, voire son éradication sont possibles (66). Alors qu'en 2007 la phase de pré-élimination de la rougeole a été déclarée en France, l'année suivante, une première vague épidémique surgit avec plus de 1776 cas déclarés (67), et plus de 24 000 cas déclarés entre 2008 et 2016 (68). En effet, le niveau de couverture vaccinale jugé insuffisant, a permis la formation d'un réservoir de sujets réceptifs. Et les actions de sensibilisation menées par les autorités de santé, restent toutefois insuffisantes pour freiner la circulation du virus (69).

10. Les phases de l'émergence

La plupart des nouveaux virus susceptibles d'infecter l'homme proviennent du monde animal. Les mécanismes qui conduisent à une interaction durable entre un agent infectieux et son hôte dépendent de plusieurs étapes. Woolhouse propose un cadre

conceptuel pour expliquer l'émergence d'un agent infectieux préexistant, ou nouvellement introduit dans une population (Figure 1) (70).

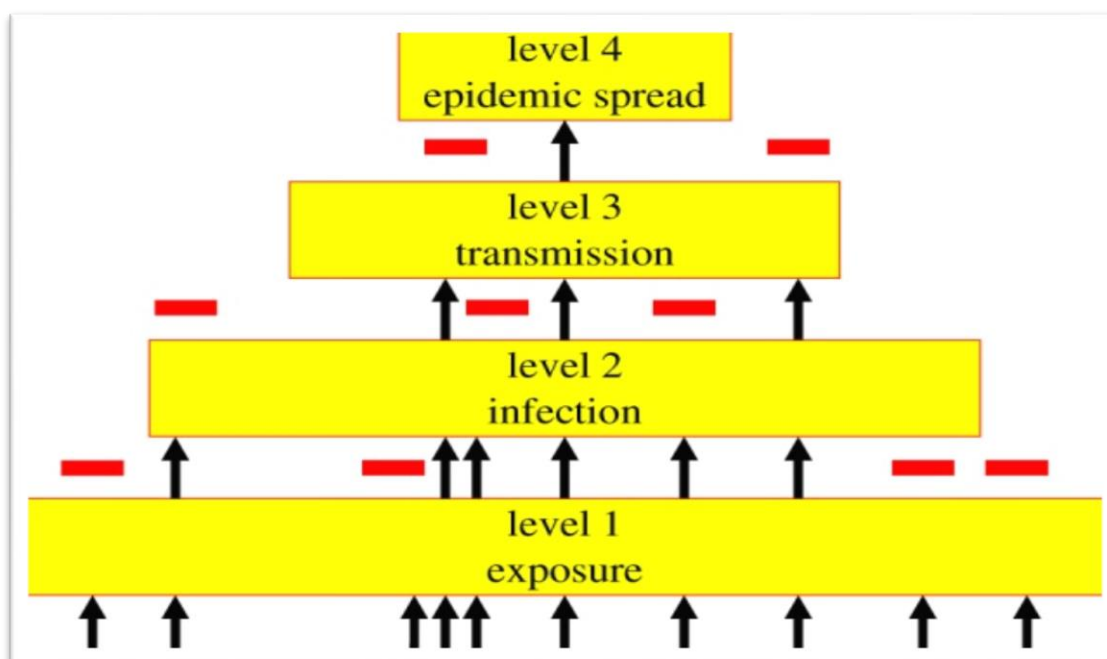


Figure 1: ***La pyramide des agents pathogènes.*** Chaque niveau représente un degré différent d'interaction entre les agents infectieux, l'animal et l'Homme, allant de l'exposition de l'Homme à partir d'un réservoir animal ; jusqu'à la propagation épidémique. Certains agents pathogènes peuvent progresser d'un niveau à l'autre (flèche). D'autres sont empêchés grâce à l'existence de barrières écologiques et biologiques (barres rouges)(70,71).

10.1. **Exposition de l'Homme**

Dans un premier temps, l'Homme se trouve en contact avec l'agent infectieux. C'est la phase d'exposition (71), cette étape est liée à l'introduction de l'agent pathogène dans une zone où il n'était pas présent auparavant, ou à l'arrivée de l'Homme dans l'habitat naturel de l'agent infectieux. Le niveau d'exposition dépend des caractéristiques du biotope, du comportement de l'Homme et de l'animal, et des modalités de transmission de l'agent infectieux (**Les facteurs influençant l'émergence infectieuse**).

10.2. Infection de l'Homme

Il est probable que l'exposition de l'Homme aux agents infectieux d'origine animale se produise couramment, mais seul un sous-groupe de ces organismes infectieux est capable de franchir la barrière de l'espèce et les défenses immunitaires, et d'infecter l'Homme. De manière générale, l'opportunité de franchissement de ces deux niveaux de protection, augmente avec l'abondance de l'hôte animal d'origine, l'importance de la fraction infectée au sein de cette population d'hôtes, la fréquence des contacts entre les individus humains et animaux et la capacité de transmission de l'agent infectieux lors de chaque contact entre Hommes et animaux (29).

10.3. Transmission interhumaine réussie

L'étape suivante implique un changement de nature dans la transmission (72). L'agent pathogène s'adapte à son nouvel hôte, et devient capable de se répliquer, et de se transmettre d'un être humain à l'autre (Figure 2).Figure 2

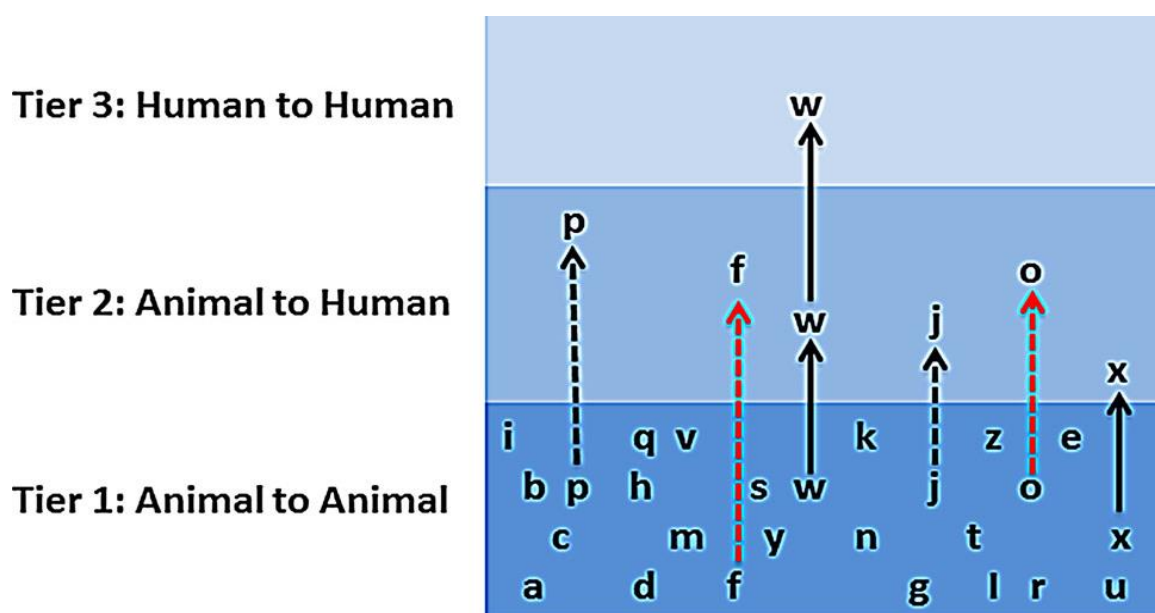


Figure 2 : Schéma de l'émergence de virus zoonotiques (73).

Niveau 1 : Les virus sont transmis entre les animaux.

Niveau 2 : Les virus peuvent infecter l'Homme, mais seulement directement à partir d'animaux. Certains virus (flèches pleines), comme le virus du Nil occidental, peuvent alimenter des épidémies zoonotiques. D'autres comme le virus Hanta, sont fréquents, mais sub-épidémiques (flèches noires en pointillés). Alors que beaucoup de virus, comme la variole du phoque, sont rares (flèches rouges en pointillés).

Niveau 3 : Les virus zoonotiques ont acquis la capacité d'être transmis entre les êtres humains, sans la contribution de l'animal hôte. Dans certains cas (W), le virus peut passer directement au niveau 3, ou transiter par le niveau 2 (exemple du SIDA).

Combes et Euzet, ont de leur côté tenté d'expliquer la capacité de certains agents infectieux à franchir les différentes barrières, par un ensemble de processus, dont les phases clés sont « le franchissement des filtres de rencontre et de compatibilité » (Erreur ! Source du renvoi introuvable.)(74).

- Le filtre de rencontre définit la possibilité de contact entre un organisme et son hôte potentiel ce qui nécessite un écosystème commun, et des comportements qui permettent la rencontre hôte-agent infectieux.
- Le filtre de compatibilité représente la capacité de l'agent infectieux à s'établir de manière durable au sein d'un hôte. Il inclut l'adaptation de l'agent infectieux à son nouvel environnement et à son nouvel hôte.

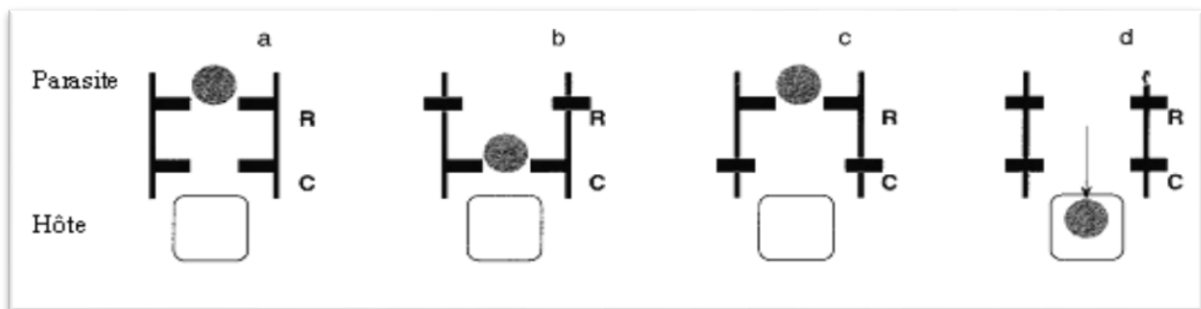
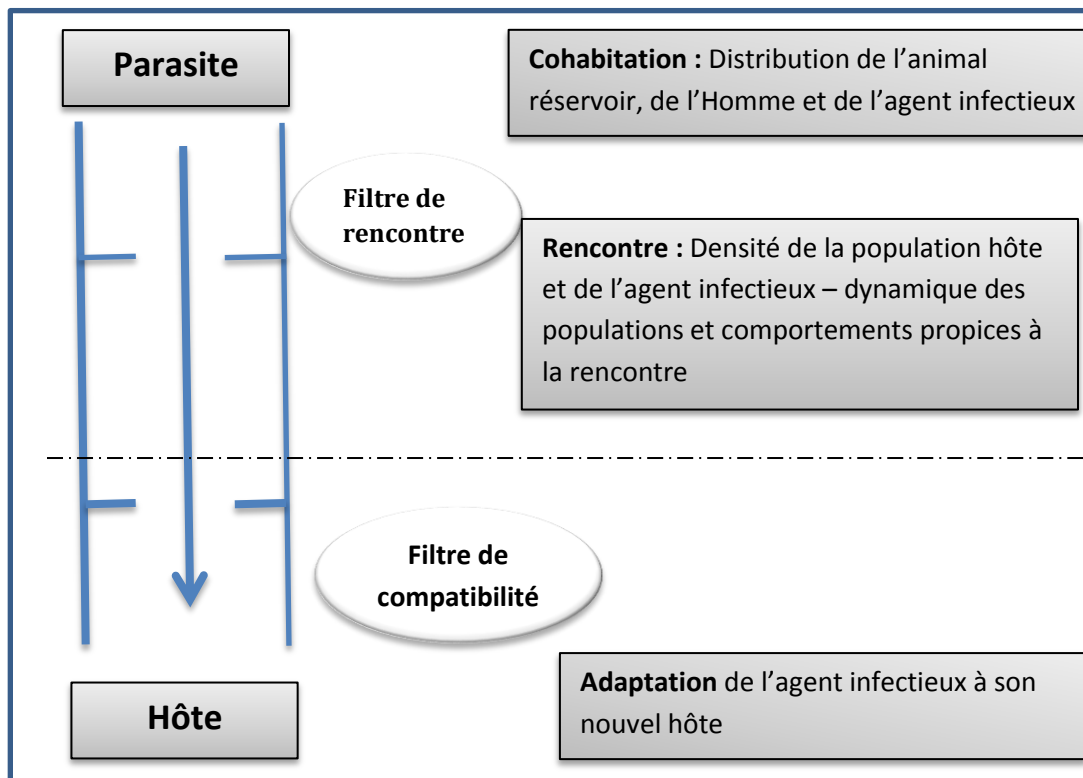


Figure 3

(a) : Combinaisons probables d'ouverture/fermeture des filtres de rencontre (R), et de compatibilité (C). Dans le milieu naturel, chacun des deux filtres est soit fermé, soit ouvert, avec différents degrés d'ouverture possibles. Les parasites tendent à ouvrir les filtres, et l'hôte tend à les fermer. L'agent infectieux doit franchir les deux filtres pour infecter un nouvel hôte. (figure 3-b)



(b) : Etapes de franchissement des filtres de rencontre et de compatibilité (74).

11. La réussite émergente

Parmi les virus qui émergent chaque année, seule une faible proportion peut avoir un impact épidémiologique. Les manifestations cliniques ne sont en réalité, que la partie émergée de l'iceberg, car dans la plupart des cas, l'infection passe inaperçue, ou sans spécificité clinique. Ainsi, le concept de maladie émergente ne prévoit pas les conséquences médicales, vétérinaires et écologiques de ces émergences. Il est en effet difficile de pronostiquer le devenir d'une maladie qui émerge. Chastel préconise de prendre en considération les conséquences en terme de santé publique d'une maladie émergente. Ainsi si une maladie transmissible nouvellement identifiée où l'agent pathogène, et la forme clinique n'existaient pas avant, n'est observée que de manière épisodique avec peu voire sans répercussions cliniques, elle devrait mériter le qualificatif de "nouvelle maladie" mais pas celui de maladie émergente, qui implique que la maladie

soit capable de progresser dans le temps et dans l'espace, et de s'installer au sein d'une population avec des conséquences en terme de santé publique (15). Ainsi, toute maladie nouvellement identifiée n'est pas forcément émergente, et toutes les maladies émergentes ne sont pas nouvelles.

En 2000, Chastel introduit le concept de réussite émergentielle, qui permet de classer les émergences en quatre catégories, en fonction du nombre des décès provoqués et capacités d'un agent infectieux à s'échapper de son foyer naturel pour se propager à distance. Cela permet ainsi de prendre en considération l'impact sanitaire d'une émergence, et donne aux autorités sanitaires le moyen de classer les priorités en matière de santé publique. Ce classement doit être continuellement revu et actualisé, au regard des données recueillies (75).

11.1. Les émergences réussies

Souvent l'agent infectieux est un virus à ARN, génétiquement instable, chose qui complique l'immunisation de la population, ou le développement d'un vaccin efficace. On connaît bien l'instabilité génétique des virus grippaux, qui par une succession de mutations ponctuelles des gènes dans les antigènes de surface, parviennent à causer des épidémies dans les populations humaines, par exemple la grippe espagnole H1N1 (1918), la grippe asiatique H2N2 (1957), et celle de Hong Kong (1968).

11.2. Les émergences à fort potentiel de réussite

La répartition géographique de ce type d'agents infectieux tend à s'étendre, malgré une morbidité et une mortalité relativement faibles. Le virus ZIKA est un Flavivirus principalement transmis par les moustiques appartenant au du genre Aedes. Des cas de transmission materno-fœtale ont été documentés : ce virus peut également être transmis sexuellement, puisqu'il perdure dans les fluides biologiques, dont le sperme, durant plusieurs mois (76). Depuis son apparition en Afrique en 1947, le virus avait une circulation sporadique jusqu'en 2007. Ensuite, le virus s'est propagé, et a touché des populations immunologiquement naïves, et a occasionné des épidémies, dont celle survenue en 2015 dans les Amériques et le Pacifique Sud (77). Le virus a réussi à se

transmettre de manière efficace au sein de la population autochtone. Cette transmission a été accompagnée d'une augmentation inhabituelle de cas de microcéphalies et de complications neurologiques graves (78). La proportion de patients asymptomatiques étant estimée à 80 %, l'étendue de l'activité du virus est largement sous-évaluée. Selon le rapport de situation de l'OMS (2017), 84 pays ont rapporté une transmission vectorielle locale du virus ZIKA, dont 61 qui observe une transmission toujours active du virus. Et dans l'ensemble, le ZIKA continue de s'étendre géographiquement aux territoires où des vecteurs compétents sont présents (79,80).

11.3. Les émergences à potentiel de réussite limité

L'agent infectieux peut causer une forte mortalité, mais pour le moment, son pouvoir d'extension reste limité, en raison principalement de son incapacité à se répandre de façon massive dans d'autres régions, grâce, en partie, à la mise en place de stratégies de lutte rapide et efficace des systèmes de santé. Le virus hémorragique Ebola, est un Filovirus, répertorié par l'OMS comme agent pathogène nécessitant un niveau de sécurité biologique de niveau 4, en raison de son taux de mortalité extrêmement élevé. La transmission a lieu par contact direct avec du sang, ou des fluides corporels contaminés. D'abord décrit dans des villages reculés d'Afrique en 1976, la fréquence des émergences depuis augmenté (81). L'épidémie de 2014 est de loin la plus importante, et a été déclarée urgence médicale par l'OMS, avec un risque avéré de transmission intercontinentale (82). Les mesures de soins et de préventions, et de vigilance élevée, ont permis pour le moment de réduire la circulation du virus Ebola (83).

11.4. Les émergences pour le moment non réussies

Ces émergences n'ont occasionné que quelques dizaines de décès chez l'Homme, en dépit d'un fort potentiel théorique de propagation. La première description des virus aviaires date du IV^{ème} siècle avant JC (84). La communauté scientifique n'y prêta pas grande attention, car le virus n'était pas transmissible à l'Homme, jusqu'en 1997, année où le premier cas d'infection humaine par le virus Influenza A (H5N1) hautement pathogène a été décrit en Chine (85). La contamination de l'Homme survient après un contact étroit entre ce dernier et un oiseau infecté. Entre 1997 et 2003, le virus est resté

confiné en Asie du Sud Est. Mais, par la suite, le virus s'est propagé dans de multiples espèces d'oiseaux sauvages et domestiques en Inde, en Afrique, et en Europe (86). Les épizooties de gripes aviaires se poursuivent et des cas humains sont régulièrement rapportés par L'OMS (87). La grippe aviaire soulève beaucoup d'incertitudes dans le monde. Compte tenu de son taux de mortalité supérieur à 50 %, la capacité constante du virus à muter et à se propager à d'autres espèces, la veille sanitaire mondiale reste d'actualité.

II. Macro-écologie des maladies émergentes

Pour expliquer la dynamique des infections, et leur capacité à émerger sous un aspect inédit ou atypique, ou à se propager dans des zones nouvelles, il convient de les analyser dans une dimension globale, à savoir l'agent infectieux, l'hôte, et les multiples relations et interactions qui peuvent s'opérer dans un environnement commun (Figure 4)(88).

Un très grand nombre de micro-organismes nécessite la présence d'un hôte pour assurer leur développement, les interactions qui peuvent ainsi s'installer entre l'hôte et son parasite sont de type mutualiste⁶, commensal⁷, ou parasite⁸. L'issue de cette relation dépend en grande partie de trois éléments :

- Le nombre d'organismes infectants l'hôte.
- La virulence et la pathogénicité du parasite.
- Les déterminants⁹ de la santé de l'hôte.

⁶ Mutualisme : les espèces vivent en symbiose, lorsqu'ils établissent une relation réciproquement profitable.

⁷ Commensal : le micro-organisme vit aux dépens d'un autre, sans lui causer de dommage (89)

⁸ Parasite : ou pathogène, le micro-organisme subsiste aux dépens d'un autre, et il est capable de provoquer des désordres organiques chez son hôte.

⁹ Les déterminants de la santé : pour définir l'état de santé des individus, il est utile de considérer les éléments suivants :

- Statut biologique : Patrimoine biologique, génétique, immunologique, et nutritionnelle.
- Considérations sociaux-économiques et culturelles : Revenu et statut social, emploi et conditions de travail, logement et infrastructures, services de santé.

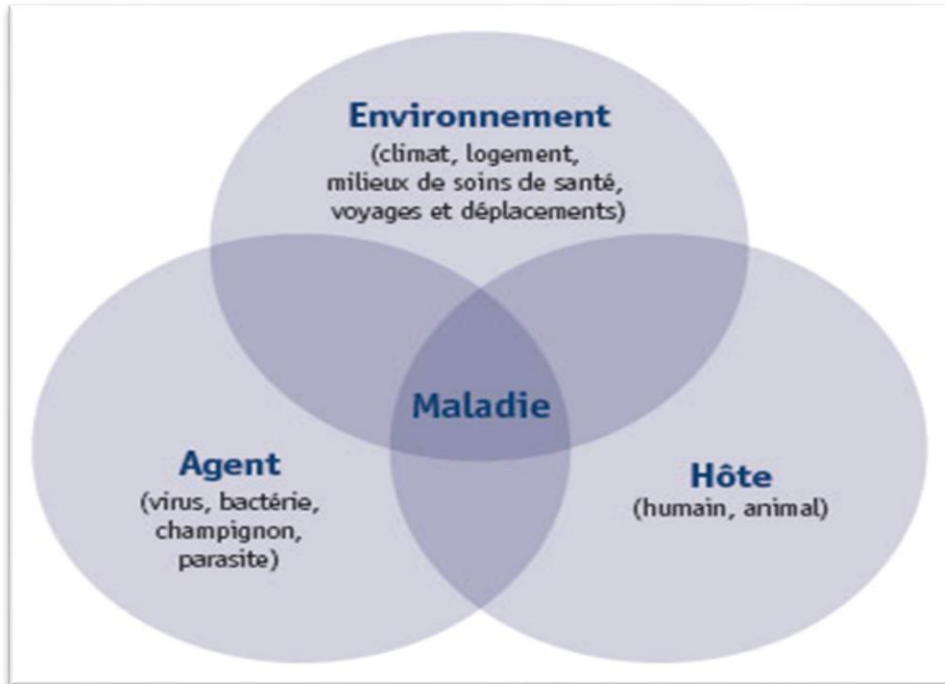


Figure 4 : Triangle épidémiologique des causes de la maladie (90). Cette représentation permet de visualiser les interactions qui permettent d'aboutir à l'état de maladie. L'agent peut être un parasite, un virus, une bactérie, ou un champignon. L'hôte peut être d'origine humaine, animale ou végétale. Ces organismes évoluent dans des environnements divers qui peuvent être influencés par le climat, l'habitat, les déplacements, l'état des sols, ou la situation socio-économique.

Interactions entre parasites et individus hôtes

1. L'agent pathogène

L'agent infectieux est un micro-organisme qui tire profit de son hôte, et lui inflige des coûts, ce qui peut occasionner l'état de maladie.

C'est vers la fin du XIX^{ième} siècle, que Robert Koch constate que des micro-organismes provoquent des maladies ; chaque micro-organisme est responsable d'un tableau clinique particulier (*Figure 5*). Cette aptitude dépend de plusieurs facteurs, dont la virulence, la pathogénicité, les modes de transmission, ainsi que la dose infectieuse. Nous connaissons aujourd'hui différentes catégories d'agents infectieux : les virus, les bactéries, les champignons, les parasites et les prions.

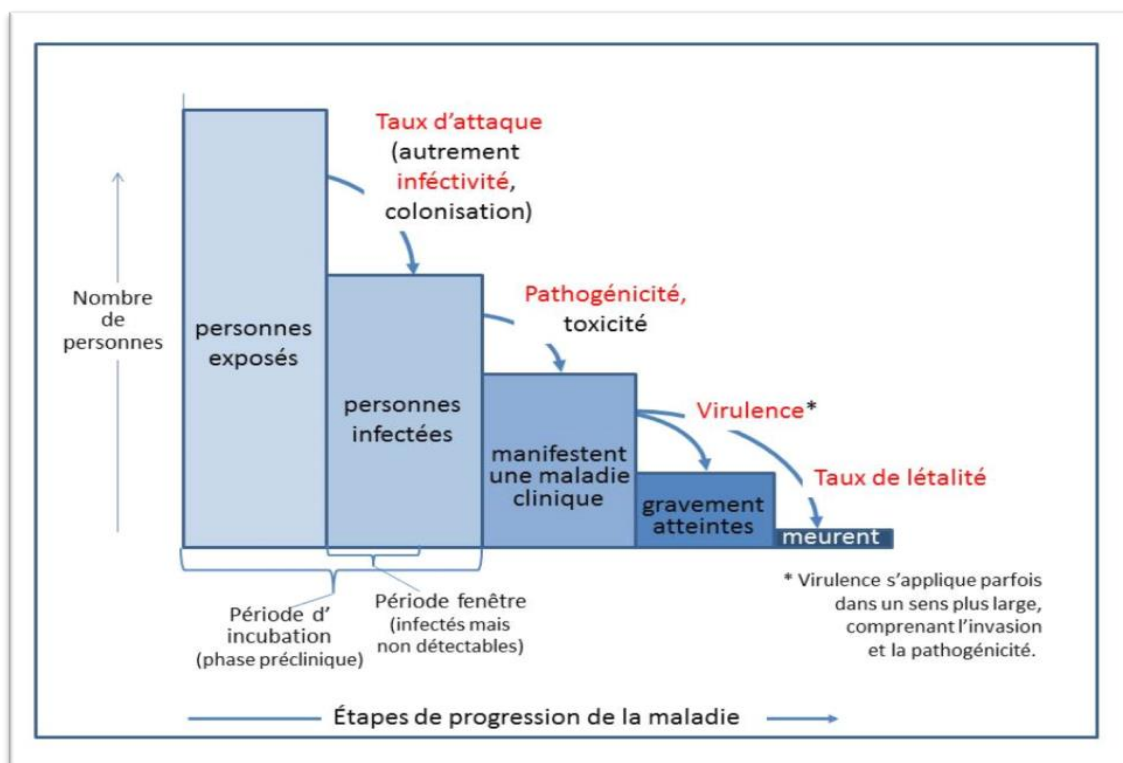


Figure 5 : Etapes de progression d'une maladie infectieuse (91).

1.1.1. La contamination

Le premier palier pour toute infection, est l'exposition efficace de l'hôte à l'agent infectieux, ou la transmission, et qui représente l'ensemble des mécanismes par lesquels l'agent infectieux se répartit à partir d'une source, ou d'un réservoir à une autre personne ou une population. La transmission nécessite un contact efficace, et une voie d'entrée dans l'organisme cible. Ce qui définit le mode de transmission de l'infection. Les modes de transmission peuvent être schématisés en deux voies majeures utilisées par un micro-organisme pour gagner son hôte (Tableau 1).(25,92)

1.1.1.1. La transmission directe

Le transfert des particules infectieuses se produit au cours d'un contact physique rapproché entre la source d'infection et l'organisme réceptif. Il peut s'accomplir par contact direct avec des excréments ou des liquides biologiques, lors d'un contact tactile, d'une morsure, d'un rapport sexuel non protégé, d'une transfusion sanguine, d'une transplantation d'organes, par voie trans-placentaire, ou par projection directe ou inhalation gouttelettes infectieuse sur les muqueuses ou les conjonctives. Il peut également s'agir d'une exposition directe des tissus à un agent présent dans le sol, ou dans la matière organique en décomposition. Ce modèle de transmission dépend en grande partie de l'environnement social, de la vitesse et de la fréquence des contacts entre individus sensibles et personnes infectées ainsi que des comportements à risques de ces derniers.

1.1.1.2. La transmission indirecte

La transmission nécessite un véhicule, qui sert d'élément intermédiaire par lequel un agent infectieux est transporté, puis introduit dans l'individu sensible, par le biais d'une porte d'entrée appropriée. Le vecteur peut être de nature passif ou inanimé (tel que des

objets souillés, produits biologique, aliments ou eau contaminés), ou bien il peut s'agir d'un transmetteur vivant, qui assure le transport mécanique ou biologique de l'agent infectieux, c'est la transmission vectorielle (93).

1.1.1.3. La transmission vectorielle

Le vecteur¹⁰ prélève activement l'agent infectieux sur un hôte, l'achemine et l'injecte à un nouvel hôte. Le vecteur peut servir de simple convoyeur mécanique, mais souvent, l'agent infectieux se multiplie au sein du vecteur (cas des virus et bactéries), ou subit un changement de stade morphologique ou biologique, pour donner la forme infectante ; (cas des protistes.

Aussi, le potentiel de propagation d'un agent infectieux dépend de la zone de répartition de son vecteur, son hôte intermédiaire, et son réservoir. Ceux-ci ont une aire de distribution bien délimitée, suivant leurs besoins alimentaires, de température et d'humidité. Et hormis les micro-organismes ubiquitaires infectant strictement l'Homme, tout évènement à même de déstabiliser le climat et l'environnement, peut modifier leur répartition, voire leur permettre d'accéder et de s'adapter à de nouveaux vecteurs, et réservoirs, ce qui modifiera ainsi l'épidémiologie de l'infection (**Les facteurs influençant l'émergence infectieuse**)(94).

Parmi les différents vecteurs, les insectes sont une source de préoccupation. Les insectes sont omniprésents, et peuvent occuper et s'adapter à des milieux multiples et variés. Pendant les périodes défavorables à leur activité (hivers en région tempérée ou sécheresse en région tropicale), certains moustiques subsistent soit sous forme de nymphes ou d'œufs durables dont l'éclosion aura lieu dès que les conditions sont à nouveau favorables, et maintiennent ainsi un pool de vecteurs infectés (95). Les œufs des moustiques vecteurs du virus responsable de la fièvre la Vallée du Rift peuvent persister pendant de longues périodes de sécheresse, allant jusqu'à plus de deux ans en attendant les premières pluies pour éclore. Les nouveaux moustiques sont porteurs du virus, et peuvent le réintroduisent dans des zones où il semblait avoir disparu.

¹⁰ Vecteur : est un être vivant capable d'assurer la transmission d'un agent pathogène d'un vertébré à un autre vertébré, tout en étant lui-même infecté.

Mode transmission	Statut zoonotique	Division	Nombre total d'espèces	Nombre d'espèces émergentes	Proportion d'espèces émergentes
Indirecte	Zoonotique	Virus	37	17	0.459
Indirecte	Zoonotique	Protozoaire	14	6	0.429
Directe	Zoonotique	Virus	63	26	0.413
Directe	Non zoonotique	Protozoaire	15	6	0.400
Indirecte	non zoonotique	Virus	13	4	0.308
Directe	non zoonotique	Virus	47	14	0.298
Vectorielle	Zoonotique	Virus	99	29	0.293
Vectorielle	Zoonotique	Bactéries	40	9	0.225
Indirecte	Zoonotique	Bactéries	143	31	0.217
Vectorielle	Zoonotique	Virus	26	5	0.192
Directe	Zoonotique	Bactéries	130	20	0.154
Indirect	Zoonotique	Mycoses	85	11	0.129
Directe	Zoonotique	Mycoses	105	13	0.124
Vectorielle	Zoonotique	helminthes	23	2	0.087
Directe	non zoonotique	Bactéries	125	7	0.056
Indirecte	non zoonotique	Bactéries	63	3	0.048
Indirecte	non zoonotique	Mycoses	120	3	0.025
Directe	non zoonotique	Mycoses	123	3	0.024
Indirecte	Zoonotique	Helminthes	250	6	0.024

Tableau 1 : classement des maladies émergentes en fonction en fonction du mode de transmission, et du type de réservoir animal et non-animal : On trouve une proportion plus importante d'espèces émergentes dans les espèces de virus et des protistes zoonotiques à transmission directe ou indirecte (96).

1.1.2. Le pouvoir pathogène et la virulence

Un organisme est pathogène, lorsqu'il est responsable d'une affection même chez le sujet " sain ". Le pouvoir pathogène ou pathogénicité d'un agent infectieux est l'ensemble des mécanismes qui déterminent le type de maladie caractérisant un agent infectieux, c'est une notion qualitative qui explique le polymorphisme d'une maladie (97). La virulence est une notion quantitative qui mesure la capacité du micro-organisme à déclencher une maladie infectieuse, et permet ainsi d'évaluer l'intensité du pouvoir pathogène de ce micro-organisme. Pour un même pouvoir pathogène, il peut y avoir des souches plus ou moins virulentes. *Escherichia coli* est une bactérie commune qui existe chez 90 % des êtres humains. Mais les *Escherichia coli entéro-hémorragique* EHEC¹¹ sont considérés depuis quelques années comme des souches émergentes virulentes et hautement pathogènes grâce à leur capacité à produire des cytotoxines de la famille des Shiga-toxine, et ont été identifiées comme responsables de plusieurs cas graves de gastro-entérites et de méningites aux Japon, aux Etat- Unis et en Europe (98,99).

1.1.2.1. Les facteurs de la virulence

Les facteurs de la virulence ressemblent à des armes portées par l'agent pathogène, et sont constitués par des composants génomiques, structurels et métaboliques, qui interviennent à chacune des étapes d'interaction entre l'agent infectieux et son hôte (100). Ils permettent ainsi à l'agent infectieux de se multiplier, de libérer des toxines, et de s'adapter et de résister aux mécanismes de défenses de son hôte, et aux changements du milieu environnant (*Figure 6*). La virulence n'est donc pas une propriété fixe, elle évolue en fonction du stade de l'invasion, et des réponses de l'hôte (101).

Le pouvoir pathogène et la virulence d'un agent infectieux restent parfois à déterminer. Il est souvent difficile de prédire l'évolution d'un micro-organisme lorsqu'il entre dans une nouvelle population. Un micro-organisme peut ainsi évoluer du statut d'agent opportuniste vers celui d'agent pathogène, grâce au développement de sa virulence et de

¹¹ EHEC : Le réservoir de ces bactéries est majoritairement le tube digestif des ruminants : la bactérie se transmet à l'homme par le contact direct avec des animaux ou avec des personnes infectées, la consommation d'aliments insuffisamment cuits et l'eau contaminée.

sa pathogénicité (102). Si le développement d'une souche infectieuse plus virulente tient en grande partie aux propriétés intrinsèques de l'agent infectieux, les facteurs exogènes dont la température, l'osmolarité, le pH, la disponibilité des micronutriments, sont susceptibles de favoriser ce développement, en modifiant l'expression des gènes de la virulence (**Les facteurs influençant l'émergence infectieuse**)(103).

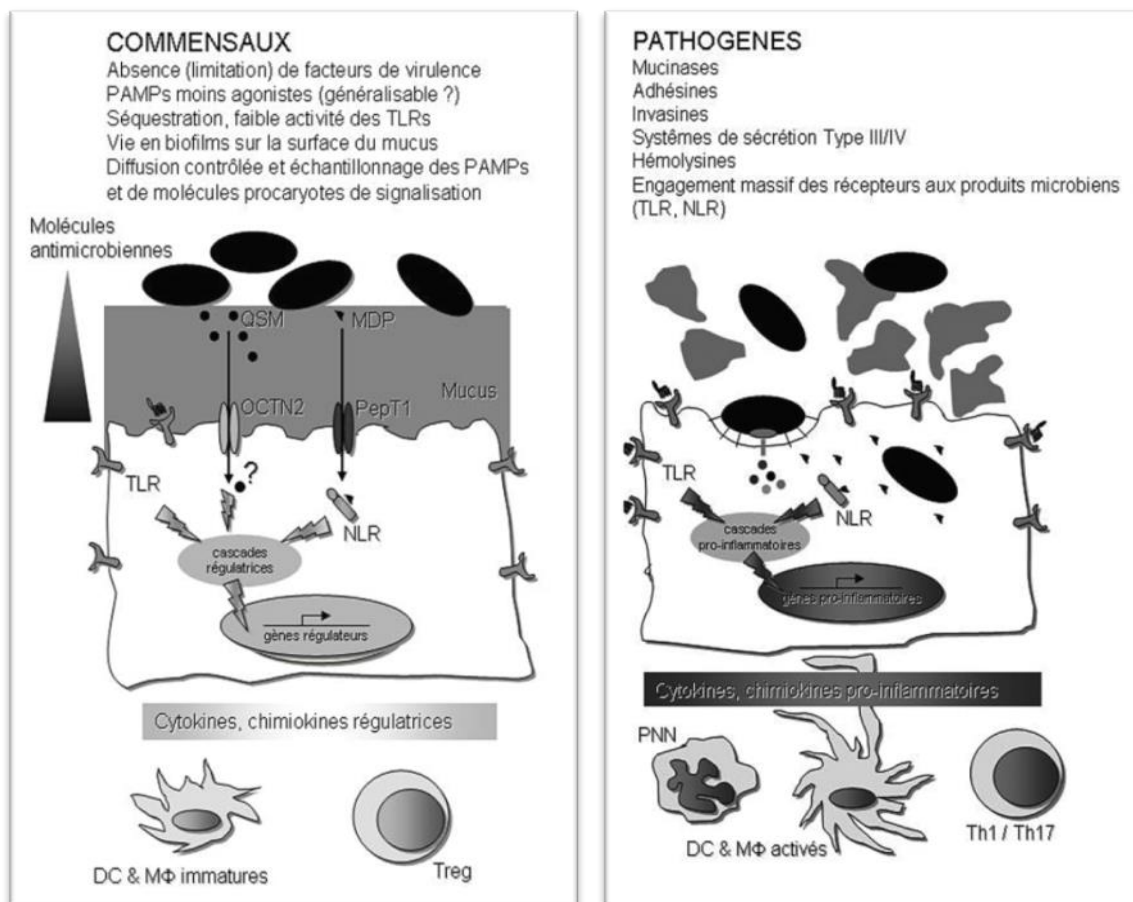


Figure 6 : les facteurs de virulence sont impliqués dans les diverses phases d'infection ; lorsque les conditions sont propices un microorganisme commensal peut évoluer en pathogène (104).

2. L'hôte

Face au risque infectieux, la fréquence d'exposition aux multiples agents pathogènes, contraste avec le nombre d'infections relativement faible, contractées au cours de la vie. En effet, un agent pathogène rencontre plusieurs lignes de défenses successives, lors de sa tentative d'infecter l'organisme hôte. Certains obstacles naturels limitent les possibilités de rencontre entre l'organisme et son hôte. Il peut s'agir du mode et du lieu de vie de l'hôte qui est différent de l'habitat naturel du micro-organisme, ainsi que les régimes et habitudes alimentaire des hôtes. Néanmoins, si l'agent infectieux réussit à atteindre son hôte, il sera confronté au système immunitaire de l'hôte (Figure 7) Les défenses de l'hôte vis-à-vis des agents pathogènes sont tout d'abord non spécifiques, puis spécifiques de l'agent pathogène.

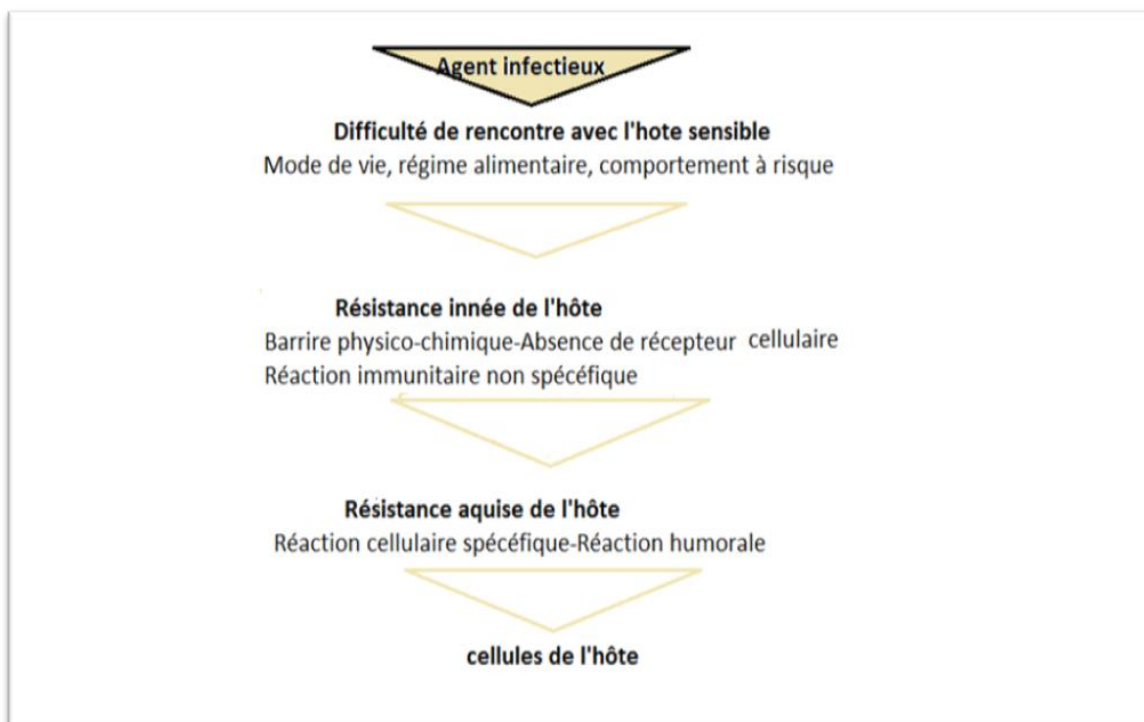


Figure 7 : Barrières successives à l'infection d'un hôte potentiel par un agent pathogène (105).

2.1.1. La difficulté de rencontre de l'hôte avec l'agent pathogène

Dans un écosystème donné, l'habitat et le mode de vie d'un hôte, ainsi que son rythme circadien et ses habitudes alimentaires, influencent de manière importante sa rencontre avec des pathogènes potentiels. Un animal sauvage aquatique a ainsi très peu de chances de rencontrer un agent pathogène dont l'hôte habituel est une espèce terrestre. Ces éléments réunis représentent une première barrière à la transmission. La mise en contact accidentelle ou provoquée des deux protagonistes, par empiètement des micro-organismes sur les milieux naturels des hôtes ou inversement, peut permettre aux agents infectieux d'accéder à des hôtes sensibles et immunologiquement naïfs (**Les facteurs influençant l'émergence infectieuse**)

2.1.2. La réaction immunitaire de l'hôte

Lors d'une infection, on assiste à la confrontation des facteurs de virulence de l'agent pathogène, avec les systèmes de défense de l'hôte. La réponse de l'hôte dépend de ses caractéristiques génétiques et immunitaires¹² (28). Chaque individu développe une riposte qui lui est propre, lui permettant de reconnaître efficacement un agent étranger, et de déclencher une réponse adéquate et protectrice, qui détermine l'évolution de l'infection.

Le système immunitaire est communément divisé en deux réponses, l'immunité innée et l'immunité adaptative (Tableau 2). Ce cloisonnement est toutefois purement théorique, une liaison étroite existe entre ces deux types de réponses (*Figure 8*). De nombreuses cellules et cytokines interviennent comme médiateurs dans cette interaction (107).

De manière séquentielle, le micro-organisme est identifié par l'organisme supérieur, qui déploie une première barrière physico-chimique cellulaire et humorale, regroupée sous le terme d'immunité naturelle ou innée, car elle existe depuis la naissance, et avant tout

¹² L'immunité est la propriété de ne pouvoir contracter à nouveau une maladie que l'on déjà eu (106)

contact avec les micro-organismes. L'immunité innée définit une première réaction non spécifique et rapide, dont le rôle principal est de confiner l'infection, en attendant la mise en place de la réponse immunitaire adaptative, et spécifique de l'agent infectieux (108).

		Immunité innée	Immunité acquise
Chronologie de l'infection	Primo-infection	Réponse rapide : première barrière contre les agents pathogènes	Deuxième ligne de défense : temps de latence (7 ours en moyenne)
	Infections répétées	Identique à la réponse primaire	Mémoire immunitaire : réponse rapide
Spécificité		Réponse non spécifique	Réponse spécifique
Effecteurs cellulaires et moléculaires		Complément, cellules phagocytaires et certaines cytokines	Cellules cytotoxiques et plasmocytes producteurs d'anticorps, plusieurs cytokines

Tableau 2 : Principales caractéristiques de l'immunité innée et adaptative.

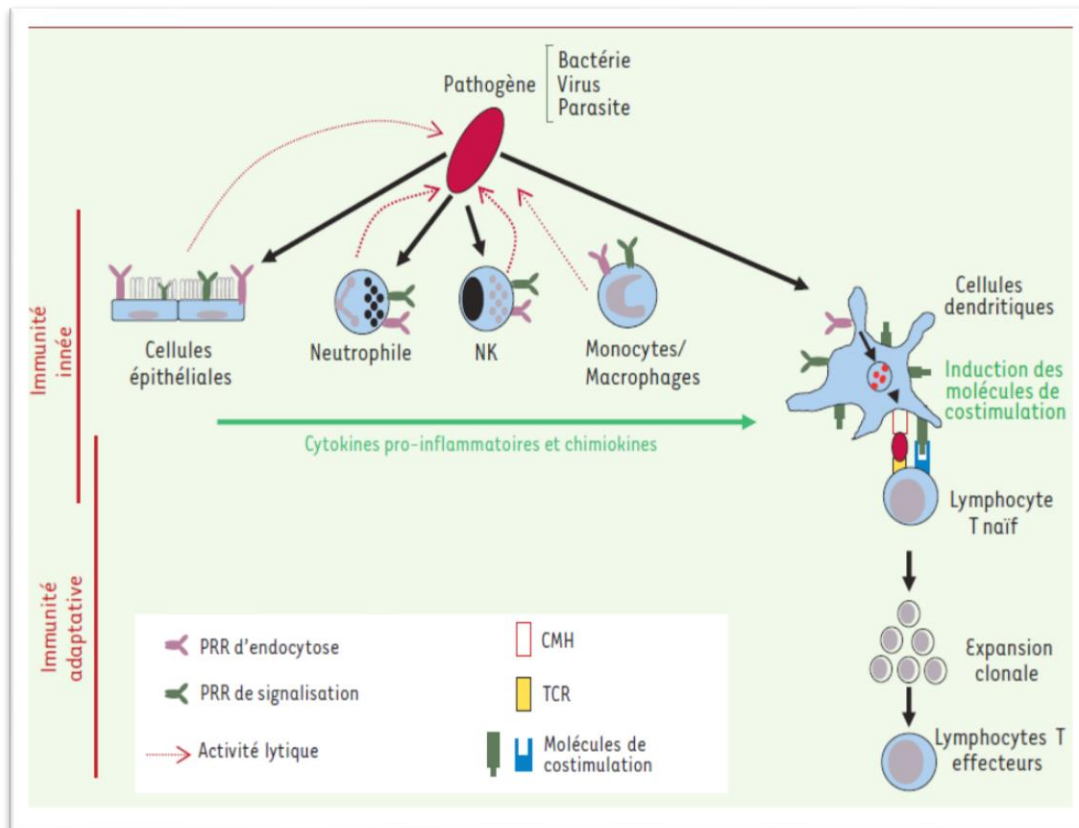


Figure 8 : Relation et interaction entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (109). Plusieurs cellules et cytokines induites lors de la réponse innée activent et amplifient la réponse immunitaire adaptative.

Dans les minutes qui suivent l'infection, les cellules¹³ et molécules du système immunitaire inné, ainsi que le système du complément¹⁴, reconnaissent le micro-organisme étranger (le non soi), et agissent immédiatement pour le supprimer ou, du moins, limiter sa progression (110).

Dans les jours qui suivent l'exposition à l'agent infectieux, les lymphocytes du système immunitaire acquis, et les anticorps qu'ils produisent, organisent une réponse spécifiquement dirigée contre ce micro-organisme. Ces cellules persistent sous forme de mémoire immunitaire, ce qui accorde à l'organisme hôte la possibilité de répondre de manière anticipée et spécifique lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux. C'est d'ailleurs le principe même de la vaccination (111).

¹³ Macrophages, cellules dendritiques, cellules Natural killer.

¹⁴ Le système du complément est un ensemble de protéines qui intervient à la fois dans la réponse innée, par destruction des agents infectieux, et élimination des complexes immuns, et dans la réponse spécifique en modulant l'activation des cellules effectrices T et B.

2.1.3. Facteurs de susceptibilité aux maladies infectieuses

2.1.3.1. Hétérogénéité génétique et sensibilité individuelle

Tous les individus exposés à un même agent infectieux, ne développent pas nécessairement une réponse identique. Cette disparité traduit un défaut structurel ou fonctionnel d'un ou de plusieurs composants du système immunitaire. On recense à l'heure actuelle un nombre assez important de déficits immunitaires primaires, responsables d'une prédisposition à un groupe plus ou moins large de maladies infectieuses (112). Au contact de *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose, certains individus présentent une résistance naturelle à la maladie ; seule une minorité d'individus infectés développent une tuberculose clinique. Cette inégalité relève en partie du capitale génétique de l'hôte : plusieurs gènes et complexes polygéniques interviennent dans les mécanismes biologiques de la réponse immunitaire, de l'expression clinique de la maladie, et conditionnent le pronostic vital, ainsi que la résistance aux traitements antituberculeux (113).

Le rôle du polymorphisme génétique est actuellement bien démontré (114). L'architecture génétique d'une population, conditionne en partie sa prédisposition aux maladies infectieuses. Par ailleurs, l'hétérogénéité génétique d'une population, permet d'augmenter les possibilités de sa résistance naturelle à la transmission et à la virulence des agents infectieux (115). Les perturbations susceptibles d'entraîner la réduction de la diversité génétique, par fragmentation de la population hôte, peut augmenter les risques de sensibilité aux agents infectieux, par réduction du nombre d'individus naturellement résistant aux infections (116).

2.1.3.2. La malnutrition

La malnutrition est un état pathologique occasionné par la surcharge, ou la carence en un ou plusieurs nutriments. La malnutrition réunit plusieurs spectres de déséquilibre des apports nutritionnels, qui vont de la dénutrition¹⁵ jusqu'au surpoids¹⁶ (Figure 9) (117).

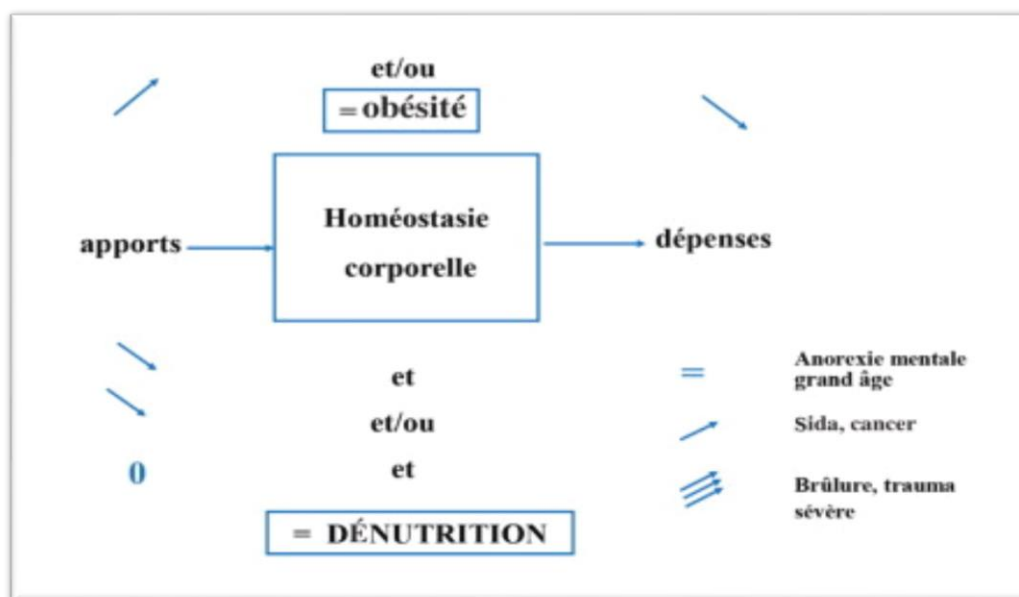


Figure 9 : Balance entre les apports et les dépenses énergétiques. Tout déséquilibre peut entraîner la malnutrition ou l'obésité (118).

¹⁵ La dénutrition définit différents spectre de carence, avec un déficit des apports en calories, en protéines, vitamines, sels minéraux et oligoéléments.

¹⁶ La malnutrition par excès, caractérise un apport quantitatif excessif en calories (graisses, sucre rapide et sel) ce qui- mène au surpoids et à l'obésité.

i. Sous-alimentation et dénutrition

La dénutrition protéino-calorique résulte d'un déséquilibre du bilan calorique, par appauvrissement des apports nutritifs, et accroissement du coût énergétique, voire l'association des deux, ce qui produit la perte du poids. A la dénutrition, peut s'ajouter la déshydratation causée par des diarrhées d'origine infectieuse, ou par manque d'eau potable. Si la situation persiste, les dégâts occasionnés sur le corps sont irréversibles. Une personne sur neuf, souffre de dénutrition dans le monde, aggravée par la pauvreté, les guerres et les conflits (119). La dénutrition reste responsable d'une mortalité notamment infantile, dans de nombreux pays. Dans les pays développés, la dénutrition est fréquente dans la population âgée, fragilisée ou hospitalisée.

La dénutrition est à l'origine des déficits immunitaires les plus fréquents dans le monde. En effet, chaque fois que les barrières immunitaires sont franchies, plusieurs voies métaboliques sont activées. Les besoins nutritifs augmentent, pour assurer la synthèse des protéines inflammatoires, des immunoglobulines, et des cellules de l'immunité. Parallèlement, l'infection et la réaction inflammatoire induite par le système immunitaire, peuvent provoquer un manque d'appétit, voire une anorexie, associé à une malabsorption intestinale, et une hyperthermie qui augmente le métabolisme de base (120). Si l'individu est déjà dans un état nutritionnel précaire (et donc dans un état d'immunodéficience secondaire à la malnutrition), l'agent infectieux surmonte aisément les différents mécanismes de défense, et l'organisme hôte entre dans une série de cercles vicieux de la cascade dénutrition-infection (*Figure 10*) (121).

Aussi, le système immunitaire est non seulement sensible aux carences majeures. Il est aussi influencé par certaines carences spécifiques en micronutriments (il s'agit d'oligo-éléments tels que l'iode, le fer, le cuivre, le zinc et le sélénium, ainsi que les vitamines lipophiles et les vitamines du groupe B). Ces derniers ont un rôle de cofacteurs lors de la réplication cellulaire et des défenses anti-oxydantes. Même une subcarence, avec une altération modérée des apports nutritionnels, peut occasionner une diminution des réponses immunitaires. Le fonctionnement du système immunitaire dépend ainsi en grande partie de la contribution d'un certain nombre de vitamines et d'oligo-éléments,

qui font souvent défaut dans le mode d'alimentation occidentale (122). La vitamine D intervient à différents niveaux de l'immunité innée et adaptative. Outre son rôle direct dans la préservation de l'intégrité de la barrière cutanéomuqueuse, elle contribue dans la fonction de phagocytose des macrophages, et permet de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires (123). On observe chez les individus carencés en vitamines D, une augmentation de la fréquence et de la gravité de certaines infections respiratoires et cutanées (124).

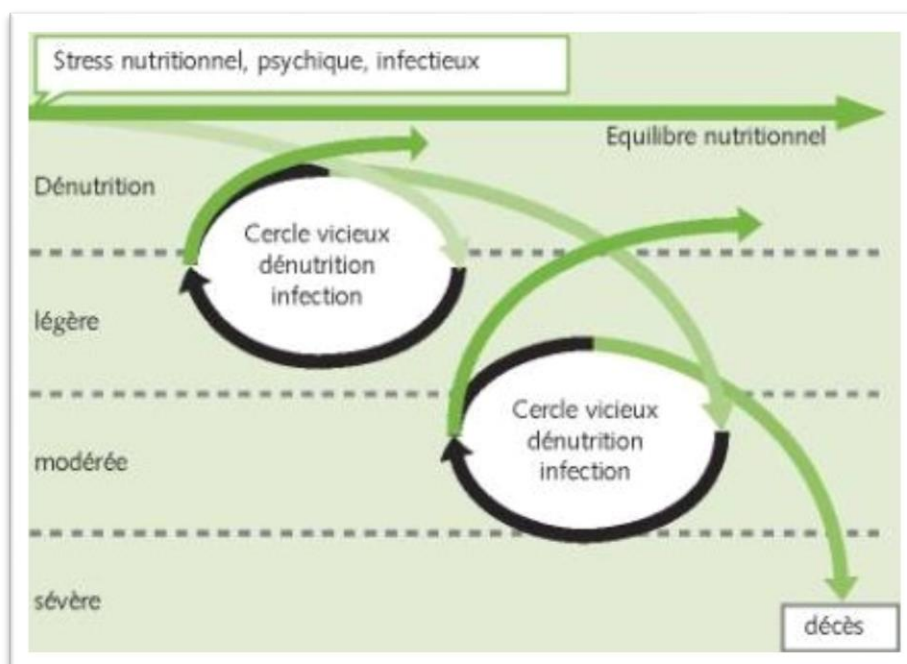


Figure 10 : Spirale morbide de la malnutrition et des infections récurrentes. Si la dégradation de l'état nutritionnel est chronique, la boucle infection-malnutrition s'installe. La sortie de ce cercle est de plus en plus difficile, et l'organisme récupère de manière partielle après chaque épisode (125).

ii. Le surpoids et l'obésité

L'obésité et le surpoids s'accompagnent d'une accumulation anormale et abusive de graisse corporelle. A l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a pratiquement triplé depuis les années 70, et connaît une augmentation constante. L'obésité est devenue un fléau de la société moderne, et touche de plus en plus d'enfants et d'adolescents, avec des complications qui surviennent plutôt à l'âge adulte (126). Les conséquences sont multiples sur la santé. En effet, l'obésité est un facteur de comorbidité pour les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer, et aussi des pathologies infectieuses. L'obésité

est associée à une plus grande fréquence et gravité des maladies infectieuses. Le surpoids agit à différents niveaux, et impacte la réponse immunitaire de l'hôte aux agressions. Le tissu adipeux est un organe important dans la régulation de la réaction immunitaire. Il est le siège de la synthèse d'une centaine de cytokines et adipokines immunitaires, et contient les récepteurs d'hormones autocrines et paracrines dont les catécholamines et des glucocorticoïdes (127). L'augmentation de la masse grasseuse modifie l'équilibre des cellules¹⁷ au niveau du tissu adipeux, et altère l'équilibre entre les médiateurs pro et anti-inflammatoires. La sécrétion exagérée des cytokines¹⁸ à dominance inflammatoire s'associe à la modification du phénotype lymphocytaire. Les tissus adipeux sont alors le siège d'une réaction inflammatoire, par infiltration des macrophages, accompagnée d'une hypoxie des tissus, une stase veineuse, et une rétention hydro-sodée, et la nécrose tissulaire. En parallèle, l'activation de l'immunité innée s'accompagne d'une altération dans la production et l'activité des lignées lymphocytaires impliquées dans l'immunité spécifique (*Figure 11*) (129).

¹⁷ Le nombre des macrophages et des lymphocytes TH1 augmentent, tandis que le nombre des cellules Natural killers, des cellules T régulatrices et celui des lymphocytes B diminuent (128).

¹⁸ Cytokine pro-inflammatoire dont les interleukines IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-6, IL-17 et le TNF-1.

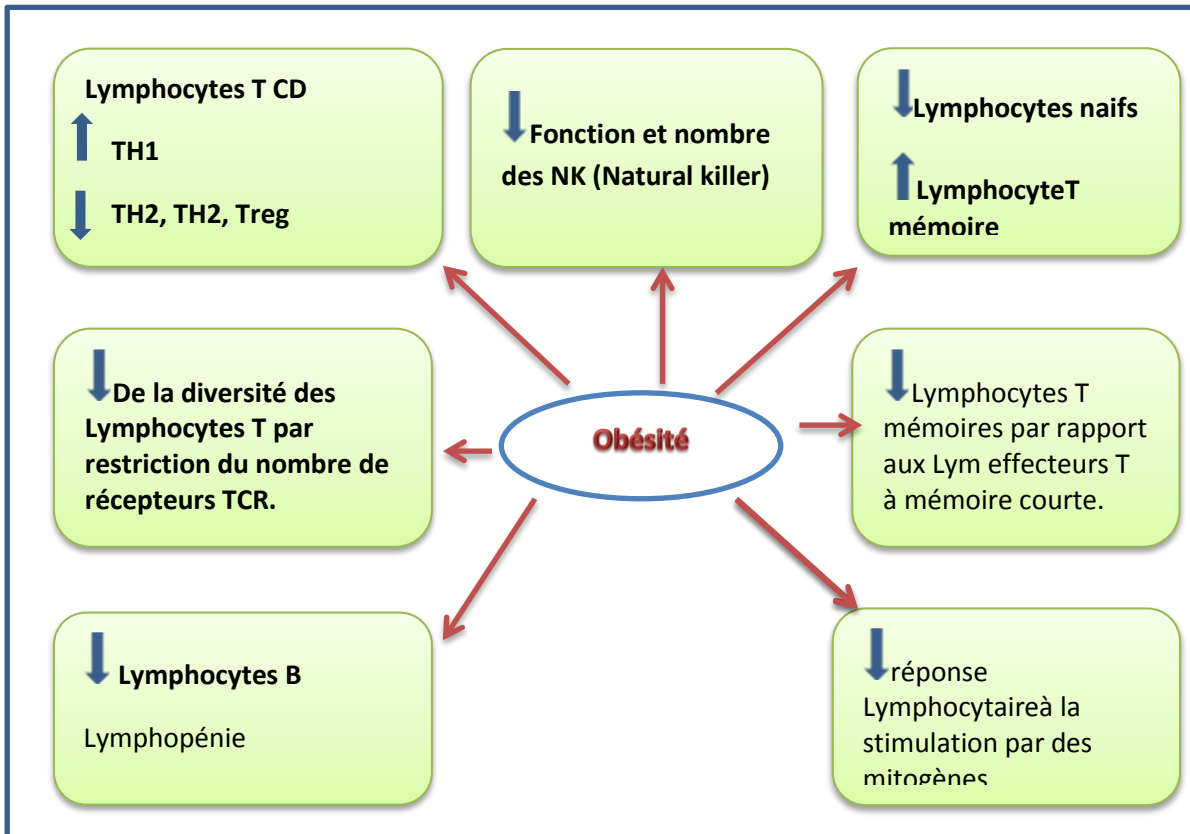


Figure 11 : Résumé de l'altération du phénotype lymphocytaire dans l'obésité (129).

On assiste à l'augmentation du nombre de lymphocytes TH1¹⁹, et la diminution du nombre et de l'efficacité des lymphocytes NK, mais aussi une lymphopénie B, qui peut altérer la réponse vaccinale.

¹⁹ TH1, les lymphocytes CD4 de type TH1 sécrètent des interleukines pro-inflammatoire, qui activent les macrophages et la fonction de phagocytose (130).

2.1.3.3. Les âges extrêmes

i. Sujets âgés

Selon les estimations, d'ici 2050, le nombre de personnes âgées dans le monde sera de deux milliards d'individus, soit 22 % de la population totale (131). Les personnes âgées sont plus sensibles aux maladies infectieuses, et ont une moins bonne réponse vaccinale. Cet état est lié à différents facteurs en liaison directe et indirecte avec le vieillissement. Le vieillissement est défini comme l'ensemble des anomalies associées à la détérioration des fonctions physiologiques des organes avec le temps. Cette détérioration est la conséquence des altérations qui affectent l'ADN, et qui sont secondaires au raccourcissement naturel des télomères²⁰ et à la perte de la capacité de contrôle du stress oxydatif.

Sur le plan anatomique, on constate une altération des barrières mécaniques, avec l'atrophie des différents tissus et muqueuses. La peau est plus fine, la ciliature bronchique diminue. Avec l'âge l'activité osseuse hématopoïétique est affectée, le fonctionnement du thymus diminue, le nombre de lymphocytes matures, ainsi que leurs fonctions s'effondrent, la qualité des signaux d'activation de la réponse immunitaire s'atténue, surtout en cas de besoin d'acquérir une immunité contre un agent inconnu (132).

D'autres facteurs sous-jacents aggravent le déficit immunitaire chez les personnes âgées. Des maladies chroniques et dégénératives (le diabète, l'obésité, l'insuffisance respiratoire, cardiaque et rénale) pré-existantes altèrent l'homéostasie et le métabolisme corporel et maintiennent un état inflammatoire permanent. Aussi, les personnes âgées présentent souvent des déficits nutritionnels, essentiellement protéino-énergétiques, même lorsqu'ils sont en bonne santé apparente (133).

²⁰ Le télomère est l'extrémité d'un chromosome : il intervient dans la stabilité du chromosome, et l'intégrité du patrimoine génétique.

ii. Enfance et petite enfance

Un nouveau-né possède un système immunitaire fonctionnel mais il présente un certain degré d'immaturation immunologique : les lymphocytes B et T sont naïfs vis-à-vis de la majorité des agents infectieux (134). L'acquisition des lymphocytes mémoires se fait lors de la première exposition antigénique. Aussi, le taux d'immunoglobulines synthétisées par l'enfant est faible, alors que les immunoglobulines maternelles disparaissent progressivement quelques mois après la naissance, ce qui explique l'hypogammaglobulinémie physiologique transitoire de l'enfant. La réponse immunitaire est généralement lente et retardée (135).

En outre, au cours de la petite enfance, les réserves nutritionnelles sont peu constituées, alors que les besoins pour la croissance sont importants. Tous déséquilibres alimentaires ou perte hydrique même mineurs, peuvent accroître la sensibilité et la gravité des maladies infectieuses.

2.1.3.4. L'immunité et la protection de groupe

Pour les maladies infectieuses à transmission interhumaine, la chaîne de transmission de l'infection peut être perturbée lorsqu'un grand nombre d'individus est immunisé. Les chances de rencontre entre les individus contagieux et les personnes à risque sont ainsi diminuées. Pour obtenir cette immunité de groupe, une fraction importante de la population doit être vaccinée. Le but est de protéger aussi les individus ne pouvant pas être vaccinés, ou en échec de vaccination (*Figure 12*). En effet, au-delà d'un certain seuil d'individus non protégés, la maladie continue de circuler, et peut revenir ou réapparaître sous une forme différente de celle habituellement rencontrée. Dans les régions endémiques pour la malaria, les personnes naïves à la maladie, développent une forme plus grave de malaria par rapport aux sujets autochtones. Pour ces derniers le contact régulier avec les différentes souches de parasites procurent une protection.

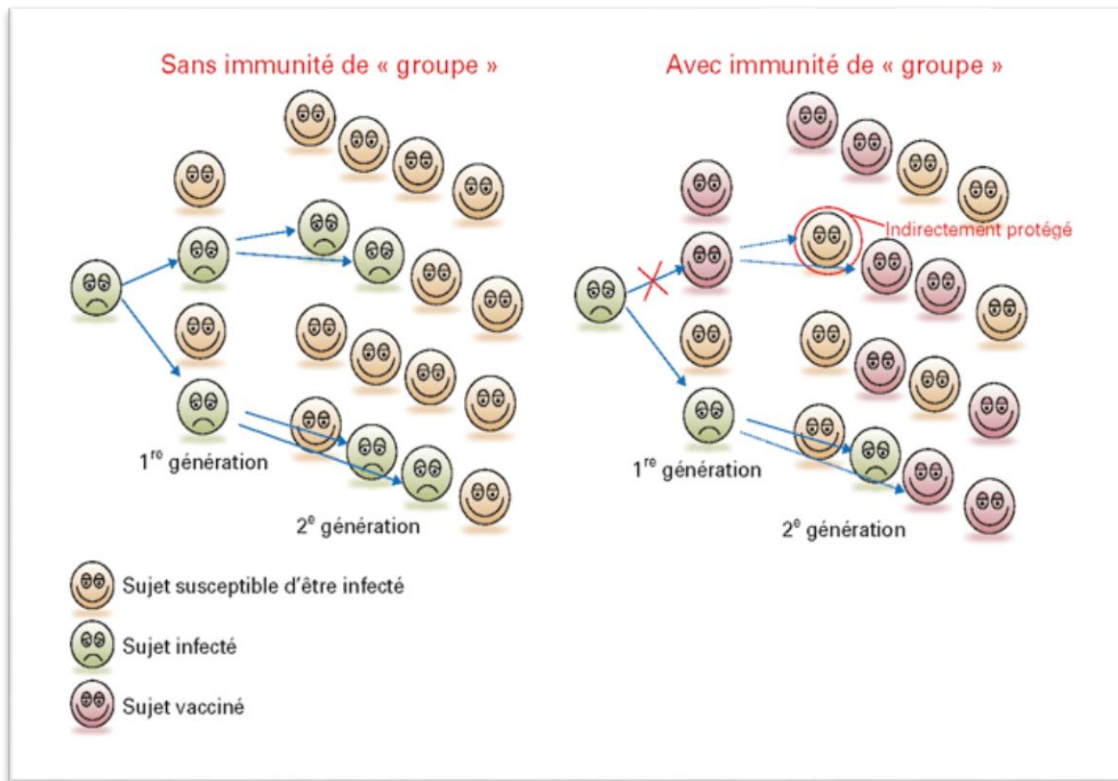


Figure 12 : Le concept d'immunité de groupe.

Figure de gauche : En l'absence de vaccination, à partir d'un premier sujet infecté, deux sujets seront infectés à la première génération puis quatre à la seconde.

Figure de droite : Après vaccination de 50 % de la population, en interrompant la chaîne de transmission le nombre d'individus susceptibles d'être infectés à la seconde génération diminue. De même, l'individu de seconde génération cerclé en rouge est indirectement protégé bien qu'il ne soit pas vacciné.

Néanmoins, l'immunité de groupe présente un certain nombre de failles. Après des décennies de vaccination, les manifestations cliniques et le profil épidémiologique de la maladie peut changer, ce qui peut se traduire par :

- Le déplacement de la maladie vers des groupes d'âge plus élevé. Ainsi, certaines maladies dites infantiles se transforment en affections de l'adulte en raison du déclin de l'immunité dans les années suivant la vaccination (136,137). La coqueluche est une maladie respiratoire hautement contagieuse, qui reste très

difficile à éliminer malgré un réservoir strictement humain. Dans les pays industrialisés, l'épidémiologie de la maladie a profondément changé depuis l'introduction de la vaccination (138). Alors que la maladie se transmettait particulièrement d'enfants à enfants, le mode de transmission dominant à l'heure actuelle est adolescents-adultes à nouveau-nés. Cela est dû en partie au faible taux de vaccination au-delà des deux premières années de la vie, associée à une durée de protection conférée par les vaccins d'environ dix ans : ce qui a permis de constituer un réservoir de la maladie chez les de grands enfants et jeunes adultes (139).

- La vaccination diminue la circulation de l'agent pathogène dans la population, ce qui peut limiter la relance de l'immunité. La varicelle et le Zona sont deux expressions cliniques dues au même Herpès-virus humain. Bien que très contagieuse, la varicelle reste une maladie bénigne chez l'enfant en bonne santé, mais elle peut avoir des complications graves si l'infection est contractée à l'âge adulte. Le virus subsiste par la suite dans le corps à l'état latent, sa réactivation clinique ultérieure se manifeste en Zona. Le contact avec des individus ayant la varicelle agit comme un rappel immunologique, qui empêche la réactivation active du virus. Dans les pays qui pratiquent la vaccination systématique des nourrissons contre la varicelle, on constate une diminution de l'incidence chez l'enfant, qui s'accompagne d'un déplacement de l'âge de survenue de la varicelle vers l'âge adulte, ainsi que la diminution de l'immunité spécifique, par manque de réactivation, et augmentation de l'incidence du zona (140).
- L'augmentation de l'incidence des infections causées par des souches de sérotypes non vaccinaux. Le *Streptococcus pneumoniae* est la principale cause bactérienne de pneumonie, de méningite et de bactériémie chez l'enfant et la personne âgée (141). Le développement du vaccin conjugué anti-pneumocoque, a permis dans un premier temps de diminuer le nombre de cas de méningites invasive à pneumocoque. Cette diminution s'est accompagnée par l'augmentation de la circulation des souches non contenues dans le vaccin, et dont certaines sont très invasives et hautement résistantes aux antibiotiques (142).

En résumé, la réduction du niveau d'immunité de groupe, fragilise la population hôte, et rend les conditions plus favorables à l'émergence des maladies. Et la disparition provisoire d'un agent infectieux, si elle est suivie d'une baisse significative de l'immunité

de groupe, peut avoir comme conséquence le déclenchement d'une épidémie, lorsque l'agent infectieux est réintroduit.

3. Brèche de la barrière d'espèce et naissance d'une zoonose

Une zoonose est une maladie infectieuse transmise de l'animal à l'Homme. Les agents pathogènes responsables des maladies infectieuses qui affectent les populations humaines sont rarement strictement spécifiques de l'espèce humaine. Ainsi, plus de 75 % des maladies infectieuses émergentes ont une origine zoonotique établie (*Figure 13*)(43). En effet, les agents infectieux sont capables de franchir les obstacles pour s'adapter à l'Homme ou à l'animal.

La barrière d'espèce se définit comme l'ensemble des entraves, identifiées ou présumées, considérées comme susceptibles de s'opposer au franchissement, et au passage par un agent infectieux, des défenses naturelles d'une espèce hôte. Ainsi, selon le principe de spécificité d'espèce, un agent microbien donné se développe chez un hôte qui lui est spécifique (143).

Toutefois, l'existence de cette barrière est purement hypothétique. Quand l'opportunité se présente, les agents infectieux peuvent être transmis d'une espèce à une autre (*Figure 14*). Ce passage inter-espèce est favorisé par de nombreux facteurs, et le plus souvent du changement dans l'écologie de l'agent pathogène, de l'Hôte, voire des deux (Les facteurs influençant l'émergence infectieuse)(105,144).

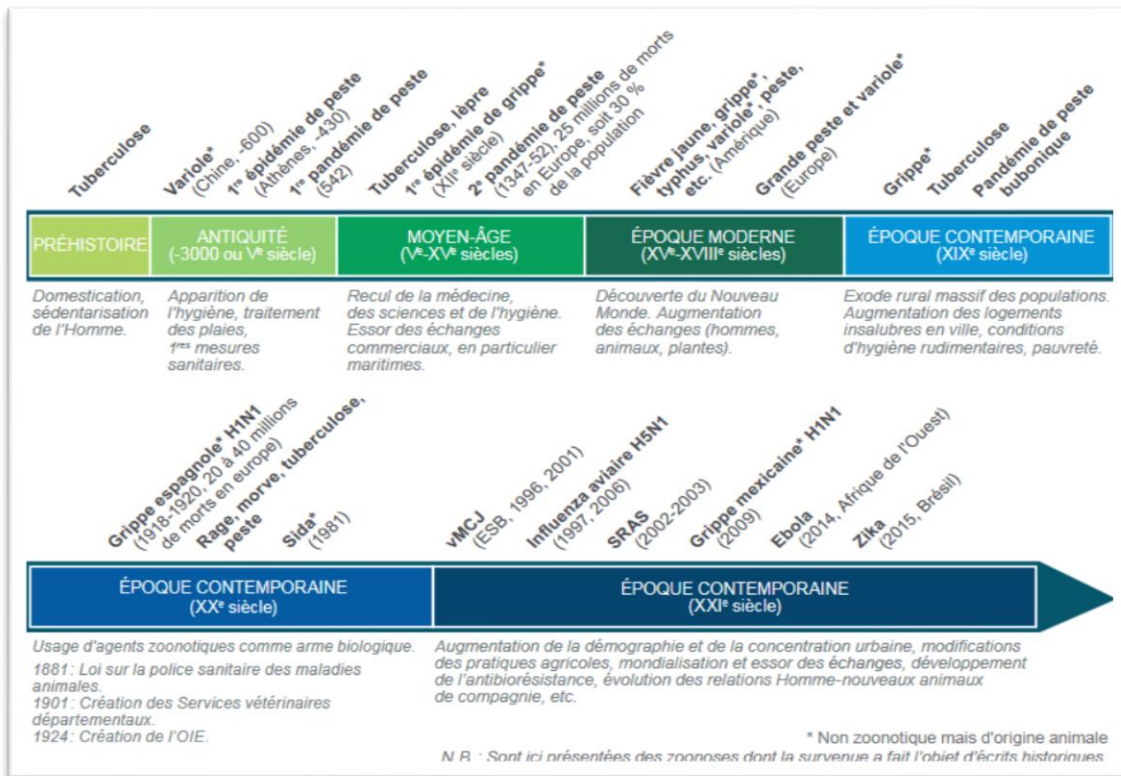


Figure 13 : Quelques zoonoses majeures au cours du temps. L'apparition des zoonoses correspond à des changements dans l'habitat et le contact entre agent infectieux et hôte (145)



Figure 14 : Un chat qui attrape un oiseau peut aussi contracter une maladie (146)

3.1.1. Espèces réservoirs concernées

Un réservoir peut être défini comme un système écologique²¹, qui peut héberger de manière continue un agent infectieux. Les animaux réservoirs sont très diversifiés, issus d'animaux domestiques et sauvages auxquels l'Homme a une grande probabilité de s'exposer (147,148). Les animaux sauvages sont impliqués dans l'épidémiologie d'un grand nombre de zoonoses, et servent de réceptacle pour la transmission des agents zoonotiques aux animaux domestiques et aux êtres humains (Figure 15) (149). Cette faune est très vaste, et implique aussi bien les ongulés (dont les bovins, chevaux, chèvres et moutons), les carnivores (majoritairement des chats et des chiens), ou encore les rongeurs (mammifères ayant toujours vécu à proximité des humains et nouveaux animaux de compagnie), les primates et les oiseaux mais aussi, les chauves-souris, qui sont de plus en plus reconnues comme réservoirs de plusieurs agents infectieux qui ont émergé récemment. Ce n'est pas inattendu étant donné qu'elles représentent vingt pour cent des espèces mammifères répertoriées et que souvent elles vivent à proximité des êtres humains, du bétail et d'autres animaux domestiques qui sont des hôtes intermédiaires potentiels pour les agents pathogènes (150,151).

²¹ Il peut s'agir d'un vertébré, d'un invertébré voire d'un milieu naturel (eau, sol).

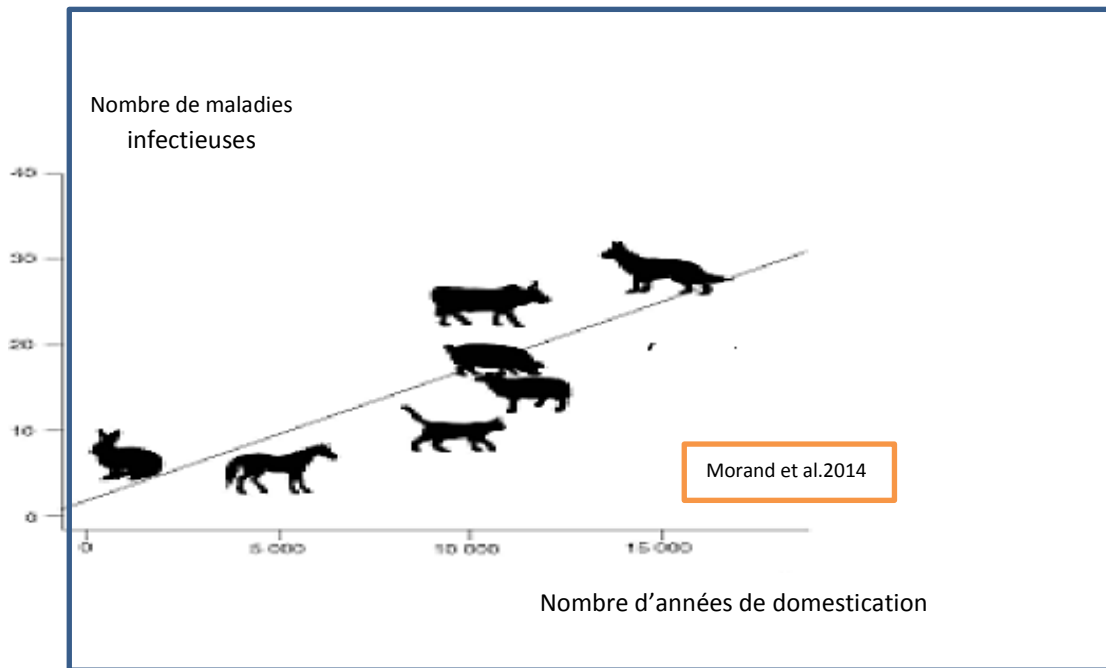


Figure 15 : Relation entre le temps de domestication des mammifères, et le nombre de maladies infectieuses partagées avec l'Homme : La domestication des animaux a donné aux agents zoonotique le temps et la proximité nécessaires pour s'adapter à l'Homme (19).

3.1.2. Les étapes de franchissement de la barrière d'espèce

Pour franchir la barrière de l'espèce, l'agent zoonotique doit outrepasser les obstacles et les défenses de l'hôte. Pour pénétrer dans un organisme, s'y reproduire avec succès, et pouvoir se disséminer. On peut ainsi définir cinq stades dans l'évolution d'un agent strictement animal en un agent infectieux humain (*Tableau 3*)(71).

- L'agent infectieux est strictement animal, et n'est pas détecté chez l'homme dans les conditions naturelles de transmission.

- L'agent infectieux a réussi son passage de l'animal à l'Homme, on parle d'infection primaire, à ce stade l'agent infectieux ne passe pas, ou pas encore d'Homme à Homme.
- L'agent pathogène subit quelques cycles de transmission interhumaine dites transmissions secondaires, mais disparaissent rapidement.
- La transmission secondaire se pérennise, et coexiste avec la transmission primaire.
- L'agent devient strictement humain, et peut se transmettre entre les êtres humains.

A chaque étape, seulement quelques agents infectieux arrivent à atteindre l'étape suivante.

Identification du stade d'évolution	Exemples & modalités de transmission à l'Homme	Statut
<p>Stade 1 Pathogène à transmission inter-animale (une ou plusieurs espèces)</p>	<p>Fièvre aphteuse – Pestes porcines – Fièvre catarrhale ovine – ... Aucune transmission naturelle à l'homme</p>	<p>Maladie strictement animale</p>
<p>Stade 2 Pathogène animal capable « d'infection primaire »</p>	<p>Rage, West Nile, Charbon bactérien, Encéphalopathie spongiforme bovine. Transmission (directe ou indirecte) uniquement à partir du réservoir animal, pas de transmission naturelle inter-humaine [c.a.d. hors technologies modernes (transfusion sanguine, transplantation...)]</p>	<p>Zoonose non extensive</p>
<p>Stade 3 Pathogène animal capable d'infections « primaire » et « secondaire » (quelques cycles)</p>	<p>Peste, Tuberculose à Mycobacterium bovis, Influenza aviaire à virus H5N1. Transmission possible à partir du réservoir animal et entre humains</p>	<p>Zoonose extensive</p>
<p>Stade 4 Pathogène animal capable d'infection primaire avec de nombreux « cycles secondaires »</p>	<p>Maladie de Chagas, Fièvre jaune, Dengue, Maladie du sommeil Transmission inter-humaine (y compris par vecteur), responsable de l'essentiel des cas humains</p>	<p>Zoonose extensive à réservoir souvent forestier de type primates</p>
<p>Stade 5 Pathogène à transmission inter-humaine exclusive</p>	<p>Paludisme, Sida, rougeole, variole, syphilis... Transmission uniquement inter-humaine (y compris par vecteur)</p>	<p>Maladie strictement humaine dont l'origine est historiquement (et/ou phylogénétiquement) animale, humaine ou encore inconnue</p>

Tableau 3 : Origine et devenir des maladies transmissibles chez l'Homme (146) .

III. Les facteurs influençant l'émergence infectieuse

Les chapitres précédents avaient pour objectif de définir l'émergence infectieuse, les différents aspects de l'interaction hôte/parasite, à savoir le contact infectieux, l'infection et les mécanismes d'échappement et de résistance, afin de poser les bases sur lesquelles reposera l'étude de facteurs permettant d'expliquer les causes de l'émergence, même si la liste de ces facteurs n'est pas exhaustive.

1. Une origine plurifactorielle

L'émergence d'une maladie infectieuse est un mécanisme complexe et plurifactoriel ; il est donc nécessaire de considérer le contexte écologique, climatique et biologique, ainsi que l'environnement socio-économique et politique de l'émergence. Ces facteurs sont en outre, étroitement imbriqués et interdépendants.

1.1. La main de l'Homme

Le constat qui s'impose de manière évidente, est le rôle important de l'Homme dans les émergences infectieuses. L'Homme est la fois acteur et victime (152). En effet, les activités anthropiques sont en grande partie responsables de la modification de l'écologie des maladies infectieuses, et voici les plus importantes.

1.1.1. Démographie, urbanisation et proximité

La terre est aujourd'hui peuplée par plus de sept milliards d'êtres humains, et d'après les prévisions, la population mondiale devrait passer à neuf milliards d'habitants d'ici 2050 (Figure 16)(153). Plus de la moitié de la population mondiale actuelle vit dans des villes, qui s'étendent progressivement sur les espaces sauvages. La population citadine peut ainsi entrer en contact avec des espèces auxquelles elle n'avait pas accès auparavant. Or, la faune sauvage constitue le réservoir majeur des agents zoonotiques (Espèces réservoirs concernées). Aussi, ces villes et mégalofoles sont confrontées à la surpopulation ainsi qu'au manque d'infrastructures essentielles comme le traitement des déchets, et des eaux usées. Ces manquements s'associent souvent à la promiscuité et l'inégalité sociale. Les systèmes de transport et la qualité de l'air sont souvent médiocres (Figure 17). Ces éléments augmentent la sensibilité des individus, et le nombre de personnes pouvant être infectées (154). Plusieurs maladies infectieuses, telles que la tuberculose, la dengue, les infections diarrhéiques, se propagent plus facilement parmi les populations concentrées.

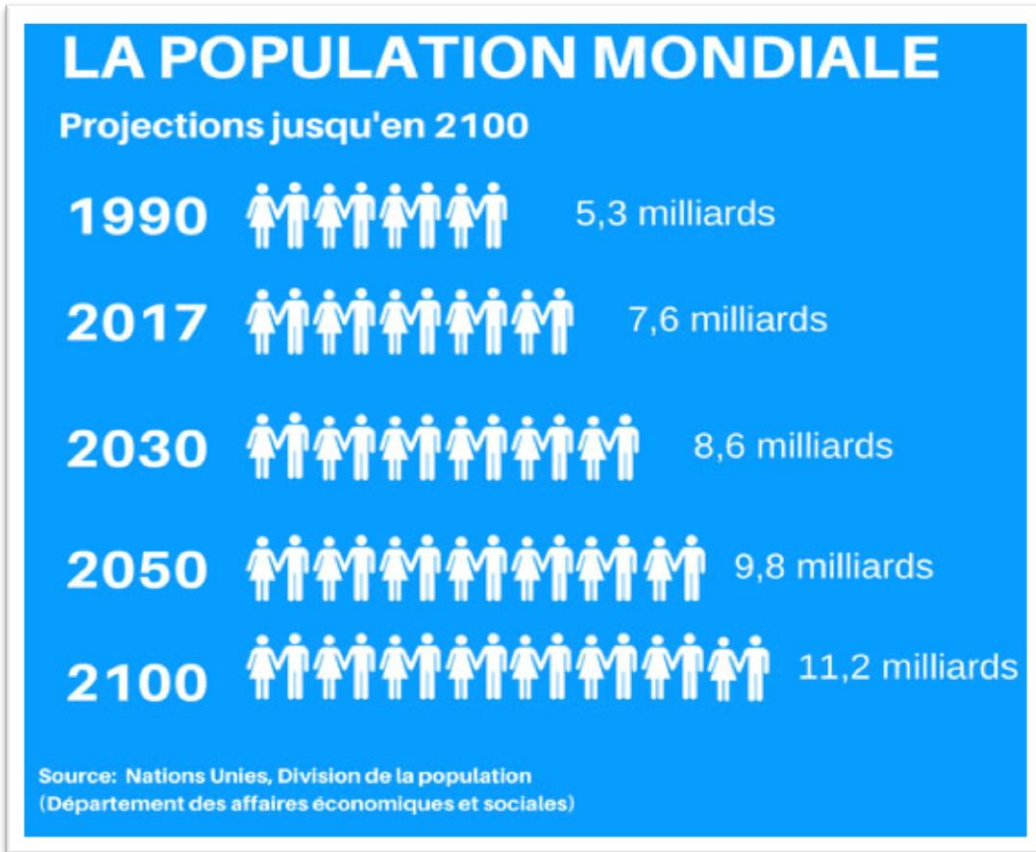
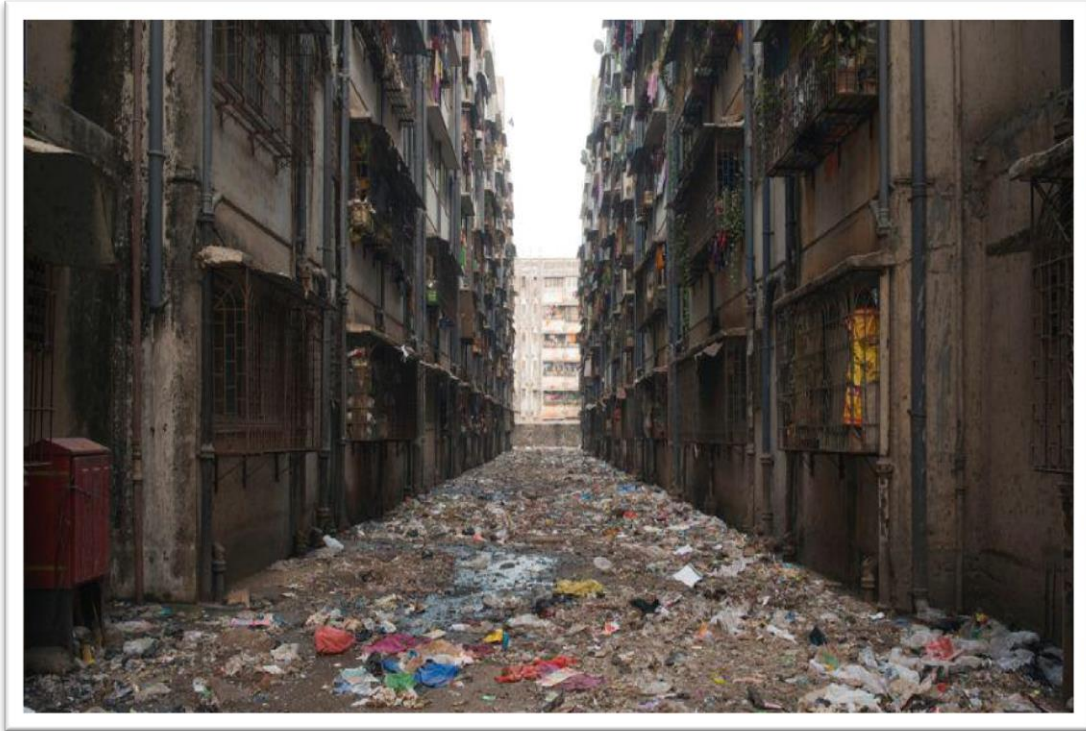


Figure 16 : Evolution de la population mondiale entre 1990 et 2100 (153).



(A)



(B)



(C)

Figure 17 : Image FIGARO - ville de Bombay (155)

Un milliards de personnes vit dans des bidonvilles, selon UNO-Habitat (156).-

(A) : Les habitants jettent les ordures par les fenêtres. Les venelles séparant les immeubles sont jonchées d'immondices, et infestées de rats.

(B) : 500 personnes s'entassent dans un wagon prévu pour 200.

(C) : Distribution de l'eau potable par des camions citernes : La ville surpeuplée aurait besoin de 3600 millions de litres d'eau par jour, mais la municipalité ne peut en fournir que 2900 millions.

1.1.2. Mouvement de population et risque lié au voyage

L'époque moderne connaît des déplacements massifs et rapides des populations soit pour des raisons économiques, suite à des cataclysmes naturels, des guerres ou des conflits soit pour du tourisme et autres manifestations sportives et culturelles. Aussi, les agents infectieux circulent aussi librement que les individus. Le phénomène touche deux types de population. Tout d'abord, les populations de voyageurs, touristes, migrants qui représentent des hôtes immunologiquement naïfs qui se déplacent vers un nouvel agent infectieux. Ainsi, la croissance du tourisme d'aventure, et l'introduction des sportifs dans les forêts sauvages, apparaissent comme les principaux facteurs de risques de leptospirose²² dans les pays développés (157,158). Ensuite, la population locale autochtone, est sujette à un risque de maladies dites d'importation. L'agent pathogène est alors introduit de façon épisodique ou permanente dans une population si les conditions de transmission et d'ancrage le permettent (159,160).

Dans ce contexte, l'avion est devenu le moyen le plus efficace de diffusion des agents infectieux. On estime qu'un milliard de personnes prend l'avion chaque année. Cet espace confiné, propice à la propagation des germes entre les voyageurs, peut aussi, acheminer deux types de vecteurs potentiels, les passagers et les arthropodes qui trouvent habitats dans les aéroports et les zones de fret, et les soutes d'avions. Parmi les arthropodes, les moustiques constituent une menace réelle. Certaines espèces sont particulièrement résistantes aux conditions climatiques extrêmes. Ainsi, un nombre croissant d'espèces de moustiques se sont adaptées à un nouvel environnement sur un autre continent. Une recherche menée à Londres à montrer que les moustiques étaient présents dans 12 des 67 avions en provenance de régions tropicales (161).

²² La leptospirose est la maladie bactérienne zoonotique la plus répandue à travers le monde en raison du grand nombre de mammifères réservoirs. Cette pathologie serait responsable de plus de 1 million de cas sévères avec environ 60 000 décès par an. Elle reste une maladie largement sous-estimée du fait de l'absence de symptômes spécifiques dans la phase primaire de la maladie et d'un manque de sensibilisation au sein de la communauté médicale (157).

1.1.3. L'usage des sols et fragmentation des habitats naturels

1.1.3.1. Biodiversité et effet de dilution

La biodiversité est l'ensemble du tissu vivant sur la planète. Elle réunit la multiplicité des écosystèmes, et les individus des différentes espèces ainsi que toutes les relations et interactions qui existent entre eux. L'effet de la biodiversité peut varier pour chacune des étapes de l'émergence. La disparition d'une ou de plusieurs espèces, ou *a contrario*, la propagation d'une espèce qui peut devenir invasive et prédominante, peut perturber le cycle de transmission des agents infectieux (162). On pourrait considérer qu'un milieu naturel sauvage, qui abrite une faune et une flore complexes et très hétérogènes, permet à un plus grand nombre d'agents infectieux de se développer, avec plus de risque d'exposition aux zoonoses issues de la faune sauvage (163). Or, plus souvent, la biodiversité assure notamment un effet de dilution²³ de l'agent infectieux, dans un ensemble d'espèces hôtes, qui possèdent différents niveaux de compétence par rapport à la transmission infectieuse. Par conséquent, un écosystème riche est réfractaire à l'intrusion et l'installation des agents biologiques. A l'opposé, un milieu insuffisant en biodiversité sera plus permissif à l'invasion : l'agent pathogène s'adapte aux quelques espèces restantes, et sa prédominance s'accroît. Il aura donc plus de possibilité d'infecter l'Homme.

Exemple des maladies à transmission vectorielle. Lorsque un vecteur pique un individu infecté et compétent pour la transmission de l'agent pathogène, le vecteur se trouve à son tour infecté et pourra alors transmettre l'agent infectieux. Or, la capacité de transmettre un agent infectieux varie d'une espèce à une autre. Et la majorité d'entre elles sont une impasse à la transmission. Dans un environnement diversifié, la présence de plusieurs espèces diminue la probabilité de transmission de l'agent pathogène. Mais lorsque la biodiversité est altérée, plusieurs espèces cul-de-sac peuvent disparaître ; les vecteurs piquent dès lors des animaux compétents pour transmettre la maladie (*Figure 18*).

²³ Effet de dilution : L'abondance de vecteurs faiblement compétents, diminue la prévalence de la population des vecteurs actifs.

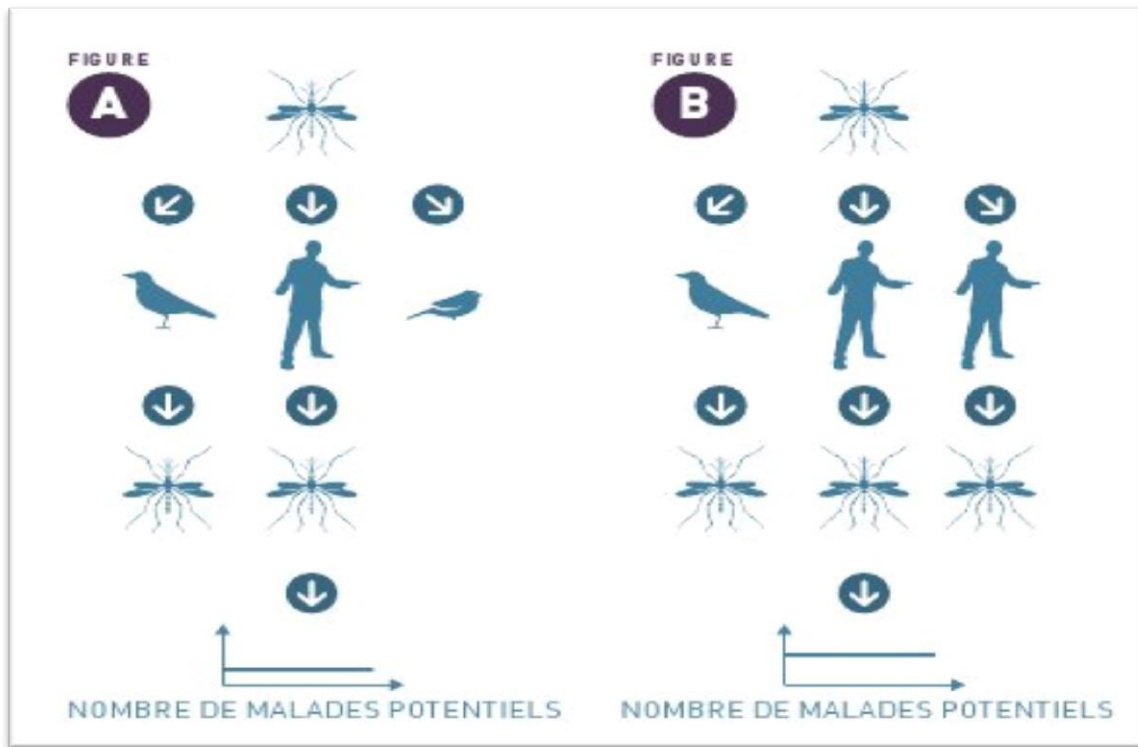


Figure 18 : l'effet dilution (A) Si un moustique peut se nourrir sur une espèce qui ne transmet pas la maladie (l'oiseau à droite), des piqûres sont perdues pour la transmission. **(B)** En revanche, en absence de cette espèce, la probabilité que des espèces capables de transmettre la maladie soient piquées augmente, augmentant ainsi le nombre de moustiques infectés et donc la prévalence de la maladie (164).

1.1.3.2. Perturbation de l'écosystème forestier

Selon la Plateforme intergouvernementale scientifique et politique sur la biodiversité et les services écosystémiques (IPBES), la biodiversité est bouleversée sur tous les continents et dans tous les pays. A l'horizon 2050, près de 40 % des espèces animales et végétales répertoriées sont susceptibles de disparaître, en particulier dans les forêts primaires, qui abritent quatre-vingt pour cent de la biodiversité terrestre (Figure 19)(165). L'exploitation grossière et persistante des forêts et l'urbanisation à proximité des lieux de la vie sauvage, ont appauvri les sols, qui sont dans l'incapacité de se régénérer. Dans cet environnement fragmenté, les relations et interactions biologiques entre les espèces se trouvent perturbées, laissant la place à un écosystème pauvre des points de vue floristique et faunistique ce qui a pour conséquence une grande fragilité et instabilité biologiques (166). L'altération des habitats sauvages favorise des contacts plus fréquents entre individus (réservoir, vecteur, hôte) et agents infectieux auxquels ils

n'avaient jamais été exposés jusqu'alors, l'agent infectieux a ainsi l'opportunité de s'adapter à de nouvelles hôtes et de nouvelles zones géographiques (Les phases de l'émergence) (167). L'ulcère de Buruli est une grave maladie cutanée causée par *Mycobacterium ulcerans* dont l'incidence a augmenté ces 50 dernières années dans plusieurs zones tropicales humides d'Afrique et d'Amérique. Cette augmentation semble étroitement associée aux inondations, ou lorsque les individus sont en contact avec des eaux stagnantes (168). Plusieurs études démontrent l'implication spécifique de punaises d'eau piqueuses des familles Belostomatidae et Naucoridae (ordre des hémiptères) en tant que vecteur de la maladie (169). La déforestation et la création de lacs artificiels, ont permis aux punaises volantes d'eau douce hôtes réservoirs de la bactérie de se développer, et de se propager à distance de leurs foyers d'origine, et ainsi d'accroître la zone de diffusion de la maladie (170).

Le Tableau 4 illustre quelques maladies infectieuses émergentes associées aux perturbations des systèmes forestiers.



(A)



(B)



(C)



(D)

Figure 19 : La déforestation, l'érosion, la salinisation et la pollution dégradent fortement les écosystèmes(165,171).

- (A) Sécheresse historique en Espagne, qui entraîne des incendies meurtriers et la dévastation des récoltes. Ici, le réservoir d'Entrepénas, près de Sacedon.
- (B) Les experts de l'IPBES estiment que 500 000 kilomètres carrés de terres africaines ont déjà été dégradés par la surexploitation des ressources naturelles, l'érosion, la salinisation, la déforestation et la pollution, entraînant une énorme pression sur la biodiversité et les écosystèmes. Cette photo illustre la dégradation des sols dans une forêt kényane.
- (C) fragmentation des forêts altère la dynamique des maladies en influant sur le nombre et la distribution des hôtes et des vecteurs.
- (D) L'expansion dans la forêt, impliquant un contact plus fréquent avec la faune sauvage, expose les hommes à des pathogènes qui leur sont étrangers, ici un village adjacent à la forêt, touché par la fièvre jaune au Kenya.

Agent/maladie	Répartition	Hôtes et/ou réservoirs	Exposition	Mécanismes d'émergence possibles
Virus				
Fièvre jaune	Afrique Amérique du Sud	Primates non humains	Vecteur	-Déforestation et expansion des habitats humains à la lisière des forêts -Chasse -Adaptation des vecteurs.
Dengue	Intertropicale	Primates non humains	Vecteur	-Adaptation du moustique vecteur et du pathogène -Urbanisation et inefficacité des programmes de lutte contre le vecteur
Chikungunya	Afrique Océan Indien Asie du Sud-Est	Primates non humains	Vecteur	Adaptation du pathogène et du vecteur
VIS	Intertropicale	Primates non humains	Directe	-Déforestation et expansion des populations humaines dans la forêt -Chasse et abattage des animaux sauvages des forêts -Adaptation du pathogène
Ebola	Afrique	Primates non humains Chauves-souris	Directe	-Chasse et abattage d'animaux -Exploitation forestière -Foyers en bordure des forêts -Agriculture
Virus de Nipah	Asie du Sud	Chauves-souris Cochons	Directe	-Elevages porcins et production de fruits en bordure de forêt
SRAS	Asie du Sud-Est	-Chauves-souris -Civettes	Directe	-Récolte, commercialisation et mélange de chauves-souris et de mouffettes tachetées -Commerce de viande de brousse pour la consommation humaine
Rage	Mondiale	-Canins -Chauves-souris	Directe	Expansion des populations humaines dans la forêt
Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	Amérique du Nord	Tiques invertébrées	Vecteur	-Expansion des populations humaines dans la forêt -Activités récréatives en forêt

Protistes				
Paludisme	Afrique Asie du Sud- Est Amérique du Sud	Primates non humains	Vecteur	-Déforestation, altération des habitats favorable à la reproduction des moustiques -Expansion des populations humaines dans la forêt, malaria de primates non humains chez l'homme
Leishmaniose	Amérique du Sud	Nombreux mammifères	Vecteur	-Expansion des populations humaines dans la forêt -Altération des habitats, construction d'habitations en bordure des forêts -Déforestation.
Maladie du sommeil	Afrique occidentale et centrale	Humains	Vecteur	-Expansion des populations humaines dans la forêt, -incidence de la maladie associée aux lisières de forêt
Bactéries				
Babésiose	Amérique du Nord Europe	Humains Faune sauvage	Vecteur	Maladie souvent rencontrée chez les tiques dans les zones forestières
Maladie de Lyme	Mondiale	Humains Cerfs Souris	Vecteur	Association possible avec la déforestation et avec la fragmentation des habitats Travailleurs forestiers plus exposés à la maladie
Leptospirose	Mondiale	Rongeurs	Indirecte	Altération et inondation des bassins versants
Helminthe				
<i>Eccinococcus multiocularis</i>	Hémisphère Nord	Renards Rongeurs Petits animaux	Directe	-Déforestation -Augmentation des renards et des rongeurs hôtes -Transmission du pathogène aux chiens -Expansion des populations humaines dans la forêt,

Tableau 4 : Exemples de maladies infectieuses émergentes associées aux perturbations des systèmes forestiers (171).

1.1.3.3. La mondialisation des monocultures et des mono-élevages

L'alimentation mondiale est basée sur seulement quatre types de denrées, le riz, le blé, le maïs et la pomme de terre. Aussi, la demande en protéines animales ne cesse d'augmenter. Afin de répondre aux besoins alimentaires grandissants des populations, les pratiques agricoles traditionnelles, ont laissé la place à une agriculture industrielle, basée sur l'intensification et la standardisation des méthodes d'élevages et d'agricultures, les techniques de défrichage massif, les traitements phytosanitaires agressifs, et la motorisation, sont pratiqués sans tenir compte des propriétés intrinsèques propres à chaque environnement. Ces pratiques ont considérablement affecté la biodiversité des systèmes biologiques autochtones. Il en résulte des maladies qui peuvent toucher aussi bien l'Homme que les animaux ou les plantes. Nous citerons ici l'exemple de la Fièvre Hémorragique d'Argentine (FHA), qui a été reconnue comme maladie nouvelle en 1953. Le virus responsable de la maladie est un Arénavirus, dont l'hôte réservoir est un rat vivant dans les zones sauvages des pampas²⁴. Depuis un siècle, la culture du maïs a engendré la disparition progressive des pampas en raison de l'utilisation massive d'herbicides. Le maïs est une nourriture de choix pour les rats, dont la population s'est multipliée grâce à l'abondance de cette nouvelle source alimentaire. La fièvre Hémorragique devient épidémique, en particulier dans la population des travailleurs agricoles. Les épidémies se sont renforcées, suite à l'utilisation des moissonneuses, qui broyaient les corps des rats et répandaient leurs déjections sous forme d'aérosols respirés par les humains (172).

Dans le domaine animal, l'intensification des méthodes d'élevage a favorisé le développement de maladies, qui autrefois se présentaient à l'état sporadique. Les salmonelloses infectent continuellement les animaux d'élevage ; l'ingestion d'aliments contaminés, principalement les œufs des volailles, peut provoquer chez l'homme des toxi-infections alimentaires fréquentes. L'émergence des salmonelles depuis les années soixante coïncide avec le développement de l'industrie de production de volailles (Figure 20) (173). Cette recrudescence des infections est due à la promiscuité, et à l'utilisation intensive des antibiotiques contre lesquels les agents infectieux finissent par

²⁴ Les pampas : vastes régions géographiques d'Amérique du Sud. Ce sont des milieux naturels sauvages, constitués de plaines fertiles recouvertes d'herbes.

développer des résistance, permettant ainsi l'émergence de souches hautement résistantes (174).



Figure 20 : Elevage en cage des poules pondeuses ; les poules sont entassées à raison de 18 par mètre carré.

1.1.4. Nouveaux animaux de compagnie

Par un effet de mode, les nouveaux animaux de compagnie (NAC)²⁵ connaissent un engouement de plus en plus important dans les sociétés urbaines. Leur nombre est en augmentation constante dans les foyers. La plupart de ces animaux sont d'origine exotique, et peuvent véhiculer des zoonoses plus ou moins rares, à savoir la rage, la variole simienne²⁶, les salmonelles, la leptospirose et les teignes (176). Les enfants en bas âge²⁷, les personnes âgées, ou encore les personnes immunodéprimées, peuvent entrer en contact avec ces animaux et sont particulièrement à risque de développer ces zoonoses. Les tortues, les lézards, les serpents et autres reptiles sont des réservoirs connus de salmonelles. La transmission de la salmonelle par les reptiles a été rapportée dans de nombreux pays, le plus souvent chez les enfants. Une étude réalisée en 2013 par l'InVS a constaté que pour 41 enfants touchés par des salmonelles, un tiers ont été exposés ou en contact direct avec des reptiles domestiques (177).

1.1.5. Habitudes alimentaires et comportements à risque

Avec la mondialisation, la population est amenée à consommer en masse les mêmes aliments, qui voyagent et qui font voyager des agents pathogènes. De plus, on assiste ces dernières années au développement de nouvelles habitudes alimentaires. Les consommateurs portent un intérêt croissant à des produits exotiques, et des aliments frais consommés crus ou légèrement cuits (salée, fumée ou boucanée) qui sont des

²⁵ NAC : Les NAC regroupent une grande variété d'animaux : des oiseaux, des rongeurs, des poissons, des reptiles, des amphibiens, des insectes et araignées, voire des porcs vietnamiens, des fennecs ou des singes.

²⁶ Le monkeypox ou « variole simienne » est une zoonose due à un orthopoxvirus de la famille des Poxviridae. Ce virus a émergé chez l'homme il y a environ 60 ans en Afrique centrale. L'épidémie américaine de 2003 a accru l'intérêt de la communauté scientifique pour le virus du monkeypox, proche du virus de la variole, maladie qui a été déclarée éradiquée par l'OMS en 1977 (175).

²⁷ Particulièrement les enfants moins de 5 ans parce qu'ils sont davantage en contact physique avec les animaux, ont tendance à mettre les doigts dans la bouche, et que leur système immunitaire est moins développé que celui des adultes.

méthodes qui n'apportent pas la chaleur nécessaire pour détruire les germes (toxoplasmes, cysticerques, trichines, Ebola, Marburg, Lassa) (178). La viande de brousse est une viande qui provient des mammifères terrestres, oiseaux, reptiles, et amphibiens chassés en vue d'être consommés (Figure 21) et peuvent transmettre les agents zoonotiques aux individus qui rentre en contact étroit avec le sang et les fluides corporelles lors de la chasse, de la découpe, de la préparation et de la consommation de la viande brousse (Un passage probable de l'animal à l'Homme) (179).



Figure 21 : Un marché de viande de brousse : Potamochères, céphalopes (petites antilopes) et singes en vente sur un marché au Gabon (180).

1.1.6. Les changements climatiques

Les écosystèmes sont impactés par les conditions physico-chimiques de l'environnement. En réalité, les conditions météorologiques d'une région ont un impact sur l'épidémiologie, et la répartition géographique des différentes espèces impliquées dans le cycle de vie des agents infectieux (181). L'évolution du climat, peut influencer la faune et la flore, ainsi que la composition en micro-organismes d'un milieu, cela peut

s'avérer favorable aux vecteurs ou aux animaux servant de réservoir des agents pathogènes, leur permettant d'envahir de nouveaux territoire (182). Ainsi, dans le cas des maladies à transmission vectorielle, le climat peut intervenir à deux niveaux : dans l'abondance et la répartition des espèces vectrices d'une part, et dans le développement de l'agent infectieux chez le vecteur d'autre part. Les vecteurs s'adaptent à des nouvelles conditions climatiques et environnementales, ce qui induit un élargissement des zones favorables à l'expansion géographique de la maladie (Figure 22)(183). La dengue est une des multiples viroses à transmission vectorielle dont l'incidence n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies. L'augmentation de la température ambiante a provoqué la diminution de la période d'incubation extrinsèque²⁸ du moustique tigre, et la pluviométrie accrue a augmenté la densité des vecteurs, et donc les chances de rencontres Hôte-vecteur. Ce contexte a permis au moustique tigre d'élargir son aire de distribution, sa compétence vectorielle²⁹, et *in fine*, la zone de propagation de la dengue (185).

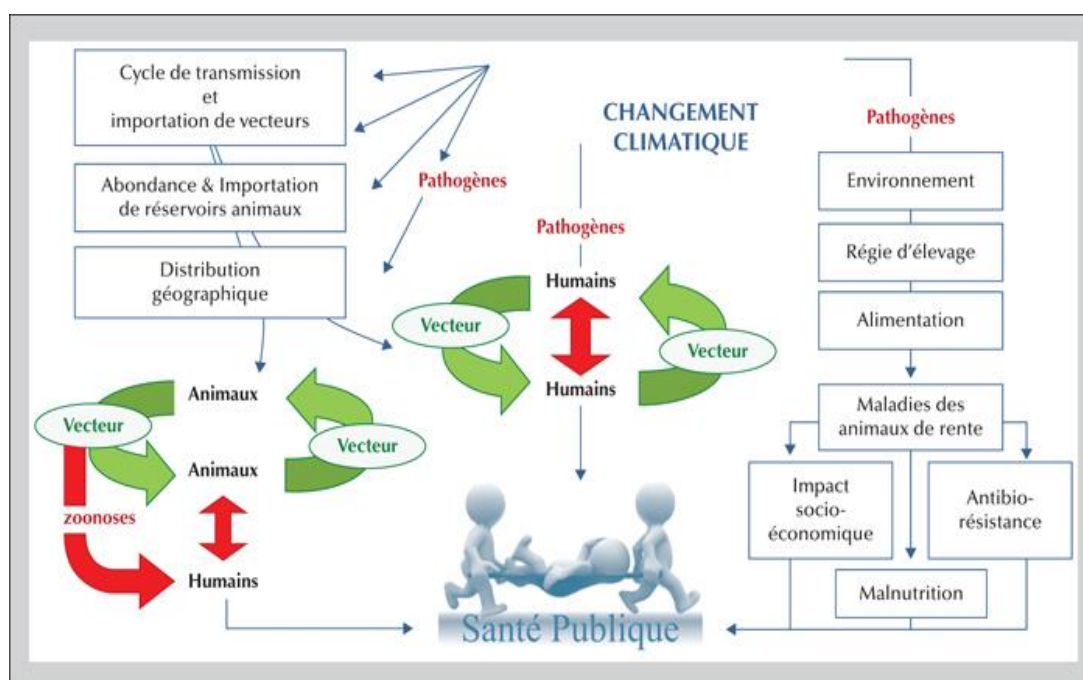


Figure 22 : **Principaux points d'impact des changements climatiques sur les modes de transmission d'agents infectieux** : le changement climatique agit sur l'abondance et la répartition géographique des agents infectieux et des réservoirs animaux (186).

²⁸ La période d'incubation extrinsèque est le laps de temps qui sépare le repas de sang infectant du moment où le vecteur, une fois infecté, devient à son tour infectant. Cette durée dépend de l'espèce, de la souche du parasite, de l'arthropode et de facteurs liés au milieu (température, humidité) (184).

²⁹ La compétence vectorielle : attitude intrinsèque du vecteur à s'infecter sur un hôte vertébré, et à assurer le développement d'un agent pathogène et à transmettre cet agent à un autre hôte (184).

2. Interaction entre les différents facteurs

L'émergence d'une maladie infectieuse est la somme de l'interaction entre différents facteurs qui vont s'additionner pour moduler le contact de l'hôte avec l'agent infectieux, les propriétés et la capacité de propagation de cet agent dans une population, ainsi que la vulnérabilité de l'hôte vis-à-vis de cet agent (187). Les conséquences de l'essor technologique ne sont pas seulement positives pour l'homme et pour son environnement. La biodiversité est bouleversée, la monoculture et le mono-élevage ont rendu les espèces concernées vulnérables, et susceptibles d'héberger et de véhiculer d'avantage de micro-organismes. De même, la concentration et la promiscuité entre individus et animaux favorisent l'extension des agents infectieux, et les changements climatiques favorisent l'extension des aires de répartition des vecteurs ou des réservoirs. Et paradoxalement, l'amélioration des conditions d'hygiène, la vaccination à grande échelle, diminuent les occasions de contact entre l'Homme et les microbes, ce qui à terme, peut augmenter sa fragilité vis-à-vis de ces mêmes agents. D'autre part, et sachant que la majorité des zoonoses est associée à la faune sauvage, l'exploration de terres et d'espèces jusque-là inconnues, et les activités humaines dans des régions précédemment peu ou pas exploitées³⁰ pourraient conduire à la libération de pathogènes et accentuent le risque d'entrer en contact avec de nouveaux agents infectieux souvent d'origine zoonotique contre lesquels l'Homme ne possède pas d'immunité active ou une réponse médicale efficace (Tableau 5) (188).

³⁰ A cause du réchauffement climatique et la fonte des glaces, des opérations de forage de la toundra sont devenues possibles. En 2015 des chercheurs ont découvert de nouveaux virus géants, tel *Mollivirus sibericum* dans le permafrost sibérien (186).

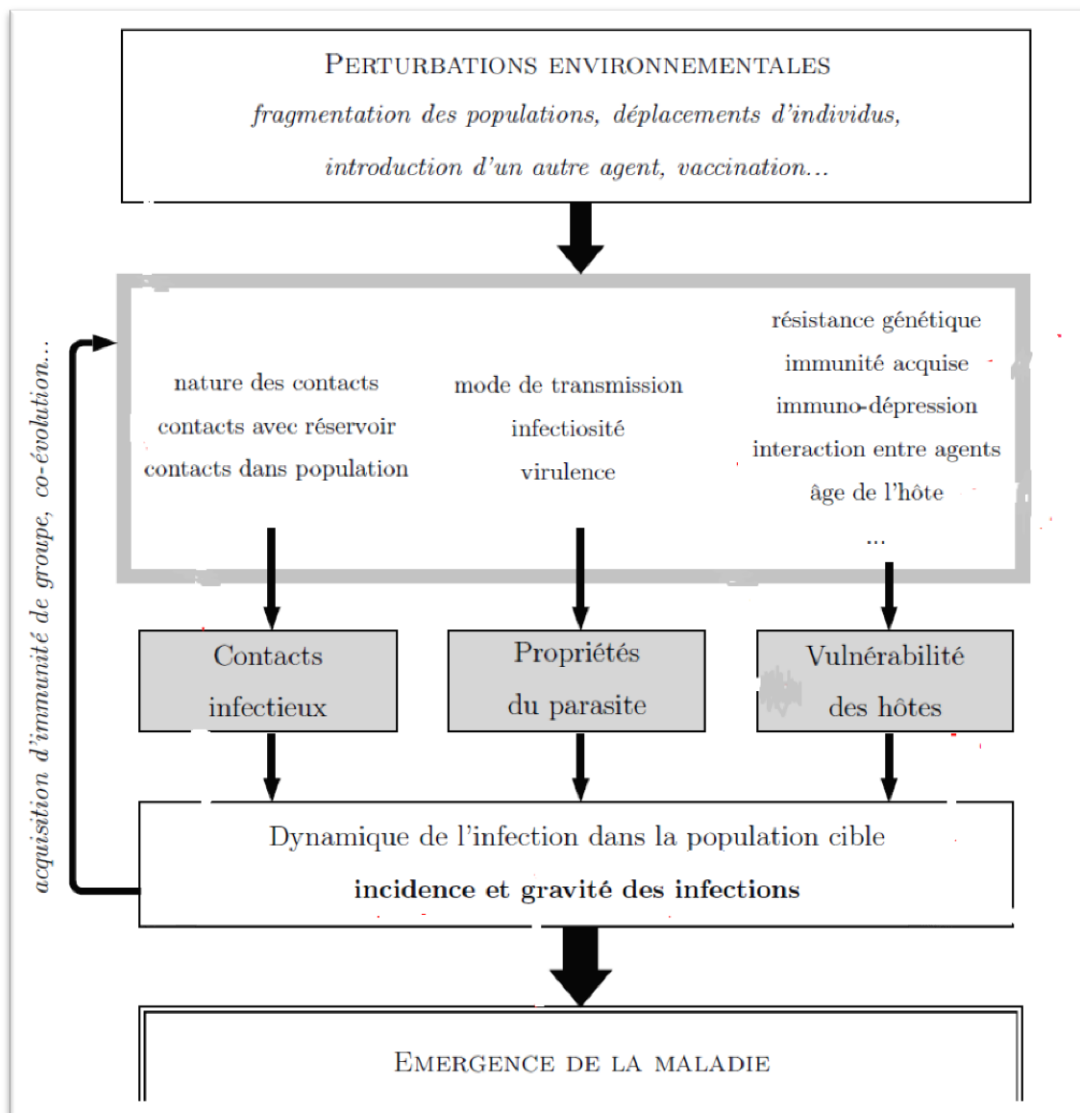


Tableau 5 : Intrication des facteurs de l'émergence (189) : Les facteurs de l'émergence présentés sur fond gris sont modulés par plusieurs aspects (cadre gris) qui modulent le risque d'apparition, l'incidence et la gravité des maladies (flèches noirs).

IV. L'émergence une question de dynamique naturelle des maladies infectieuses, ou de l'évolution de nos moyens d'investigation : virus de l'hépatite E et coronavirus

I. L'hépatite E : Une maladie émergente ?

L'hépatite E est une maladie infectieuse virale, due à un virus de la famille des Hepeviridae qui affecte principalement le foie. Il s'agit communément d'une maladie bénigne, sauf chez certaines catégories sensibles de la population, où elle peut occasionner des complications graves pouvant entraîner le décès (femmes enceintes, affections hépatiques préexistantes, personnes immunodéprimées)(190). D'un point de vue épidémiologique, le virus de l'hépatite E est la cause la plus fréquente d'hépatites aiguës dans le monde, avec quelque vingt millions d'individus affectés chaque année (191). La majorité des cas se manifestent dans les pays à faible niveau d'hygiène, où la maladie sévit sur un mode endémo-épidémique. Par contre, dans les pays industrialisés, la maladie est restée longtemps méconnue et sous-diagnostiquée ; elle était en effet considérée comme une maladie importée des zones à risque. Mais, depuis une dizaine d'années, de plus en plus de cas autochtones sont signalés chez des individus qui n'ont pas voyagé dans des zones à risque élevé de contracter l'hépatite E (192). Et malgré cette prise de conscience, l'incidence réelle de l'hépatite E reste sous-évaluée car la plupart des cas d'infection restent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques.

A la différence des autres virus responsables d'hépatites (A, B, C et Delta) qui sont exclusivement inféodés à l'Homme, le virus de l'hépatite E a la capacité d'infecter plusieurs espèces animales (193). L'Homme se trouve ainsi infecté par voie entérique dans les zones d'endémies (Afrique, Asie, Amérique Centrale), et via une transmission

zoonotique qui reste sporadique et autochtone en régions non endémiques (États-Unis, Europe et Japon) (194).

Plus de trente ans après l'identification du virus de l'Hépatite E, la recherche prend de l'ampleur, et on commence à considérer l'incidence réelle de cette maladie, au point de considérer l'hépatite E comme émergente dans de nombreux pays développés.

1. Propriétés du VHE

1.1. Histoire du virus

L'existence d'un agent viral différent du virus de l'hépatite A et responsable d'hépatite à transmission entérique, a été envisagée la première fois lors d'une épidémie de jaunisse qui a touché le Cachemire en 1978, une région de l'Inde pauvre et dépourvue d'infrastructures sanitaires et de systèmes de soins de base. La maladie s'est déclarée lors d'inondation qui ont débordées sur les réserves en eaux potables (195). Outre l'absence de marqueurs sérologiques des hépatites A et B, la maladie due au VHE a de multiples caractéristiques qui lui sont propres dont la récurrence des épidémies d'origine hydrique à grande échelle dans les mêmes régions géographiques. L'infection touche le jeune adulte et les adolescents (15-35 ans) et épargne les enfants. Le taux de létalité parmi les femmes enceintes avoisine les 20%. Aussi une même personne peut s'infecter par le VHE plusieurs fois dans sa vie à cause de la perte des anticorps IgG anti-VHE dans le temps (196).

En 1983, des particules virales sont visualisées au microscope électronique, dans un extrait de selles recueillies lors d'une épidémie d'hépatite non A- non B, et à transmission entérale (197). Le génome du virus fut séquencé en 1990 à partir de la bile de primates infectés expérimentalement : l'agent infectieux en cause a été nommé virus de l'Hépatite E (198). Par la suite, la recherche sur le VHE est restée modérée à cause de l'absence de modèles cellulaires efficaces, mais aussi probablement parce que la maladie touchait principalement les pays en voie de développement (199). La découverte du premier cas local d'origine porcine aux USA en 1997 a suscité la question du risque de transmission autochtone et zoonotique de la maladie (200). A présent, distribution cosmopolite de la maladie est reconnue, mais avec deux profils épidémiologiques bien

distincts qui correspondent à des modes de transmission et des formes cliniques différents selon le génotype viral et la zone géographique concernée.

1.2. Les caractéristiques générales du virus de l'Hépatite E

Le virion du VHE est constitué d'une particule non enveloppée, de forme sphérique et de symétrie icosaédrique (Tableau 6- Figure 23). Le virus est assez stable dans des milieux modérément acides et alcalins. L'ébullition pendant cinq minutes et le chlore neutralisent le virus. Aussi, le virus résiste à l'acidité gastrique et aux sels biliaires, ce qui explique sa présence dans le milieu intestinal. Dans l'environnement, il conserve son pouvoir infectieux (201).

Nom	Virus de l'hépatite E (VHE)
Famille	<i>Hepeviridae</i>
Genre	Hepevirus
Diamètre	27-34 nm
Capside	Icosaédrique
Enveloppe	Absente
Génome	ARN positif, simple brin, linéaire
Taille du génome	Environ 7 200 nucléotides
Nombre de cadres de lecture ouverts	3
Nombre de génotypes	4 majeurs
Nombre de sérotypes	1
Site de répllication	Cytoplasme des hépatocytes

Tableau 6 : Caractéristiques du virus de l'hépatite E.

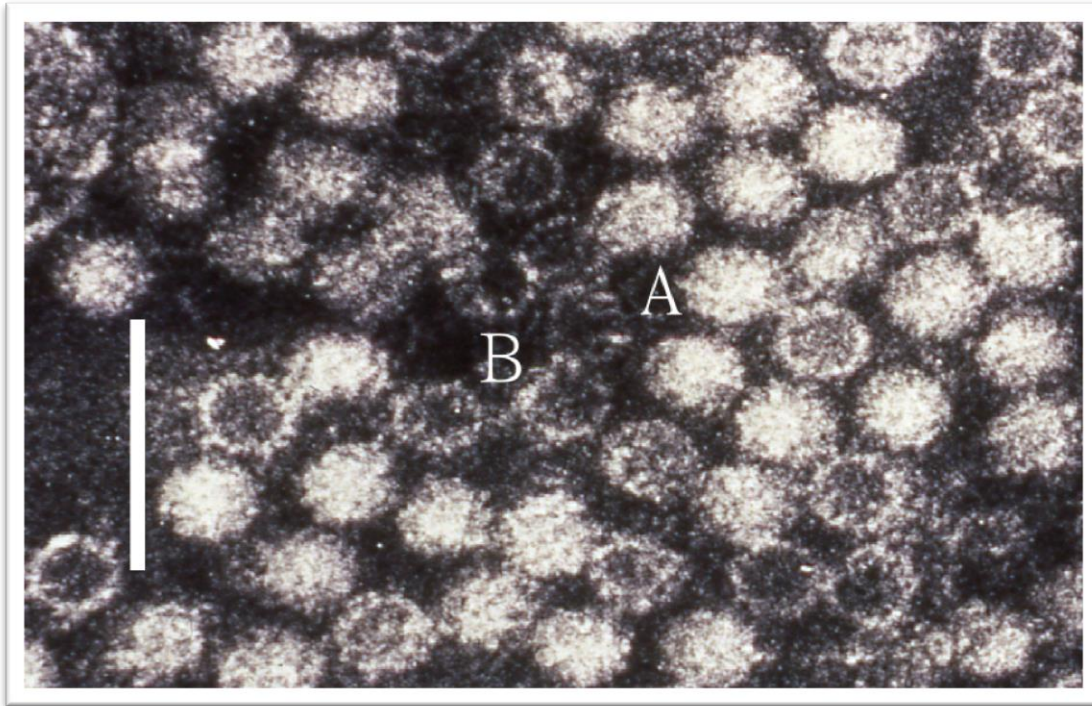


Figure 23. Micrographie électronique à contraste négatif du virus de l'hépatite E. (A) particule virale et (B) capside vide. La barre représente 100nm (photo de M. Purdy)(202).

1.3. Taxonomie et diversité génétique du virus

La classification du VHE a suscité de nombreuses modifications et discussions au sein de la communauté scientifique au gré de l'identification de nouveaux virus semblables aux virus de l'hépatite E dans différentes espèces animales (203,204). En 2005, le comité international de taxonomie virale (ICTV) propose la création de la famille des *Hepeviridae*, dont le VHE est à ce jour le seul représentant, en se basant sur les caractères phylogénétiques et les hôtes du virus. Depuis 2015, cette famille est divisée en deux genres (205) : les *Orthohepevirus* et les *Chiropteranhepevirus*. Les membres du genre *Orthohepevirus* incluent la plupart des souches provenant des mammifères dont l'Homme, des porcs domestiques et sauvages, cerfs, moutons, lapins, chameaux, rats, furets, musaraignes, chauves-souris, et oiseaux. Le genre *Chiropteranhepevirus* comprend une seule espèce à l'heure actuelle, le virus de la truite fardée *Oncorhynchus clarkii* (206).

Le genre *Orthohepevirus* est divisé en quatre génotypes. Les génotypes 1 et 2 contaminent exclusivement l'Homme ; leur transmission est liée au péril fécal et ils sont retrouvés dans les zones endémiques. Les génotypes 3 et 4 sont zoonotiques, et peuvent infecter à la fois l'Homme et d'autres espèces animales, et ils sont responsables des infections sporadiques et autochtones (Figure 24).

Comme tout virus à ARN, le VHE présente un taux élevé de mutation, et une diversité génétique considérable. Le risque de recombinaisons est donc réel (207,208). Aussi, la découverte future de nouveaux génotypes du VHE semble probable.

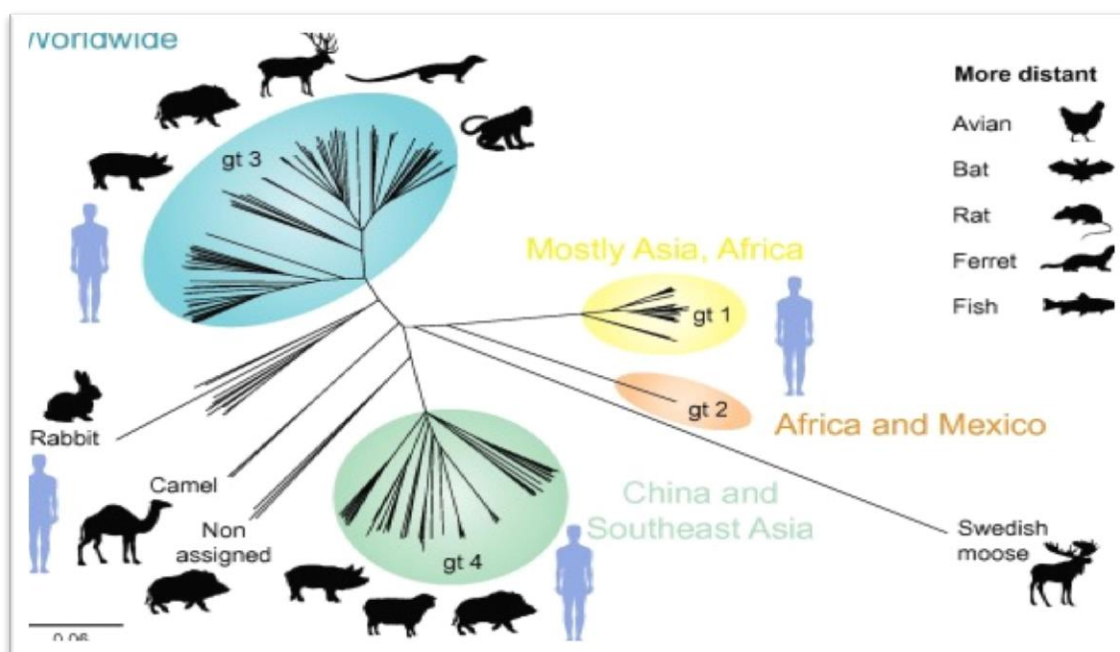


Figure 24 : Relation phylogénétique entre les Hepeviruses et leurs Hôtes. Les génotypes 1 et 2 (gt 1 et 2) contaminent exclusivement l'Homme dans les régions du monde où les conditions d'hygiène sont précaires. Les génotypes 3 et 4 (gt 3 et 4) sont portés par un vaste éventail d'espèces animales. Le génotype 3 est présent sur tous les continents alors que le génotypes 4 touche une partie de l'Asie (209).

2. Epidémiologie du VHE

L'hépatite E constitue la première cause d'hépatite aiguë dans le monde. Et plus d'un tiers de la population mondiale a été touchée par le virus. L'infection par le virus de l'hépatite E, est une maladie liée principalement au péril fécal. Ce mode de transmission est historiquement le mode principal, mais depuis quelques années, d'autres modes de transmission ont pu être mis en lumière suivant la zone géographique et le géotype viral concerné (Figure 25).

2.1. Mode de transmission du virus de l'hépatite E

2.1.1. Transmission orale-fécale

Dans les pays en développement, les géotypes 1 et 2 strictement humains, circulent dans l'eau contaminée par les eaux usées qui collectent les excréments fécaux des sujets infectés. La plupart des foyers infectieux ont pour origine une source commune d'eau contaminée. L'OMS a estimé qu'en 2017 ; 2.1 milliards de personnes n'avaient pas accès aux réseaux d'eau potable, soit 30 % de la population mondiale (210). L'eau est contaminée par le déversement et le traitement inadéquats des eaux usées, et l'utilisation d'eaux de rivière et de source non traitées. Les épidémies occasionnées par l'eau affectent principalement les jeunes adultes âgés de 15 à 35 ans. Elles s'accompagnent d'une mortalité assez importante. Aussi, les infections asymptomatiques sont deux à quatre fois plus importantes que les cas symptomatiques dans les flambées d'origine hydrique (190).

La possibilité d'une transmission entre individus du VHE est difficile à étudier, car la période d'incubation après l'exposition au virus est longue, et la plupart des individus restent asymptomatiques, mais peuvent transmettre le virus dans leur environnement. En outre, bien qu'une mauvaise hygiène des mains et de l'environnement domestique, offre des possibilités répétées de contaminations croisées de l'eau, des ustensiles de cuisine et des aliments par le VHE, la possibilité d'une transmission de personne à

personne du virus reste discutée. Mais certaines épidémies d'hépatites E, qui n'ont pas de source commune d'infections identifiable, sont probablement causées par la transmission de personne à personne (211).

2.1.2. VHE associé à la transfusion sanguine

Grace aux mesures prises ces dernières décennies, pour éviter les infections post-transfusionnelles, on peut considérer que le risque lié aux agents infectieux connus est contrôlé. Toutefois, certains agents infectieux peuvent échapper à ce contrôle. Le virus de l'hépatite E a une capacité confirmée d'être transmis par le sang (212). En effet, plusieurs cas d'infections par le VHE, associés à des transfusions sanguines, ont été documentés. Dans une étude réalisée en 2014 au Royaume-Uni, 18 des 42 patients transfusés à partir de donneurs positifs au VHE avaient contracté l'infection par le VHE-3 (213). De plus, le taux de patients asymptomatiques dans le monde est élevé et la recherche du VHE dans le sang n'est pas systématique, ce qui augmente vraisemblablement le risque de transmission par don de sang, même dans les pays développés (214).

2.1.3. Transfusion materno-fœtal

L'infection à VHE peut s'avérer extrêmement grave chez la femme enceinte, la mortalité est de 15 à 25 % si l'infection survient durant le troisième trimestre (215). Aussi, le VHE peut se répliquer au niveau du placenta et se transmettre au fœtus (216). La mortalité maternelle et fœtale est alors assez élevée, surtout par hépatite fulminante et insuffisance hépatique (217).

2.1.4. La transmission zoonotique

Le VHE a été longtemps considéré comme un virus strictement humain. Mais suite à la découverte des souches animales génétiquement apparentées aux virus humains, associés à des cas d'hépatite E autochtones, chez des patients qui n'ont pas séjourné en zone d'endémie, la notion d'hépatite E d'origine zoonotique a été admise (218). En effet,

dans les pays à haut niveau de vie, le virus ne pouvait pas être transmis par voie féco-orale.

2.1.4.1. Animaux réservoirs

En 1997, le premier génotype d'origine porcine du VHE a été identifié ; il partage 80% d'identité génétique avec le génotype humain. Le potentiel zoonotique du virus est dès lors mis en évidence (219). Seuls les génotypes 3 et 4 sont zoonotiques. Et dans l'état actuel des connaissances, les porcs domestiques, les sangliers sont les deux espèces animales directement liées à une transmission zoonotique du virus (220). Les suidés représentent le réservoir animal le plus important du virus. Et dans les élevages porcins, on a constaté que le virus se multiplie activement chez le porc, et de grandes quantités de virions sont excrétées par voie fécale. Ainsi, un pool constant et persistant du virus est maintenu dans l'environnement des élevages. Dans le milieu sauvage, le sanglier permet la transmission du virus à l'élevage porcine et aux chasseurs.

Toutefois, la liste d'animaux réservoirs potentiels du virus est loin d'être exhaustive, et leur potentiel zoonotique demande à être établi. Le VHE d'origine aviaire partage environ 50% d'identité génétique avec les souches humaines et porcines. Le lapin est identifié depuis 2009 comme le deuxième plus grand réservoir du VHE. Les souches virales isolées des lapins partagent 98% d'identité génétique avec les souches virales issues de primates non-humains. Le cerf peut également servir de réservoir, surtout dans les zones à forte densité de sangliers, où les deux populations cohabitent (221). Le virus a été identifié récemment chez les mangoustes, les chameaux et les dromadaires, les chèvres, les moutons et les buffles (222). La plupart des virus identifiés révèlent l'hétérogénéité du virus, et reste à déterminer pour la plupart d'entre eux la répartition géographique, gamme d'hôtes, le potentiel zoonotique de ces virus, ainsi que le risque de transmission à l'homme (223).

1.1.1.1. Mode de transmission zoonotique de l'hépatite E

i. Contamination par l'alimentation

La transmission du VHE par des aliments est maintenant confirmée par plusieurs cas de transmission directe du virus (224). En effet, les séquences génomiques présentes chez les animaux et les individus contaminés sont hautement homologues (225). Les particules du virus sont présentes dans la viande et les abats bruts, ou insuffisamment cuits des animaux contaminés (226). L'aliment à l'origine de la contamination diffère selon les habitudes alimentaires locales. Au Japon, la consommation des viandes de sanglier et chevreuil sauvage sont les sources les plus documentées de l'infection. Au Etats-Unis, le virus est présent dans les foies de porc vendus dans les épiceries et reste infectieux. En France, le virus a été isolé dans 30% des produits fabriqués à base de foie cru de porc (figatelli³¹, foie salé séché, saucisse sèche de foie, quenelle et pâte à quenelle) (227,228).

ii. Contact direct avec le réservoir ou l'environnement

La contamination de l'environnement par les souches zoonotiques du virus, pourrait jouer un rôle dans la transmission alimentaire de l'hépatite E. L'ARN viral est retrouvé dans les écoulements issus d'installations d'élevage, le fumier, dans les eaux d'égout et les déjections animales ; voire même dans les salades, les framboisiers et les coquillages recueillies à proximité des élevages porcins. Les professionnels et personnes qui sont en contact direct avec un animal contaminé (par exemple, les vétérinaires, les chasseurs, les éleveurs et les agents d'abattage) sont très souvent diagnostiqués séropositifs au VHE (205).

³¹ Figatelli : ou figatelle corse, est une saucisse fumée à base de foie de porc.

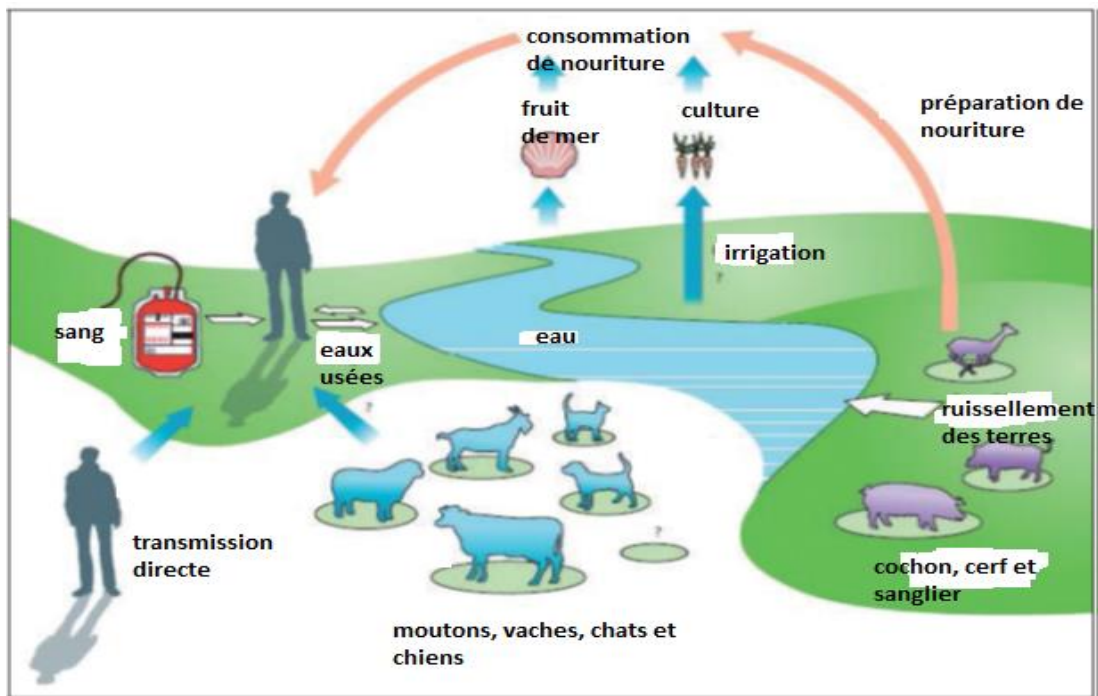


Figure 25: Sources et modes de transmission des virus de l'hépatite E (190).

2.2. Spectre de la maladie

Les études de séroprévalence de l'hépatite E, corroborent l'existence de deux aires épidémiologiques, qui correspondent à des géotypes et à des statuts socio-économiques bien distincts (Figure 26).

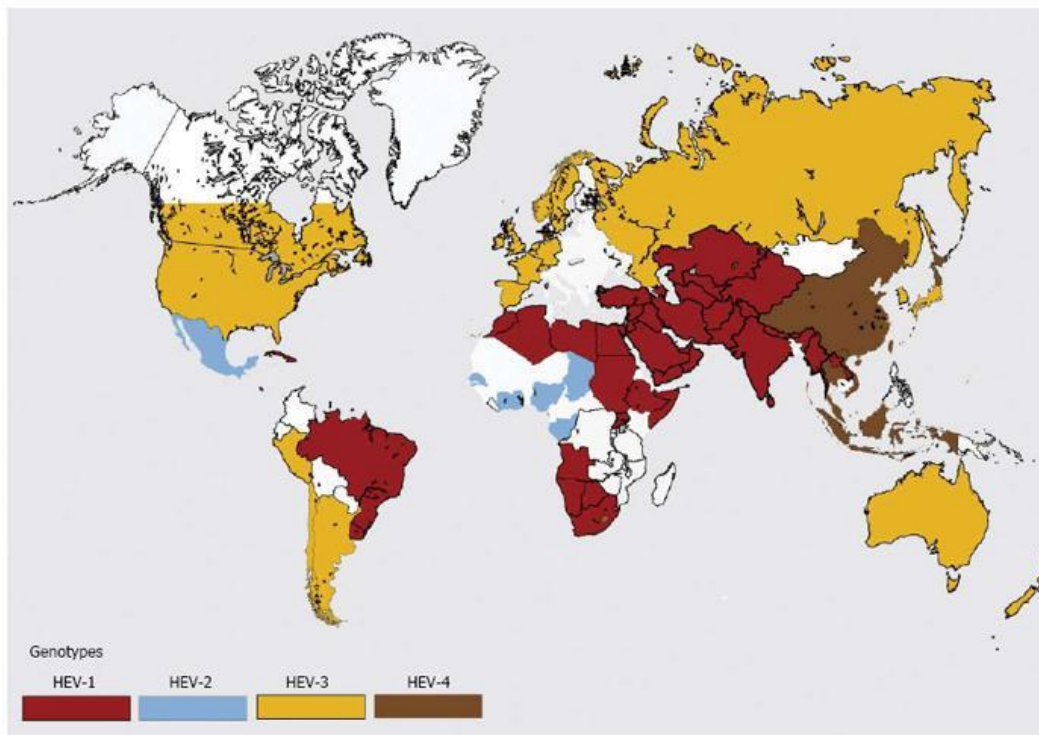
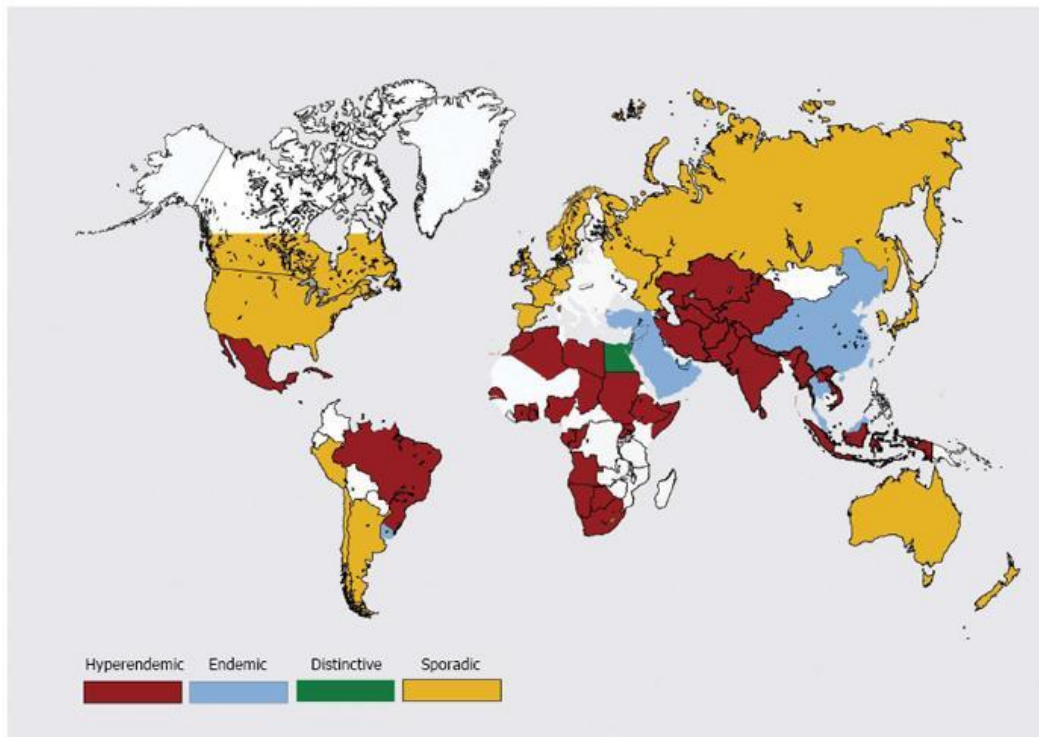


Figure 26 : Répartition géographique des Hepevirus : Les génotypes 1 et 2 strictement humains, sont épidémiques des régions en voie de développement. Les génotypes 3 et 4 zoonotiques touchent les pays développés (195).

2.2.1. Les zones endémiques et hyper-endémiques

L'Hépatite E est considérée comme hyper-endémique, dans les zones où la prévalence dépasse 25% (229). Le génotype dominant dans ces régions est le VHE-1, et secondairement le VHE-2. L'infection est principalement d'origine hydrique et se transmet entre humains lorsque les sources d'approvisionnement en eau potable sont défectueuses. Cette situation est vraie pour plusieurs régions et pays en voie de développement situés en Asie du Sud (Inde, Bangladesh, Bhoutan, Népal, Pakistan et Sri Lanka). En Asie du Sud-Est (Birmanie, Cambodge, Indonésie, Thaïlande, Vietnam et Laos), en Asie centrale (Kazakhstan, Tadjikistan et Ouzbékistan), mais également en Afrique de l'Ouest (Algérie, Maroc, Soudan et Tunisie), l'Afrique de l'Est (Kenya, Ouganda et Burundi), l'Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire, Libéria, Nigéria et Mali) et certains pays d'Amérique du Nord et le Moyen-Orient (190).

2.2.2. Zones à transmission sporadique

La découverte de cas autochtones d'hépatite E acquise localement dans les pays développés, sans notion de voyage dans des zones à risques a sensiblement amendé nos connaissances sur l'épidémiologie de l'hépatite E. En effet, les infections autochtones par le VHE ont été décelées dans tous les pays développés qui possèdent les outils de diagnostic de la maladie. Le génotype VHE-3 est identifié en Amérique, en Europe, en Asie, en Océanie et plus récemment en Afrique. Le génotype 4 est plutôt concentré pour le moment en Asie du Sud-Est (230). Dans les pays industrialisés l'hépatite E est principalement une infection qui touche des individus de sexe masculin de plus de 50 ans. Les facteurs de risques sont : le contact régulier avec des animaux (les travailleurs de la filière porcine), la consommation des abats ou de la viande de porc et de gibier (sanglier ou cerfs) crus ou insuffisamment cuits, et l'utilisation des eaux non contrôlées pour la consommation et l'arrosage dans des régions proches des élevages porcins. Dans les pays qui disposent de systèmes de surveillance efficace le nombre de cas confirmés augmente chaque année depuis 2005 (231). Dans ces pays l'accroissement du nombre de cas de VHE est majoritairement lié à la prise de conscience accrue par les médecins

du VHE en tant qu'infection contractée localement et la disponibilité des tests diagnostiques sérologiques et moléculaires efficaces, ce qui a permis l'augmentation des prescriptions et du nombre de personnes testées (232). En Europe nombre de cas acquis localement a été multiplié par cinq entre 2011 et 2015 (231). Le nombre de cas autochtones diagnostiqués en France était de 2292 en 2016 contre 9 en 2002 date de la création du CNR (Tableau 7, Figure 27) (192). En Allemagne, au Royaume-Uni, les cas d'hépatite E sont diagnostiqués chez 5 à 15% des patients atteints d'hépatite aiguë. Et les tests effectués chez les donneurs de sang, montrent une prévalence pouvant atteindre 52% dans certaines régions (233,234). Toutefois, on estime que la plupart des cas d'hépatites à VHE ne sont pas diagnostiqués et le nombre de cas autochtones recensés reste probablement sous-estimé dans plusieurs pays. Au niveau de l'Europe le nombre d'infections humaines provoquées par le VHE est actuellement indéterminé, et selon le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) la disponibilité et l'utilisation des tests de confirmation de VHE varient fortement, et seule la moitié des États membres de l'union européenne dispose de système de surveillance et de protocoles de test bien établis du VHE (231). En outre, l'hépatite E autochtone est diagnostiquée à tort comme une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, cela est dû à l'absence d'attention de la part des cliniciens. En effet, la plupart des infections à VHE surviennent chez les personnes âgées. Ces patients sont poly-médicamentés et souffrent pour beaucoup d'entre eux de maladies du foie préexistantes et d'insuffisance hépatique (195).

Années	NB de patients	NB de cas certains ou probables			% de cas positifs parmi les échantillons
		Total Autochtones		Importés	
2002	209	13	4	9	6.2
2003	155	14	11	3	9.0
2004	233	20	4	16	8.5
2005	327	39	19	20	11.9
2006	583	38	14	24	6.5
2007	1012	107	10	97	10.5
2008	1700	180	21	159	10.5
2009	2150	206	23	183	9.6
2010	2549	233	16	216	9.1
2011	3429	266	19	249	7.6
2012	17566	801	9	801	4.6

2013	35416	1851	3	1848	4.9
2014	44382	1825	12	1813	4.1
2015	66000	2122	4	2118	3.5
2016	76000	2302	10	2292	3
2017	80000	2245	26	2219	2.8

Tableau 7 : Evolution du nombre de cas d'hépatite E diagnostiqué en France depuis 2002 selon le Centre National de Référence des hépatites entéro-transmissibles (CNR) (235).

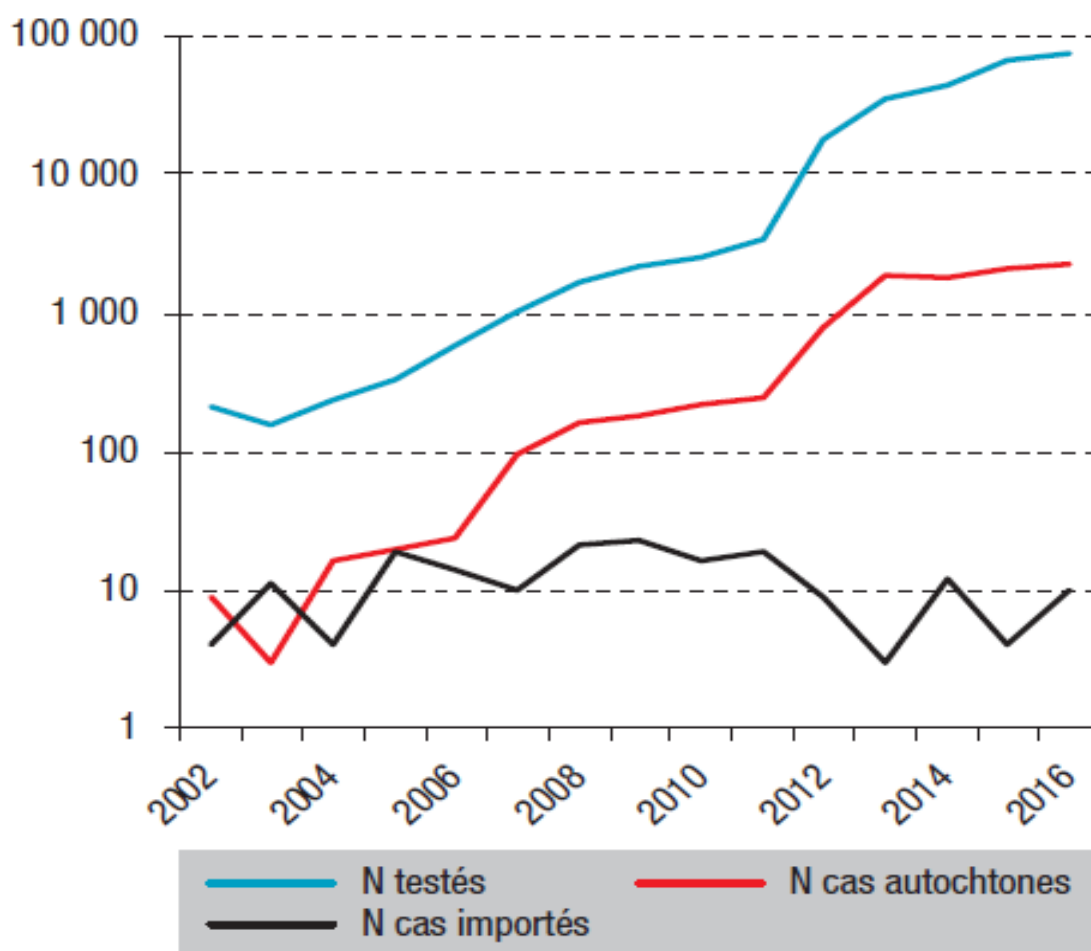


Figure 27 : Evolution du nombre de personnes testées et du nombre de cas d'hépatites E diagnostiqués par ans en France, 2002-2016 (235).

3. L'Hépatite E : une nouvelle infection émergente ou une maladie ancienne ?

L'hépatite E est un problème sanitaire mondial, toutefois cette maladie est toujours méconnue. Très longtemps, on considérait que l'hépatite E était une maladie propre aux pays à faible niveau d'hygiène, souffrant de pénurie en eau potable, et avec des réseaux d'égouts et d'assainissement défectueux. Le VHE fait d'ailleurs encore régulièrement parler de lui dans ces régions. Dans les pays industrialisés, la maladie existe de manière autochtone sporadique, et face à l'augmentation du nombre de cas isolés, il est légitime de s'interroger sur l'attribut émergent ou non de l'hépatite E.

En se référant aux définitions précédemment données des maladies émergentes, il convient d'étudier le potentiel de réussite émergentielle du virus (La réussite émergentielle). Ceci revient à examiner sa capacité à diffuser, et à atteindre différentes régions géographiques. Il faut également vérifier avant de qualifier l'hépatite E de maladie émergente, si l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués n'est pas le fruit de l'amélioration de la spécificité et de la sensibilité des outils de diagnostic, ou d'une surveillance épidémiologique plus appuyée et plus efficace, associée à une meilleure communication auprès des professionnelles de santé au risque lié à l'hépatite E autochtone.

Dans la littérature scientifique, l'hépatite E est fréquemment qualifiée de maladie zoonotique émergente (236). Pour affirmer cela, les auteurs se basent sur la découverte relativement récente de la maladie, et l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués, notamment dans les pays industrialisés (237).

Dans son entité autochtone, qui évolue dans les pays industrialisés, la maladie était au début considérée comme marginale, et liée au voyage dans des zones à risques. La description des premiers cas autochtones date de 1997. Et jusqu'à récemment, les connaissances sur l'épidémiologie dans les pays industrialisés étaient limitées et le nombre de cas diagnostiqués faible. Par la suite, la mise sur le marché de tests diagnostiques plus sensibles et spécifiques, combinée à une prise de conscience de la

part des professionnels de santé, avec une proposition de dépistage systématique du VHE (238), ont entraîné l'augmentation du nombre de personnes testées, et aussi du nombre de tests positifs (239). Rapidement, le nombre de cas autochtones dépasse le nombre de cas importés (235).

Pour résumer, nous pouvons dire que, grâce à l'avancée des recherches scientifiques, l'hépatite E est maintenant reconnue comme une infection zoonotique autochtone répandue. Les facteurs de risques sont le contact régulier avec des animaux (les travailleurs de la filière porcine), la consommation des abats ou de la viande de porc et de gibier (sanglier ou cerfs) crus ou insuffisamment cuits, et l'utilisation des eaux non contrôlées pour la consommation et l'arrosage dans des régions proches des élevages porcins. Bien que les connaissances sur cette infection aient progressé, certaines sources et modes de contamination sont encore en cours d'identification, tel le cas rapporté par la littérature d'une contamination probable fécale-orale directe chez un patient qui venait d'adopter un cochon vietnamien (240). Un autre cas d'hépatite E aigüe a été documenté chez un chirurgien qui manipulait des porcs lors d'exercices chirurgicaux, le patient a pu être contaminé à partir des porcs par voie parentérale peropératoire (241). Mais nous manquons de données antérieures bien identifiées, qui pourraient permettre le recul nécessaire pour pouvoir qualifier la maladie d'émergente (242). Ainsi, l'état actuel des connaissances ne permet pas de valider l'hypothèse de la circulation insidieuse et silencieuse du VHE dans la population humaine depuis de nombreuses années voire décennies.

II. Coronavirus et le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère : Première épidémie du XXI^e siècle

Le 12 Mars 2003, l'OMS lance une alerte sanitaire mondiale sans précédent, qui concerne une épidémie de pneumopathies atypiques sévissant en Asie depuis 2002 (243). Très rapidement, l'origine virale de la maladie est mise en évidence. Il s'agit d'un nouveau coronavirus responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ou SRAS (244). Les coronavirus infectent l'Homme et de nombreuses espèces d'animaux. Les premiers coronavirus humains ont été identifiés dans les années 1960 (245). Longtemps, cette famille de virus a été considérée comme un des agents du rhume banal, et n'a pas suscité l'intérêt de la communauté médicale car les pathologies associées étaient considérées comme modérées et minimales. La plupart des données sur les coronavirus avant le SRAS concernaient le domaine vétérinaire, où ces virus sont à l'origine d'infections graves qui touchent les élevages de porcs et de volailles. Depuis 2003 cette épidémie a mis en évidence la capacité des coronavirus à franchir la barrière d'espèce et de causer de nouvelles maladies chez l'Homme. L'émergence de ce nouveau coronavirus SRAS-CoV a été associée à des pathologies respiratoires plus sévères. Son mode de circulation est atypique dans la mesure où il s'est propagé de manière pandémique dans les cinq continents et a mis à mal les systèmes de santé publique au niveau international. Les répercussions de cette pandémie ont été économiques, sociales et politiques.

Le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, est la première maladie grave hautement transmissible qui a émergé au XXI^e siècle. Il a sévi sous forme épidémique entre novembre 2002 et juillet 2003. Il a causé le décès de 800 individus parmi les 8000 infectés dans les 33 pays, soit un taux de mortalité de près de 10 % (246).

1. Caractéristiques générales des coronavirus

Après l'épidémie de SRAS, un nombre sans précédent de nouveaux coronavirus a été identifié, cela a conduit le comité international de taxonomie des virus à actualiser la classification des coronavirus. Le genre coronavirus appartient à la sous-famille des *Coronavirinae* dans la famille des *Coronaviridae* (ordre des *Nidovirales*). La taxonomie actuelle divise les *Coronavirinae* en quatre genres nommés *Alpha*, *Beta*, *Gamma* et *Delta-coronavirus*. Le SRAS-CoV est un *Beta-coronavirus* (Figure 28). L'identification d'un spectre large d'animaux réservoirs des coronavirus a mis en évidence la diversité génétique très importante et le potentiel évolutif de ce groupe de virus. La pathogénicité des coronavirus est bien connue en médecine vétérinaire chez de nombreuses espèces mammifères et aviaires (245,247)

D'un point de vue structural, les coronavirus sont des virus enveloppés pléomorphes³², ils doivent leur nom à leur apparence en microscopie électronique en couronne. Leur taille varie de 80 à 200 nanomètres. Les coronavirus possèdent un ARN positif simple brin non segmenté. Les génomes des coronavirus ont une taille d'environ 30 kilobases (kb), ce sont les plus grands génomes viraux connus à ce jour (27.8 kb dans le cas du SRAS-CoV) (248).

³² Pléomorphe : Microorganisme qui possède la propriété de changer de forme sous certaines influences.

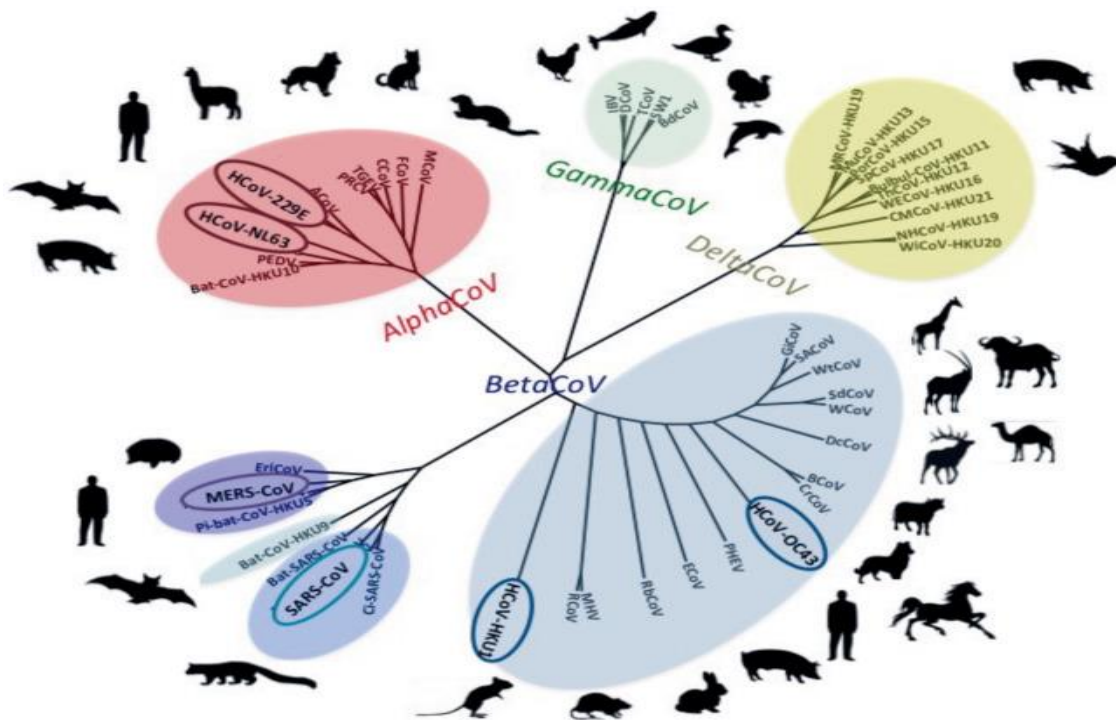


Figure 28 : Arbre phylogénétique des Coronavirus : Les différentes espèces hôtes y sont figurées : on peut constater un large spectre d'hôte et une importante diversité génétique (245)

2. Mode de transmission

Le SRAS-CoV se transmet de façon directe par les gouttelettes respiratoires dispersées par la toux d'une personne infectée et symptomatique. Les personnes les plus infectées étaient principalement celles qui avaient eu un contact rapproché avec un malade. Le SRAS-COV est modérément contagieux et perd son pouvoir infectieux au contact des désinfectants communément utilisés. Le nombre de cas secondaires à partir d'un cas index reste modéré (249). Cependant, on a constaté que certains patients pouvaient transmettre la maladie à plusieurs dizaines de cas secondaires. Ces patients, appelés « super transmetteurs » ont joué un rôle important dans la diffusion mondiale de la maladie (245). Dans les hôpitaux, des actes médicaux tels la nébulisation et l'intubation augmentent le risque de transmission nosocomiale (250).

2.1. Un passage probable de l'animal à l'Homme

Le SRAS a permis d'étudier les circonstances et les conditions permettant l'émergence d'un nouvel agent infectieux à partir d'un réservoir animal sauvage. Le scénario probable s'est construit en plusieurs étapes, qui ont permis *in fine* au SRAS-CoV de passer de l'animal à l'Homme et de s'adapter à ce dernier (Figure 29 :

1. Dans un premier temps, une petite chauve-souris insectivore du genre *Rhinolophus* (réservoir de multiples Coronavirus) est entrée en contact avec un mammifère carnivore, la civette palmiste à masque³³(251). Le SRAS-CoV franchit une première fois la barrière de l'espèce et passe de la chauve-souris à la civette
2. Le virus réussit son adaptation à la civette palmiste, qui devient un hôte intermédiaire.
3. Le coronavirus franchit une seconde fois la barrière inter-espèce, et passe de la civette à l'Homme. En effet, la civette masquée, qui est un mammifère rare et discret, est introduite dans l'environnement de l'Homme, et devient en peu de temps un mets prisé servi dans les restaurants dits exotiques du Sud-Est de la Chine (246). La manipulation de la viande de l'animal permet au virus de passer et de s'adapter à l'épithélium respiratoire humain. Neuf des 23 premiers patients identifiés ont en effet travaillé dans des restaurants et marchés locaux (252).
4. Passage de l'Homme à l'Homme : grâce à sa grande stabilité dans l'environnement, y compris dans l'environnement climatisé des hôpitaux, le virus survit dans le milieu extérieur. La transmission interhumaine s'installe. Un groupe de quelques 300 cas a émergé en quelques jours dans un complexe résidentiel à Hong Kong. Les flambées les plus importantes se sont concentrées dans les aéroports et les zones très denses en population.

³³ La civette masquée (*Paguma larvata*) : Petit mammifère arboricole carnivore, très rare vivant en Chine méridionale. Les connaissances sur le mode de vie de cet animal sont très rares.



(A)



(B)

Figure 29 :

(A) Petite chauve-souris insectivore du genre *Rhinolophus*, animal réservoir du SRAS.

(B) La civette palmiste masquée (*Paguma larvata*), hôte intermédiaire du SRAS,

3. Chronologie des événements

L'épidémie de SRAS a été particulièrement documentée. L'épidémie débute dans la province du Guangdong au Sud de la Chine par des cas de pneumonie atypique, touchant au moins 11 personnes. Le 30 janvier 2003, un homme de 44 ans, est admis dans un hôpital de la province chinoise. Avant et pendant son séjour, il a pu transmettre le virus à 19 parents et plus de 50 employés de l'hôpital (255). En février, un médecin de cet hôpital est en déplacement à Hong Kong, son état se détériore et nécessite l'hospitalisation. Durant son séjour à Hong Kong, il transmet l'infection à 16 clients de l'hôtel, dont des touristes qui ont pris l'avion vers le Vietnam, Singapour et Toronto. Cet événement est probablement à l'origine de la propagation de l'épidémie qui a atteint 32 pays en 144 jours (257).

Le 12 mars 2003, l'OMS émet une alerte mondiale pour une pneumonie atypique qui se propage à l'échelle mondiale. À ce stade, plusieurs agents étiologiques possibles sont proposés dont des bactéries appartenant au genre *Chlamydia* et des virus (Paramyxovirus, Métapneumovirus humain, et Coronavirus). L'OMS organise la coordination et le partage d'information entre les laboratoires, les épidémiologistes et les cliniciens, ce qui permet d'identifier rapidement l'agent étiologique. La source zoonotique du virus est rapidement évoquée. Des enquêtes épidémiologiques révèlent que les premiers groupes de patients de 2002, étaient des manutentionnaires de nourriture ou des restaurateurs, qui travaillent dans les marchés destinés aux commerces d'animaux où se côtoyaient les Hommes, les animaux domestiques et les gibiers appartenant à plusieurs espèces sauvages exotiques, dont la demande n'a cessé d'augmenter depuis quelques décennies (Figure 30) . Ces marchés d'animaux d'élevage qui côtoient les lieux de découpe et préparation des animaux sauvages, jouent un rôle d'interface qui facilite les accidents de transmission inter-espèces. Cette situation favorise également l'exposition répétée de la population humaine aux virus zoonotiques. Ces marchés ont ainsi été identifiés comme l'interface qui a facilité le maintien et l'amplification des virus précurseurs du SRAS-CoV.

La période de mars-avril 2003 a été marquée par deux épidémies majeures de SRAS-CoV à Hong Kong. La première épidémie a touché 153 personnes de l'hôpital Prince of Wales. Au cours de la seconde épidémie, 321 résidents d'un complexe d'appartement, l'Amoy Gardens, ont été contaminés par le SRAS-CoV à partir d'un seul patient super-transmetteur qui était suivi à l'hôpital Prince of Wales (253)

En France, l'institut de veille sanitaire organise la surveillance et l'investigation épidémiologique des cas de SRAS. En mai 2003, 426 cas possibles de SRAS ont été rapportés, sept ont été considérés comme probables et quatre cas ont été confirmés par les examens biologiques (254).

Le 5 juillet 2003, l'OMS annonce l'interruption de la dernière chaîne connue de la transmission interhumaine du SRAS-CoV (255). Six mois plus tard, quelques cas de SRAS-CoV ont été détectés à Guangdong (Chine), ce fut les derniers cas de SRAS-CoV identifiés.

Au fur et à mesure de la prise de conscience mondiale, les patients sont isolés et hospitalisés plus tôt dans progression de la maladie, les frontières entre les pays sont fermées. Les situations étant connues pour faciliter la transmission du virus sont évitées. Ces mesures ont permis de maîtriser plus ou moins rapidement l'épidémie (Tableau 8, Figure 31) (256).

<u>16 /11/2002</u>	Un homme de 45 ans de la ville de Foshan, dans la province du Guangdong, en Chine, développe une pneumonie atypique et infecte quatre parents. Il s'agit du premier cas identifié de SRAS.
<u>10/12/2002</u>	A Shenzhen situé à 130 km de Guangdong, un personnel de restaurant de 35 ans développe une pneumonie et 8 professionnels de santé ayant eu un contact avec celui-ci tombent malades
<u>08/01/2003</u>	Un homme de 26 ans travaillant dans le commerce des animaux de chasse dans la province du Guangxi (province voisine de Guangdong) développe une pneumonie et infecte les membres de la famille.
<u>Janvier 2003</u>	Les poussées de pneumonie à Guangzhou (capitale de la province du Guangdong)
<u>23/01/2003</u>	Le bureau de la santé du Guangdong diffuse un document donnant la définition des cas et des mesures de contrôle aux bureaux de santé et aux hôpitaux dans la province.
<u>30/01/2003</u>	Un patient hospitalisé à Guangzhou transmet l'infection à plus de 50 membres du personnel de l'hôpital et de 19 parents. C'est le premier cas de « super-

	transmetteur ».
<u>11/02/2003</u>	L'OMS est informée de l'existence d'un foyer de maladie respiratoire dans le Guangdong : 305 cas et 5 décès. Un tiers des cas sont des professionnels de santé qui se sont infectés en prenant soin des patients atteints.
<u>21/02/2003</u>	Un médecin de la province de Guangdong s'occupe de patients atteints de la pneumonie atypique. Il séjourne dans un hôtel de Hong Kong pour assister à un mariage. Il était malade depuis le 15 février, se détériore encore davantage et est hospitalisé le 22 février. Il infecte 16 autres invités et un visiteur de cet hôtel, dont certains voyagent au Vietnam, à Singapour et à Toronto où ils initient d'autres foyers infectieux locaux.
<u>26/02/2003</u>	Un sujet contact provenant de l'hôtel de Hong Kong est admis dans un hôpital privé à Hanoi et est à l'origine d'une autre épidémie. Sept professionnels de santé sont malades au 5 mars.
<u>04/03/2003</u>	Un sujet contact provenant de l'hôtel de Hong Kong est admis à l'hôpital Prince of Wales de Hong Kong. Il était malade depuis le 24 février, mais son infection, peu grave, n'est pas reconnue comme un cas possible de la nouvelle pneumonie atypique. Au 7 mars, les professionnels de santé de cet hôpital signalent une maladie respiratoire. Ce patient index est un super-transmetteur et sera à l'origine de l'infection de 50 professionnels de santé, 17 étudiants en médecine, 30 autres patients, 42 visiteurs du service et 4 membres de la famille.
<u>12/03/2003</u>	L'OMS publie une alerte mondiale.
<u>14/03/2003</u>	Singapour et Toronto rapportent des foyers de pneumonie atypique. Rétrospectivement, les deux groupes ont un lien épidémiologique avec l'hôtel d'Hong Kong. L'un des médecins qui a traité les patients à Singapour est allé à New York et développe des symptômes pendant le voyage. Il est mis en quarantaine alors que son vol atterrit en transit à Francfort, en Allemagne. Deux membres de la famille voyageant avec lui et un membre d'équipage ont été infectés.
<u>15/03/2003</u>	L'OMS est informée de l'existence de plus de 150 cas de cette nouvelle maladie, maintenant qualifiée de Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS).
<u>17/03/2003</u>	Un réseau OMS de laboratoires est établi pour identifier l'agent infectieux responsable du SRAS et mettre au point un diagnostic fiable de cette maladie.
<u>21-27/03/2003</u>	Un nouveau type de coronavirus est identifié chez les patients atteints du SRAS. Il est nommé le SRAS-CoV.
<u>14/04/2003</u>	La cartographie du génome complet du SRAS-CoV est terminée.
<u>16/04/2003</u>	L'OMS annonce que le SARS-CoV est l'agent causal du SRAS.
<u>23/05/2003</u>	Un virus proche du SRAS-CoV est détecté chez des animaux de Guangdong
<u>5 /07/2003</u>	L'absence de nouvelles transmissions à Taiwan (Chine) signale la fin de l'épidémie de SRAS chez l'Homme.
<u>12/2003-01/2004</u>	quelques cas de SRAS-CoV ont été détectés à Guangdong (Chine), Ce fut les derniers cas de SRAS-CoV identifiés.
<u>05/2005</u>	Le Règlement sanitaire international est adopté par la Cinquante-Huitième Assemblée mondiale de la Santé le 23 mai 2005. Il entre en vigueur le 15 juin 2007.

Tableau 8 : Chronologie de l'apparition et de la propagation du SRAS-CoV (257,258).



Figure 30 : Les marchés d'animaux d'Asie : Sont liées au commerce de la restauration afin de répondre à la demande croissante de ces aliments exotique. Sur ces étales se côtoient les volailles vivantes, du poisson, des reptiles, des chiens et autres mammifères. Ces espèces domestiques peuvent facilement entrer en contact des espèces sauvages, vivantes ou tuées dont la civette masqué

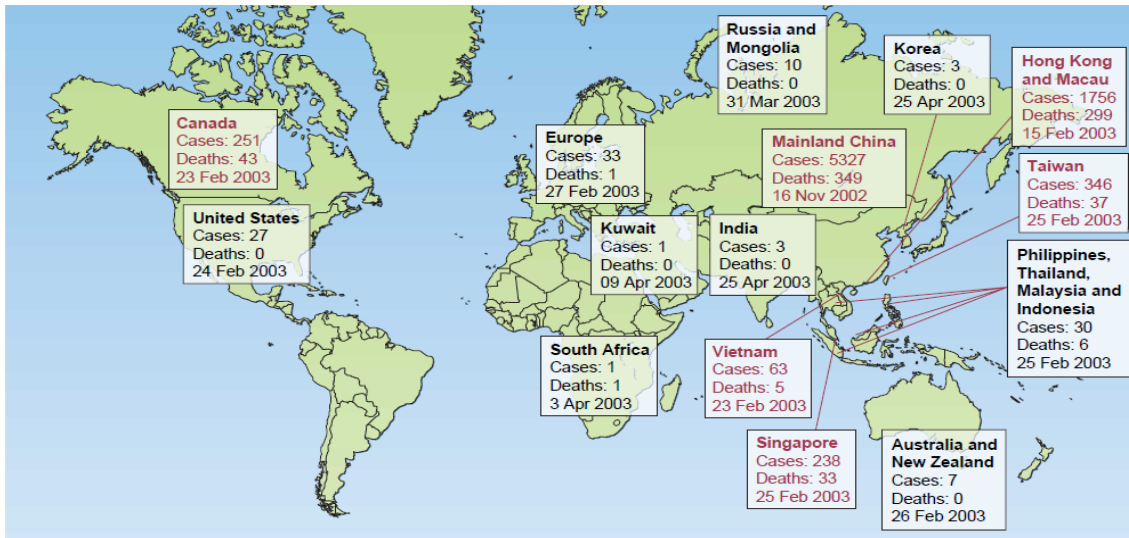


Figure 31 : Propagation mondiale du SRAS en 2003 d'après l'OMS. Les pays indiqués en rouge sont ceux où une transmission locale importante a eu lieu (259).

4. Impact et leçons apprises : maîtrise des épidémies et société

Par son caractère nouveau et inattendu, le SRAS-CoV a pu se propager, en empruntant les transports aériens. Il a touché 8000 personnes dans 25 pays répartis sur les cinq continents, et a entraîné le décès de 800 d'entre eux. Le SRAS s'est avéré particulièrement difficile à diagnostiquer et à soigner. Il n'existait aucun vaccin, ni traitement efficace, ni test diagnostique fiable.

L'épidémie de SRAS a eu en outre un impact socio-économique considérable. Le coût global de l'épidémie de SRAS a été estimé à 90 milliards de dollars en perte de PIB, dont plus de 20 milliards pour le secteur du tourisme (260) . Dans les zones les plus impactées, la loi martiale a été instaurée afin d'assurer le respect des mesures de quarantaine de milliers de personnes. Des écoles, et des grands sites de production ont dû interrompre leur activité. Certaines frontières ont été fermées. L'activité du tourisme mondial a été fortement ralentie à cause de la restriction des déplacements et la fermeture des aéroports en zone épidémique. Face à cette situation angoissante, la communication s'est révélée être un exercice périlleux (261). La panique s'est emparée des populations y compris dans des zones très éloignées des foyers de la maladie (253)

Les systèmes de santé ont été particulièrement vulnérables. L'infection a touché le personnel hospitalier, qui s'est trouvé confronté au dilemme éthique entre l'obligation de soigner les patients, et le risque de contracter une infection potentiellement létale pour eux-mêmes et leur entourage familial. Il a fallu adapter la législation dans de nombreux pays pour imposer les mesures de quarantaine aux patients infectés par une maladie encore inconnue.

Cependant, le SRAS n'a pas eu que des répercussions négatives. L'épidémie de SRAS a été une expérience traumatisante qui a permis aux pouvoirs publics et aux systèmes de santé de mieux s'organiser face à l'émergence potentielle d'une autre maladie d'origine infectieuse.

L'épidémie de SRAS a clairement démontré que nous vivons dans un grand village mondial et qu'une maladie infectieuse émergente, survenant n'importe où dans le monde, risque de se propager à l'échelle mondiale en peu de temps. À ce titre, l'OMS a coordonné l'action internationale déployée contre le SRAS, et s'est employé à prévenir toute possibilité d'une nouvelle propagation de l'épidémie. L'OMS a établi en 2005, le Règlement Sanitaire International (RSI), le RSI est le seul instrument mondial juridiquement contraignant qui dicte, unifie et standardise les mesures à prendre pour éviter la propagation des maladies infectieuses à l'échelle mondiale. IL repose sur la détection précoce des foyers infectieux à l'échelle mondiale, et à mettre en œuvre des mesures et dispositions à appliquer dans les ports et les aéroports pour éviter le déplacement des malades, des agents infectieux et des vecteurs des maladies (262).

De son côté l'Europe crée en 2005, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). L'ECDC a pour mission d'identifier, évaluer et de communiquer les menaces actuelles et émergentes des maladies transmissibles. Il apporte en outre son soutien et son aide pour coordonner les actions mises en place par les pays de l'Union (263).

L'émergence du SRAS-CoV en 2003, et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient MERS-CoV en 2012 (264), a mis en évidence la nécessité d'une collaboration entre les responsables de la santé humaine et animale et les spécialistes de l'environnement. Cela a conduit à la formalisation du concept de «One Health»³⁴, qui facilite la collaboration

³⁴ One Health : ou une seule santé, est une approche globale de la santé, qui intègre les interactions entre le monde animal, végétal et humain et leurs environnements dans l'étude de la santé et des maladies infectieuses.

entre l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'OMS. Ces organisations disposent ainsi d'un cadre formel pour coordonner les activités d'évaluation des risques à l'interface animal / humain / environnement. Cette collaboration interprofessionnelle devrait permettre de mieux comprendre les bases écologiques et biologiques de la transmission inter-espèce de ces pathogènes (265).

Conclusions

On se rend compte aujourd'hui que l'hépatite E autochtone n'est pas une affection si marginale. Le nombre de cas identifié dans les pays développés ne cesse d'augmenter. Le VHE est un virus ubiquitaire à ARN qui peut évoluer. Le risque zoonotique ne devrait pas être négligé. En dépit de l'identification de certains facteurs de risque de l'hépatite E zoonotique, la maladie reste sous-estimée et méconnue.

Les coronavirus sont caractérisés par un potentiel évolutif élevé, un large spectre d'hôte et une importante diversité génétique. En dix ans, deux coronavirus ont émergé dans la population humaine à partir de réservoirs animaux : SRAS-CoV et MERS-CoV.

On identifie aujourd'hui plus de 1460 maladies qui affectent l'Homme. De ces maladies 60 % sont d'origine zoonotique. Depuis 1940, on estime que plus de 340 maladies infectieuses ont émergé et 75 % étaient d'origine zoonotique. La majorité de ces zoonoses est associée à la faune sauvage (266).

Les maladies émergentes constituent une menace pour les populations humaines. Elles évoluent souvent sous forme de flambées épidémiques, qui prennent les systèmes de santé au dépourvu et provoquent la panique et le désordre des systèmes sociétaux et démographiques. Ainsi les maladies émergentes peuvent contribuer à l'instabilité politique et économique d'un pays.

L'émergence d'une maladie infectieuse est la somme de l'interaction entre différents facteurs qui vont s'additionner pour moduler le contact de l'hôte avec l'agent infectieux, les propriétés et la capacité de propagation de cet agent dans une population, ainsi que la vulnérabilité de l'hôte vis-à-vis de cet agent.

La majorité de ces facteurs sont d'origine anthropologique. L'empiétement de l'Homme sur les milieux naturels s'avère être le pilote principal à l'origine des émergences. La croissance démographique, les migrations et le déplacement des biens et des individus, la modification des pratiques agricoles et d'élevage et bien d'autres éléments convergent pour créer une pression d'origine humaine qui perturbe les écosystèmes.

Dans un tel contexte, les connaissances et les moyens de prévention dont dispose notre société ne doivent pas être considérées comme immuables. Les maladies émergentes révèlent des carences de savoir dans bien des domaines, et causent d'importantes incertitudes. Seule une approche multidisciplinaire peut permettre d'acquérir un socle de connaissances afin de se préparer, ou du moins à faire front aux épisodes émergents.

Dans le monde ultra connecté d'aujourd'hui, l'émergence d'une maladie infectieuse en un lieu donné sur la planète ne respecte pas forcément les frontières géopolitiques et exige de ce fait une collaboration mondiale. Aucun pays opérant de manière individuelle ne pourra défendre ses frontières. La riposte contre les maladies émergentes nécessite une coopération scientifique, vétérinaire et médicale élargie afin de recueillir toutes les informations pertinentes et de localiser, dès que possible, les flambées épidémiques. La finalité de ces échanges sera ensuite de mutualiser les moyens de contrôle et de maîtrise du risque infectieux émergent.

L'un des points clés dans la maîtrise du risque infectieux émergent est de mettre en place une campagne d'information accessible et assimilable par la population. Le but étant de sensibiliser et de responsabiliser sans alarmer.

Somme toute, l'idée d'éradiquer les maladies infectieuses, cultivée dans le passé, apparaît irréalisable pour bon nombre de pathogènes. Les progrès de nos connaissances des écosystèmes, et l'interdépendance qui existe entre les micro-organismes, leurs hôtes et leur environnement nous permettent juste d'espérer optimiser l'anticipation et le contrôle de ces maladies. D'où l'importance de se tenir prêts.

Bibliographie

1. Demeure C, Carniel E. ***Yersinia pestis***. (French). *Rev Francoph Lab*. 2009 ; 2009(415):33.
2. Chain PSG, Carniel E, Larimer FW, Lamerdin J, Stoutland PO, Regala WM, et al. ***Insights into the evolution of Yersinia pestis through whole-genome comparison with Yersinia pseudotuberculosis***. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(38):13826 -31.
3. Achtman M, Zurth K, Morelli G, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. ***Yersinia pestis, the cause of plague, is a recently emerged clone of Yersinia pseudotuberculosis***. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 ;96(24):14043 -8.
4. Zylberman P. ***Comme en 1918 ! La grippe « espagnole » et nous***. 2006; 22(8 -9):767 -70.
5. Ronald Barrett, Christopher W. Kuzawa, Thomas McDade, George J. Armelagos. ***Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases: The Third Epidemiologic Transition***. *Annu Rev Anthropol*. 1998; 27:247.
6. Charles Nicolle. ***Naissance des maladies infectieuses***. In : *Destin des maladies infectieuses (3e édition)* Charles Nicolle. France, Europe : Presses universitaires de France (Paris); 1939. p. 226 - 7.
7. Lolom I. ***La résistance bactérienne, un combat de tous les jours***. Elsevier Masson SAS. 2015;34(1):42 -7.
8. Institut Pasteur. ***Les cancers d'origine infectieuse*** [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/cancers-origine-infectieuse>
9. Baudron CR, Varon C, Mégraud F, Salles N. ***Alzheimer's disease: the infectious hypothesis***. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. 2015; 13(4):418–424.
10. Lerner H, Berg C. ***The concept of health in One Health and some practical implications for research and education: what is One Health?*** *Infect Ecol Epidemiol*. 2015;5(1):25300.
11. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. ***Les 10 principales causes de mortalité*** [Internet]. World Health Organization. 2017 [cité 11 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
12. vallin J, Meslé F. ***De la transition épidémiologique à la transition sanitaire : l'improbable convergence générale***. 2012. Report No1. : Séminaire Inégalités, INSEE.
13. INED. Institut National D'Etude Démographique. ***Transition épidémiologique*** [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. 2018 [cité 11 nov. 2018]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/lexique/transition-epidemiologique/>
14. Germek M. ***Déclin et émergence des maladies*** [Internet]. 1995. Disponible sur : <http://www.scielo.br/pdf/%0D/hcsm/v2n2/a02v2n2.pdf>
15. Prost A. ***Maladies infectieuses : nouveau destin, nouveaux concepts***. *Espace Popul Sociétés*. 2000; 18(2):159 -65.

16. Greger M. **The Human/Animal Interface: Emergence and Resurgence of Zoonotic Infectious Diseases.** *Crit Rev Microbiol.* 2007 ; 33(4):243 -99.
17. CHASTEL C. **En quête de nouveaux espaces : Vaincre les virus émergents / Emergent infection.** *Rech Paris* 1970. 2002 ;(351):25.
18. Nicolle C. **Naissance des maladies infectieuses.** In : *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses / par Charles Nicolle.* [Internet]. 1930 [cité 12 nov 2018]. p. 129 -30. Disponible sur : <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k34104466>
19. Morand S, Figuié M. **Introduction. In : Émergence de maladies infectieuses: Risques et enjeux de société.** *Quæ*; 2016. p. 9 -10.
20. Morand S, Lajaunie C. **Perte de biodiversité et émergence de maladies infectieuse.** In : *Biodiversité et santé : les liens entre le vivant, les écosystèmes et les sociétés.* 2018. p. 43 -5.
21. Mitterrand F, Wiesel E. **Promesses et menaces à l'aube du XXI^e siècle : Conférence des lauréats du prix Nobel à Paris, 18-21 janvier 1988.** Editions Odile Jacob. Paris: O. Jacob : en association avec les Editions du Seuil; 1988. 245 p.
22. Toma B, Thiry E. **Qu'est-ce qu'une maladie émergente?** *Epidémiologie Santé Anim.* 2003;(44):1 -11.
23. Sartenaer O. **Définir l'émergence.** *Rev Quest Sci.* 2010 ; 181(3) :371-404.
24. Patrick Juignet. **Le concept d'émergence** [Internet]. *Philosophie, Science et Société.* 2015 [cité 22 avr. 2019]. Disponible sur : <https://philosciences.com/philosophie-generale/complexite-systeme-organisation-emergence/38-le-concept-d-emergence>
25. Desenclos JC, De Valk H. **Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention.** *Médecine Mal Infect.* 2005 ; 35(2) :49 -61.
26. Morand S. **Biogéographie et écologie de l'émergence.** In : *Émergence de maladies infectieuses* [Internet]. Editions Quæ ; 2016 [cité 12 nov 2018]. p. 13 -5. Disponible sur: <http://www.cairn.info/emergence-de-maladies-infectieuses--9782759224906-page-13.htm>
27. Deutsch J. Bibliographie - « **Les maladies émergentes. Dérives des rapports de l'homme avec la nature** » de M. Fassi-Fehri. *Courr Environ INRA.* 2002 ;(47):112 -3.
28. Saluzzo J-F, Gonzale J-P. **Les virus émergents** [Internet]. *Web server without geographic relation, Web server without geographic relation (org): IRD Éditions;* 2004. 10-11 p. Disponible sur: <http://ressources-electroniques.univ-lille.fr/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,uid&db=edsbas&AN=edsbas.5B0AD82F&lang=fr&site=eds-live&scope=site>
29. Pasquier C, Bertagnoli S, Dunia D, Izopet J. **Emergence virale et zoonoses.** In : *Virologie humaine et zoonoses : Cours et fiches de synthèse.* 2013. p. 65 -78.
30. Girard J-F, Lalande F, Salm L, Le Bouler S, Delannoy L. **Rapport de la mission d'évaluation et d'expertise de la veille sanitaire en France.** 2006. p 10-14.

31. OIE. **OIE -Code sanitaire pour l'animale terrestres-Vingt-sixième édition, 2017.** 2017.
32. Leport C, Guégan J-F. **Les maladies infectieuses émergentes état de la situation et perspectives.** Paris : La Documentation française ; 2011 p. 15 -6.
33. OCDE. **Les risques émergents au XXI siècle. Vers un programme d'action** [Internet]. 2003. Disponible sur : <http://www.oecd.org/fr/sti/prospective/perspectivesmondiales/37388661.pdf>
34. Piot P. **L'épidémie du sida : mondialisation des risques, transformations de la santé publique et développement.** 2013.
35. Grémy F. **Les carences de la formation médicale en France révélées à travers le drame du sang contaminé.** Santé Publique. 2001 ; 13(2):201.
36. Brandel J-P, Salomon D, Capek I, Vaillant V, Alpérovitch A. **Le réseau de surveillance de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.** Rev Neurol (Paris). 2009; 165(8-9):684-93.
37. Rapp C. **Ebola virus epidemic in West Africa: facts and prospects.** Médecine Santé Trop. 2014;(3):229-231.
38. Pillonel J. **Gestion des alertes sanitaires et risque émergent.** Transfus Clin Biol. 2010 ; 17(5-6):291-5.
39. Insee. **Définition - Taux d'incidence** | Insee [Internet]. 2017 [cité 23 nov 2018]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1060>
40. F. Rodhain. **Emergences et re-émergences des maladies infectieuses** [Internet]. [Cité 22 avr 2019]. Disponible sur : http://archives-fig-st-die.cndp.fr/actes/actes_2000/rodhain/article.htm
41. Toma B, Thiry E. **Qu'est-ce qu'une maladie émergente.** Epidémiologie Santé Anim [Internet]. 2003 [cité 17 déc 2018];44:1-11. Disponible sur : http://www.aphekom.uvsq.fr/IMG/pdf/revue_mal_emerg.pdf
42. Peigue-Lafeuille H, Mirand A, Archimbaud C. **Emergence et réémergence chez les entérovirus : de la poliomyélite à la maladie pieds-mains-bouche.** Virologie. 2014; 18(2):87-104.
43. Woolhouse ME. **Population biology of emerging and re-emerging pathogens.** Trends Microbiol. 2002 ; 10(10):s3-s7.
44. Jauffret-Roustide M, Nicolay N, Gautier A, Jestin C. **Perceptions de la maîtrise des risques infectieux par la population, enquête Nicolle, France, 2006.** Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 1 sept 2008 ; 56(5, Supplément) :308.
45. Collinson S, Khan K, Heffernan JM. **The Effects of Media Reports on Disease Spread and Important Public Health Measurements.** Bauch CT, éditeur. PLOS ONE. 2015 ; 10(11):1-21.
46. Joffe H. **De la perception à la représentation du risque: le rôle des médias.** Hermès Rev. 2005 ; 41(1):121-9.

47. Deubel V. **Virus émergents**. In : *Maîtrise des maladies infectieuses: Un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique* [Internet]. 2006 [cité 24 nov 2017]. p. 85. Disponible sur : <http://sbiproxy.uqac.ca/login?url=http://international.scholarvox.com/book/88803122>
48. Taglioni F, Dehecq J-S. **L'environnement socio-spatial comme facteur d'émergence des maladies infectieuses : Le chikungunya dans l'océan Indien**. *EchoGéo*. 2009 ;(9):1 -36.
49. Institut Pasteur. **1er Baromètre Institut Pasteur-Ifop sur la santé en voyage*** [Internet]. Institut Pasteur. 2013 [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/1er-barometre-institut-pasteur-ifop-sante-voyage>
50. Woolhouse M, Gaunt E. **Ecological Origins of Novel Human Pathogens**. *Crit Rev Microbiol*. 2007 ; 33(4):231 -42.
51. Lesaffre B. **Les maladies infectieuses émergentes, un défi « global »**. *Ann Mines - Responsab Environ*. 2008 ; N° 51(3):7 -14.
52. Institut Pasteur. **Défier les maladies émergentes**. *La lettre de l'institut Pasteur*. 2012 ;(78):2 -5.
53. Etienne L, Peeters M. **Origine du VIH, une réussite émergentielle**. *Virologie*. 2010 ; 14(3):171-184.
54. Courtejoie N. **Les chauve-souris et l'émergence des maladies infectieuses -Un réservoir viral exceptionnel, déstabilisé par l'homme** [Internet]. Centre d'Enseignement et de la Recherche sur l'Environnement et la Société.; 2014 p. 1 -20. Disponible sur : http://www.environnement.ens.fr/IMG/file/travaux_etudiants/Courtejoie_Projet_individuel_CERES-3-2.pdf
55. Institut Pasteur. **Sarcome de Kaposi** [Internet]. Institut Pasteur. 2011 [cité 13 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sarcome-kaposi-0>
56. Kirova Y, Belembaogo E, Frikha H, Yu S, Le Bourgeois J. **Sarcome de Kaposi**. *Cancer. Radiothérapie*. 1997;1(4):277 -82.
57. Ogden N, AbdelMalik P, Pulliam J. **Maladies infectieuses émergentes : prévision et détection**. *Relevé Mal Transm Au Can*. 2017;43(10):232 -8.
58. INRA. **Tiques, chevreuils et bétail, un ménage à trois ou presque pour le plus grand bonheur d'une bactérie pathogène** [Internet]. 2017 [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: <http://presse.inra.fr/Communiqués-de-presse/Tiques-et-infection-bacterienne>
59. Méha C, Godard V, Moulin B, Haddad H. **La borréliose de Lyme : un risque sanitaire émergent dans les forêts franciliennes ?** *Cybergeo Eur J Geogr* [Internet]. 20 avr 2012 [cité 23 avr 2019]; Disponible sur: <http://journals.openedition.org/cybergeo/25285>
60. Huang S-W, Kiang D, Smith DJ, Wang J-R. **Evolution of re-emergent virus and its impact on enterovirus 71 epidemics**. *Exp Biol Med*. août 2011;236(8):899 -908.
61. Peigue-Lafeuille H, Mirand A, Archimbaud C, Bailly J-L, Henquell C. **Emerging and reemerging enterovirus diseases: From poliomyelitis to hand, foot and mouth disease**. *Virologie*. 2014;18(2):87 -104.

62. Arthur Huang K-Y, Chen M-F, Huang Y-C, Shih S-R, Chiu C-H, Lin J-J, et al. **Epitope-associated and specificity- focused features of EV71-neutralizing antibody repertoires from plasmablasts of infected children.** *Nat Commun.* 2017 ; 8(1):762.
63. Chang P-C, Chen S-C, Chen K-T. **The current status of the disease caused by Enterovirus 71 infections: Epidemiology, pathogenesis, molecular epidemiology, and vaccine Development.** *Int J Environ Res Public Health.* 2016 ; 13(9) :890.
64. Le Maréchal M, Agrinier .N, Verger .P, Pulcini C. **Quelles mesures sont perçues comme utiles par les médecins généralistes français pour améliorer leurs pratiques vaccinales ?.** *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(Hors-série Vaccination):36 -40.
65. Fischer A. **Rapport sur la vaccination : Comité d'orientation de la concertation citoyenne sur la vaccination** [Internet]. Ministère des affaires sociales et de la santé; 2016 p. 11 - 4. Disponible sur: <http://concertation-vaccination.fr/wp-content/uploads/2016/04/Rapport-de-la-concertation-citoyenne-sur-la-vaccination.pdf>
66. Antona D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, Chatelet IP du, et al. **La rougeole en France.** *médecine/sciences.* 2012;28(11):1003 -7.
67. Baudon C, du Châtelet IP, Antona D, Freymuth F, Poujol I, Maine C, et al. **Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008: bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011.** *InVs.* 2011;(33 -34):253 -68.
68. InVS. **Épidémie de rougeole en France. Actualisation des données de surveillance au 3 août 2017.** [Internet]. 2017 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rougeole/Points-d-actualites/Archives/Epidemie-de-rougeole-en-France.-Actualisation-des-donnees-de-surveillance-au-3-aout-2017>
69. Santé France Public. **Recrudescence de la rougeole/Etat des connaissances Avril2018** [Internet]. 2018. Disponible sur : [http:// inpes.santepubliquefrance.fr /CFES Bases/catalogue /pdf/1848.pdf](http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFES/Bases/catalogue/pdf/1848.pdf)
70. Woolhouse M, Scott F, Hudson Z, Howey R, Chase-Topping M. **Human viruses: discovery and emergence.** *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2012;367(1604):2864 -71.
71. Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. **Origins of major human infectious diseases.** *Nature.* 2007;447(7142):279 -83.
72. Morse SS, Mazet J, Woolhouse M, Parrish CR, Carroll D, Karesh WB, et al. **Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis.** *Lancet Br Ed.* 2012;(9857):1956.
73. Rosenberg R. **Detecting the emergence of novel, zoonotic viruses pathogenic to humans.** *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(6):1115 -25.
74. Combes C. **Interactions durables : écologie et évolution du parasitisme.** Paris: Masson; 1995.
75. Chastel C. **Emergences virales chez l'homme et réussite émergentielle.** *Virologie.* 2000;4(4):273 -9.

76. Nhan T-X, Musso D. **Émergence du virus Zika**. *Virologie*. 2015;19(5):225-35.
77. European Centre for Disease Prevention and Control. **Rapid risk assessment. Zika virus disease epidemic: Sixth update, 20 May 2016**. Stockholm : ECDC; 2016.
78. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. **Zika Virus Associated with Microcephaly**. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951-8.
79. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, Fournier-Wirth C, Molès Jean-pierre, Briant L, et al. **Le virus Zika: L'émergence d'une menace**. *médecine/sciences*. 2016;32:378-86.
80. OMS. Organisation Mondiale de la Santé | **Infection à virus Zika** [Internet]. WHO. 2017 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/zika-virus-infection/fr/>
81. Kadanali A, Karagoz G. **An overview of Ebola virus disease**. *North Clin Istanb*. 2015;2(1):81-6.
82. Farrar JJ, Piot P. **The Ebola Emergency — Immediate Action, Ongoing Strategy**. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1545-6.
83. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. OMS | **Maladie à virus Ebola – République démocratique du Congo** [Internet]. WHO. 2018 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/don/25-october-2018-ebola-drc/fr/>
84. Bouscambert-Duchamp M, Lina B, Morfin F. **Grippe aviaire chez l'enfant**. *Arch Pédiatrie*. 2009;16(Supplement 2):101-7.
85. Webster RG, Govorkova EA. **H5N1 Influenza — Continuing Evolution and Spread**. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2174-7.
86. Keck F. **Santé animale et santé globale : la grippe aviaire en Asie, Animal Health and Global Health : Avian Influenza in Asia, Salud animal y salud global : la gripe aviaria en Asia**. *Rev Tiers Monde*. 2013;(215):35-52.
87. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. OMS | **Bulletins d'information sur la grippe aviaire** [Internet]. WHO. 2017 [cité 16 nov 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/archive/fr/
88. Slingenbergh JI, Gilbert M, de Balogh KI, Wint W. **Ecological sources of zoonotic diseases**. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot*. 2004;23(2):467-84.
89. Kolopp-Sarda M-N. **Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose**. *Rev Francoph Lab*. 2016;2016(484):39-47.
90. David Blter-Jones. Introduction : **Rapport de l'administrateur en chef de la santé publique sur l'état de la santé publique au Canada, 2013** [Internet]. Agence de la santé publique du Canada; 2013 [cité 7 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/publications/rapports-etat-sante-publique-canada-administrateur-chef-sante-publique/rapport-administrateur-chef-sante-publique-etat-sante-publique-canada-2013-maladies-infectieuses-menace-perpetuelle/introduction.html>

91. université d'Ottawa. **Maladies infectieuses** [Internet]. 2017 [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: https://www.med.uottawa.ca/sim/data/Pub_Infections_f.htm#triangle
92. Porta MS, Greenland S, Hernán M, Silva I dos S, Last JM, **International epidemiological association, éditeurs. A dictionary of epidemiology**. In: A dictionary of epidemiology. Six edition. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 282 -5.
93. Fontenille D, Lagneau C, Lecollinet S, Lefait Robin R, Setbon M, Tirel B, et al., éditeurs. **Modes de transmission des agents infectieux / La dynamique de la maladie versus celle de l'infectiosité**. In : La lutte anti-vectorielle en France [Internet]. IRD Éditions ; 2009 [cité 26 mai 2019]. p. 4 -7. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/1303>
94. Fontenille D, Lagneau C, Lecollinet S, Lefait Robin R, Setbon M, Tirel B, et al., éditeurs. **De l'évaluation des risques vectoriels à l'évaluation du risque épidémique**. In : La lutte anti-vectorielle en France [Internet]. IRD Éditions ; 2009 [cité 26 mai 2019]. p. 163 -80. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/1236>
95. Rodhain F. **Les insectes comme vecteurs : systématique et biologie**. Rev Sci Tech OIE. 2015;34(1):67 -96.
96. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. **Risk factors for human disease emergence**. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2001;356(1411):983 -9.
97. Porta MS, Greenland S, Hernán M, Silva I dos S, Last JM, **International Epidemiological Association, éditeurs. A dictionary of Epidemiology**. In: A dictionary of epidemiology. Six edition. Oxford: Oxford University Press; 2014. p. 211 -2.
98. Gouali M, Weill F-X. **Les Escherichia coli entérohémorragiques : des entérobactéries d'actualité**. Enterohemorrhagic Escherichia Coli EHEC Top Enterobact Engl. 2013;42(1):68 -75.
99. Bleibtreu A. **Déterminants de la virulence extra-intestinale de Escherichia coli : de la microbiologie à la clinique**. J Anti-Infect. 1 juin 2016;18(2):45 -51.
100. Khalifa ABH, Moissenet D, Thien HV, Khedher M. **Les facteurs de virulence de Pseudomonas aeruginosa : mécanismes et modes de régulations**. Ann Biol Clin (Paris). 2011;69(4):393 -403.
101. Ebert D, Bull JJ. **Challenging the trade-off model for the evolution of virulence: is virulence management feasible?** Trends Microbiol. 2003;11(1):15 -20.
102. Pagniez H, Berche P. **Les infections à Shewanella, un pathogène opportuniste émergent**. Médecine Mal Infect. 2005;35(4):186 -91.
103. Bolker BM, Nanda A, Shah D. **Transient virulence of emerging pathogens**. J R Soc Interface. 2010;7(46):811 -22.
104. Sansonetti P. **Des microbes et des hommes. Guerre et paix aux surfaces muqueuses: Leçon inaugurale prononcée le jeudi 20 novembre 2008** [Internet]. Collège de France; 2009 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <http://books.openedition.org/cdf/193>
105. Blancou J. **Les barrières naturelles à l'extension des maladies chez l'animal sauvage**. In: Fleurentin J, Pelt J-M, Mazars G, éditeurs. Des sources du savoir aux médicaments du futur

- [Internet]. IRD Éditions ; 2002 [cité 26 mai 2019]. p. 89-95. Disponible sur : <http://books.openedition.org/irdeditions/7209>
106. Male DK, Fonteneau P. **Immunologie: aide-mémoire illustré**. Bruxelles: DeBoeck Université; 2005.
 107. Hoebe K, Janssen E, Beutler B. **The interface between innate and adaptive immunity**. *Nat Immunol*. 2004;5(10):971-4.
 108. Chaplin DD. **Overview of the immune response**. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S3-23.
 109. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. **Immunité naturelle: Structure et fonction des Toll-like receptors**. *médecine/sciences*. janv 2007;23(1):67-74.
 110. Pulendran B, Ahmed R. **Translating Innate Immunity into Immunological Memory: Implications for Vaccine Development**. *Cell*. 2006;124(4):849-63.
 111. DeFranco AL, Robertson M, Locksley RM. **Immunité : la réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires**. Bruxelles: De Boeck; 2009.
 112. Notarangelo LD. **Primary immunodeficiencies**. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2, Supplement 2):S182-94.
 113. El Baghdadi J, Grant A-V, Sabri A, El Azbaoui S, Zaidi H, Cobat A, et al. **Génétique humaine de la tuberculose**. *Pathol Biol*. 2013;61(1):11-6.
 114. Morinet F. **Fond génétique et maladies infectieuses**. *Pathol Biol*. 2013;61(1):1-2.
 115. Debré P, Le Gall J-Y. **Le contrôle génétique des maladies infectieuses : des lois de Mendel au séquençage de l'exome**. *Bull Académie Nationale Médecine*. 2013;197(1):157-71.
 116. Bustamante J, Puel A, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Zhang S-Y, Casanova J-L, et al. **Prédisposition génétique aux maladies infectieuses chez l'homme**. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2013;28(4):208-15.
 117. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. **Malnutrition** [Internet]. 2018 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
 118. Cynober L. **Physiopathologie de la dénutrition**. *Rev Francoph Lab*. 2014;2014(465, Part 1):47-52.
 119. Programme alimentaire mondiale. **Faits et chiffres sur la faim | WFP | Programme alimentaire mondial - Lutter contre la faim dans le monde** [Internet]. 2017 [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: <https://fr.wfp.org/faim/faits-et-chiffres>
 120. Lunn P. **Nutrition, immunité et infection**. *Ann Démographie Hist*. 1989;1989(1):111-24.
 121. Chevalier P, Delpuech F, Maire B. **Le complexe « malnutrition-infection » : premier problème de santé publique chez les populations défavorisées**. Colloque sur le Contrôle Epidémiologique des Maladies Infectieuses, 5., Paris (FRA), 1996/04/26, éditeur. *Médecine Mal Infect*. 1996;26:366-70.

122. Baudin B. **Malnutrition et sous-alimentation**. *Rev Francoph Lab*. 2014;2014(466):25-37.
123. Bouvard B, Annveiller C, Sallé A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al. **Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses**. *Rev Rhum*. 2010;77(Supplement 3):A18-25.
124. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. **Vitamine D : un acteur majeur en santé ?** *Arch Pédiatrie*. 2010;17(12):1687-95.
125. FAO. **Food, nutrition and agriculture**. [Internet]. 2003 [cité 21 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.fao.org/docrep/008/y5906m/y5906m02.htm>
126. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. **Obésité et surpoids** [Internet]. 2018 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
127. Guy-Grand B. **Immunité et obésité**. *Cah Nutr Diététique*. 2013;48(4):155-6.
128. Odegaard JI, Chawla A. **The immune system as a sensor of the metabolic state**. *Immunity*. 2013;38(4):644-54.
129. Meckenstock R, Therby A. **Modifications de l'immunité dans l'obésité : impact sur le risque infectieux**. *Rev Médecine Interne*. 2015;36(11):760-8.
130. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Baker A, Masson PL. **Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique**. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2016.
131. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. OMS | **Faits marquants sur le vieillissement** [Internet]. WHO. 2018 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/about/facts/fr/>
132. Poli C, Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevailler A. **Immunosénescence : vieillissement « et » ou « du » système immunitaire**. *Rev Francoph Lab*. 2016;2016(485):55-63.
133. Nikolich-Zugich J. **The aging immune system: Challenges for the 21st century**. *Semin Immunol*. 2012;24(5):301-2.
134. Levrey H, Cadore JL, Mornex JF. **Immaturité du système immunitaire bronchopulmonaire chez l'enfant**. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1997;37(2):145-50.
135. Durandy A. **Développement du système immunitaire spécifique chez le fœtus et le nouveau-né**. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2000;40(1):65-9.
136. P. B é. **Influence des vaccinations sur l'épidémiologie des maladies infectieuses** [Internet]. 2001 p. 927-42. (BULLETIN DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE). Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2013/03/2001.5.pdf#page=11>
137. T. C. **Les vaccinations** [Internet]. 2003. Disponible sur: http://static.saging.com/var/files/synt_vaccination.pdf
138. Levy J. **Epidémiologie récente de la coqueluche : implications pour la vaccination**. *Rev Médicale Bruxelles*. 2014;(35):330-4.

139. Baron S, Haeghebaert S, Lévy-Bruhl D, Laurent E, Guiso N. **Épidémiologie de la coqueluche en France.** *Médecine Mal Infect.* 2001;31:12 -9.
140. Alain S, Paccalin M, Larnaudie S, Perreaux F, Launay O. **Impact de la vaccination de routine de l'enfant contre la varicelle sur l'épidémiologie du zona.** *Médecine Mal Infect.* 2009;39(9):698 -706.
141. Proesmans MJ. **Pneumococcal vaccination: time to move on?** *Eur J Pediatr.* nov 2010;169(11):1435 -7.
142. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. **Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children.** *Vaccine.* 2015;33(46):6178 -85.
143. Vabret A. **Émergences et barrières d'espèces.** *Médecine Mal Infect.* 2004;34(11):506 -13.
144. Bellec L, Desdevises Y. **Quand virus et hôtes évoluent ensemble : la fidélité est-elle la règle ?** *Virologie.* 2015 ; 19(3) :140 -8
146. Savey M. **Zoonoses, surveillance des maladies animales et franchissement de la barrière d'espèce.** *Responsab Environ [Internet].* 2008 [cité 27 déc 2018]; Disponible sur: <http://www.anales.org/site/re/2008/re52/Savey.pdf>
147. Mackenzie JS, Jeggo M. **Reservoirs and vectors of emerging viruses.** *Curr Opin Virol.* 2013;3(2):170 -9.
148. Brugre-Picoux J, Le Floc'h Soye Y. **Importance de l'implication de la faune sauvage dans les zoonoses émergentes ou réurgentes.** *Acad Natle Med.* 2014;198(7):1411 -22.
149. Kruse H, Kirkemo A-M, Handeland K. **Wildlife as source of zoonotic infections.** *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2067-2072.
150. Smith I, Wang L-F. **Bats and their virome: an important source of emerging viruses capable of infecting humans.** *Curr Opin Virol.* 2013;3(1):84 -91.
151. Drexler JF, Corman VM, Müller MA, Maganga GD, Vallo P, Binger T, et al. **Bats host major mammalian paramyxoviruses.** *Nat Commun [Internet].* janv 2012 [cité 26 oct 2018];3(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/ncomms1796>
152. Lindahl JF, Grace D. **The consequences of human actions on risks for infectious diseases: a review.** *Infect Ecol Epidemiol.* 2015;5(0):1 -11.
153. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. **La population mondiale devrait atteindre 9,8 milliards en 2050 et 11,2 milliards en 2100, selon l'ONU [Internet].** *ONU Info.* 2017 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2017/06/359662-la-population-mondiale-devrait-atteindre-98-milliards-en-2050-et-112-milliards>
154. Farmer P. **Social inequalities and emerging infectious diseases.** *Emerg Infect Dis.* 1996;2(4):259 -69.
155. Jolly V. Bombay, **metropolis infernale.** *Le Figaro.* 2014;

156. ONU-Habitat. **Logement et amélioration des bidonvilles** – ONU-Habitat [Internet]. [cité 29 oct 2018]. Disponible sur: <https://fr.unhabitat.org/urban-themes/logement-et-amelioration-des-bidonvilles/>
157. Bourhy P, Picardeau M, Septfons A, Trombert S, Cart-tanneur E. **Émergence de la leptospirose humaine en France métropolitaine ?** *Actualités sur la surveillance. Médecine Mal Infect.* 2017;47(4, Supplement):S150.
158. Lau C, Smythe L, Weinstein P. **Leptospirosis: An emerging disease in travellers.** *Travel Med Infect Dis.* 2010;8(1):33 -9.
159. Haut conseil de la santé publique. **Les maladies du voyage et d'importation.** *Actual Doss Santé Publique.* 2011;(76):12 -28.
160. Olivier Bouchaud. **Migrations, voyages et infections émergentes.** [Internet]. 2018; Paris. Disponible sur: http://www.malinfemerg.org/documents_public/diaporama2018/1-Seminaire%20MIE%202018_Bouchaud%200.pdf
161. Saluzzo J-F, Vidal P, Gonzalez J-P, éditeurs. **Les virus émergents** [Internet]. IRD Éditions; 2004 [cité 2 mai 2019]. 65-69 p. Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/3348>
162. Keesing F, Belden LK, Daszak P, Dobson A, Harvell CD, Holt RD, et al. **Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases.** *Nature.* 2010;468(7324):647 -52.
163. Toma B. **L'évolution des zoonoses.** *Rev.sciTech.off.int.epiz.* 2000;19(1):302 -9.
164. Pipien Gilles, Roche Benjamin, Roulot Justine. **Préserver la biodiversité, c'est aussi protéger la santé | Espaces naturels** [Internet]. 2014 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.espaces-naturels.info/preserver-biodiversite-c-est-aussi-protoger-sante>
165. Boutaud A-S. **Biodiversité: l'état d'urgence** [Internet]. CNRS Le journal. 2018 [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://lejournel.cnr.fr/articles/biodiversite-letat-durgence>
166. Institut de recherche pour le développement (IRD). **La déforestation favorise l'émergence de nouvelles maladies infectieuses.** [Internet]. 2016 [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ird.fr/toute-l-actualite/communiqués-et-dossiers-de-presse/cp-2016/la-deforestation-favorise-l-emergence-de-nouvelles-maladies-infectieuses>
167. Wolfe ND, Daszak P, Kilpatrick AM, Burke DS. **Bushmeat Hunting, Deforestation, and prediction of zoonotic disease.** *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1822 -7.
168. Morris A, Gozlan R, Marion E, Marsollier L, Andreou D, Sanhueza D, et al. **First Detection of Mycobacterium ulcerans DNA in environmental samples from South America.** *Ricaldi JN, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):2660.
169. McMichael AJ. **Environmental and social influences on emerging infectious diseases: past, present and future.** *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 29 juill 2004;359(1447):1049 -58.
170. Marsollier L, Aubry J, Saint-André J-P, Robert R, Legras P, Manceau A-L, et al. **Écologie et mode de transmission de Mycobacterium ulcerans.** *Pathol Biol.* 2003;51(8):490 -5.

171. B.A. Wilcox, B. Ellis. **Les forêts et la santé humaine** [Internet]. FAO Food And Agriculture Organisation; 2015 [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.fao.org/3/a0789f/a0789f03.html>
172. Saluzzo J-F, Vidal P, Gonzalez J-P, éditeurs. Chapitre II. **Facteurs d'émergence des maladies virales. In : Les virus émergents** [Internet]. IRD Éditions ; 2004 [cité 26 mai 2019]. p. 35 -89. Disponible sur : <http://books.openedition.org/irdeditions/3360>
173. Van Immerseel F, De Buck J, Boyen F, Pasmans F, Bertrand S, Collard JM, et al. **Salmonella dans la viande et dans les oeufs : un danger pour le consommateur qui demande la mise en place d'un programme de lutte efficace.** *Ann Médecine Vét.* 2005 ; 149:34-48.
174. Le Hello S. **Salmonella : une bactérie multi-résistante aux antibiotiques dans nos assiettes.** *J Anti-Infect.* 2014;16(4):192 -8.
175. CISMef. **Orthopoxvirose simienne** [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/orthopoxvirose-simienne>
176. Chomel B, Boulouis H-J. **Risques sanitaires liés aux nouveaux animaux de compagnie d'origine sauvage.** [Internet]. Académie nationale de médecine; 2014. Disponible sur: <http://www.academie-medicine.fr/wp-content/uploads/2016/03/PAGES-DE-1443-1452.pdf>
177. Colomb-Cotinat M, Le Hello S, Rosières X, Lailler R, Weill FX, Jourdan-Da Silva N. **Salmonelloses chez des jeunes enfants et exposition aux reptiles domestiques : investigation en France métropolitaine en 2012.** [Internet]. 2014 p. 1 -2. (*Bull Epidemiol Hebd.*). Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/1-2/2014_1-2_1.html
178. Bouvier-Blaizot C. **Evolution des risques infectieux alimentaires.** *Responsab Environ.* 2008;(51):25 -32.
179. C. Chastel, G. Charmot. **Epidémies bactériennes et virales d'origine zoonotique. Rôle de la chasse et du dépeçage d'animaux sauvages.** *Soc Pathol Exot.* 2004;97(3):207 -12.
180. Bruno Vander Velde. **Ambitieuse cartographie des espèces en Afrique centrale** [Internet]. CIFOR Forests News. 2015 [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://forestsnews.cifor.org/26635/ambitieuse-cartographie-des-especes-de-la-vulnerabilite-a-la-chasse-excessive-en-afrique-centrale?fnl=fr>
181. Semenza JC, Suk JE, Estevez V, Ebi KL, Lindgren E. **Mapping Climate Change Vulnerabilities to Infectious Diseases in Europe.** *Environ Health Perspect.* 2011;120(3):385 -92.
182. Raoult D. **Les causes de l'émergence des agents infectieux.** *Ann Mines - Responsab Environ.* 2008;(51):21 -4.
183. Singh SK. **Climate change and vector borne viral diseases.** In: *Viral Infections and Global Change.* John Wiley & Sons; 2013.
184. Fontenille D, Lagneau C, Lecollinet S, Lefait Robin R, Setbon M, Tirel B, et al., éditeurs. Annexe 5. Glossaire. In: **La lutte antivectorielle en France** [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2013 [cité 8 mai 2019]. p. 255 -63. (*Expertise collégiale*). Disponible sur: <http://books.openedition.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/irdeditions/1255>

185. Inserm. **Dengue. Une maladie virale transmise par les moustiques en pleine expansion** [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2017 [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dengue>
186. Vaillancourt J-P, Ogden NH. **L'émergence des maladies infectieuses associées aux changements climatiques : défis ruraux et urbains.** (French). *Emergence Infect Dis Assoc Clim Change Rural Urban Chall Engl.* 2016;15(4):312.
187. Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, éditeurs. **Emerging infections: microbial threats to health in the United States.** Washington, D.C: National Academy Press; 1992. 294 p.
188. Cascio A, Bosilkovski M, Rodriguez-Morales AJ, Pappas G. **The socio-ecology of zoonotic infections.** *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(3):336-42.
189. Guiserix M. **Mécanismes d'émergence des maladies infectieuses: étude par la modélisation du rôle de la protection de groupe, dans des populations hôtes homogènes ou structurées spatialement** [Internet]. Université Claude Bernard-Lyon I; 2009 [cité 30 déc 2015]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00705295/>
190. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. **Hepatitis E.** *The Lancet.* 2012;379(9835):2477-88.
191. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. **Principaux repères sur l'hépatite E** [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
192. Anses. **L'hépatite E** | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99h%C3%A9patite-e>
193. Purcell RH, Emerson SU. **Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease.** *J Hepatol.* 2008;48(3):494-503.
194. Hépatite E « Centre National de Référence VHA VHE. **Hépatite E « Centre National de Référence VHA VHE** [Internet]. 2012 [cité 10 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.cnrvhavhe.org/?cat=7>
195. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. **Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure.** *World J Gastroenterol.* 2016;22(31):7030.
196. Rivière-Wekstein G. **Pour en savoir plus sur l'hépatite E** . [Internet]. *Agriculture et Environnement.* 2008 [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.agriculture-environnement.fr/dossiers/entretiens/pour-en-savoir-plus-sur-l-hepatite-e,459>
197. Castera L, Pawlotsky J-M. **Hépatite virale E: épidémiologie et prévention.** *Gastroentérologie Clin Biol.* 2001;25(5):521-37.
198. Begum N, Polipalli SK, Husain SA, Kar P. **Molecular analysis of swine hepatitis E virus from north India.** *Indian J Med Res.* 2010;132(5):504-8.

199. Debing Y, Schmid MA, Neyts J. **New Models to Study Hepatitis E Virus Replication and Particular Characteristics of Infection: The Needle Hides in the Hay Stack.** *Gastroenterology.* 2018;154(1):20-2.
200. Meng X-J, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, et al. **A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus.** *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(18):9860-5.
201. Grandadam ENM. **Virus de l'hépatite E.** *Virologie.* 2003;7(2):87-96.
202. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, Meng X-J, Okamoto H, Van der Poel WHM, et al. **ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae.** *J Gen Virol.* 2017;98(11):2645-6.
203. Smith DB, Purdy MA, Simmonds P. **Genetic Variability and the Classification of Hepatitis E Virus.** *J Virol.* 2013;87(8):4161-9.
204. Oliveira-Filho EF, König M, Thiel H-J. **Genetic variability of HEV isolates: Inconsistencies of current classification.** *Vet Microbiol.* 2013;165(1-2):148-54.
205. Anne-Marie Roque- Afonso. **Hépatite E. In: POST'U FMC-HGE** [Internet]. 2016 [cité 30 janv 2018]. p. 151-8. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/hepatite-e/>
206. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. **Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae.** *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 5):1191-2.
207. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. **Molecular virology of hepatitis E virus.** *Virus Res.* 2011;161(1):47-58.
208. Wang H, Zhang W, Ni B, Shen H, Song Y, Wang X, et al. **Recombination analysis reveals a double recombination event in hepatitis E virus.** *Virol J.* 2010;7:129.
209. Couturier É. **l'hépatite E: synthèse de l'épidémiologie humaine.** *Bull Épidémiologique Spéc Zoonoses.* 2010;38:20-21.
210. OMS, Organisation Mondiale de la Santé. **OMS | 2,1 milliards de personnes n'ont pas d'eau potable à domicile et plus du double ne disposent pas d'assainissement sûr** [Internet]. WHO. 2017 [cité 1 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/water-sanitation-hygiene/fr/>
211. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, Barry V, Kamili S, Drobeniuc J, et al. **Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda.** *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2010;50(7):1006-10.
212. Laperche S, Lefrère J-J, Morel P, Pouchol E, Pozzetto B. **Transfusion sanguine : en toute sécurité infectieuse.** *Presse Médicale.* 2015;44(2):189-99.
213. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. **Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England.** *The Lancet.* 2014;384(9956):1766-73.

214. *Servant-Delmas A, Abravanel F, Lefrère J-J, Lionnet F, Hamon C, Izopet J, et al. **New insights into the natural history of hepatitis E virus infection through a longitudinal study of multitransfused immunocompetent patients in France.** J Viral Hepat. 2016;23(7):569-75.*
215. *Ranger-Rogez S, Alain S, Denis F. **Virus des hépatites : transmission mère-enfant.** Pathol Biol. 1 nov 2002;50(9):568-75.*
216. *Khudyakov Y, Kamili S. **Serological diagnostics of hepatitis E virus infection.** Virus Res. 2011;161(1):84-92.*
217. *Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. **Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates.** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;100(1):9-15.*
218. *Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. **Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings.** The Lancet. 2003;362(9381):371-3.*
219. *Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP, Cramp ME, Cunningham R, et al. **Non-Travel-Associated Hepatitis E in England and Wales: Demographic, Clinical, and Molecular Epidemiological Characteristics.** J Infect Dis. 2005;192(7):1166-72.*
220. *Riveiro-Barciela M, Mínguez B, Gironés R, Rodríguez-Frías F, Quer J, Buti M. **Phylogenetic demonstration of hepatitis E infection transmitted by pork meat ingestion.** J Clin Gastroenterol. 2015;49(2):165-8.*
221. *Syed SF, Zhao Q, Umer M, Alagawany M, Ujjan IA, Soomro F, et al. **Past, present and future of hepatitis E virus infection: Zoonotic perspectives.** Microb Pathog. 2018;119:103-8.*
222. *Aggarwal R. **Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives: Hepatitis E.** J Gastroenterol Hepatol. 2011;26:72-82.*
223. *Johne R, Dremsek P, Reetz J, Heckel G, Hess M, Ulrich RG. **Hepeviridae: An expanding family of vertebrate viruses.** Infect Genet Evol. 1 oct 2014;27:212-29.*
224. *Pavio N, Meng X-J, Doceul V. **Zoonotic origin of hepatitis E.** Curr Opin Virol. 2015;10:34-41.*
225. *Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. **Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer.** Virology. 2004;330(2):501-5.*
226. *Di Bartolo I, Angeloni G, Ponterio E, Ostanello F, Ruggeri FM. **Detection of hepatitis E virus in pork liver sausages.** Int J Food Microbiol. 2015;193:29-33.*
227. *Renou C, Afonso A-MR, Pavio N. **Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus from Raw Pork Liver Sausage, France.** Emerg Infect Dis. nov 2014;20(11):1945-7.*
228. *Guillois Y, Abravanel F, Miura T, Pavio N, Vaillant V, Lhomme S, et al. **High Proportion of Asymptomatic Infections in an Outbreak of Hepatitis E Associated With a Spit-Roasted Piglet, France, 2013.** Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 févr 2016;62(3):351-7.*

229. Park W-J, Park B-J, Ahn H-S, Lee J-B, Park S-Y, Song C-S, et al. **Hepatitis E virus as an emerging zoonotic pathogen.** *J Vet Sci.* 2016;17(1):1-11.
230. Centre National de Référence VHA VHE. **Hépatite E « Centre National de Référence VHA VHE** [Internet]. 2012 [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/?cat=7>
231. ECDC. **Hepatitis E in the EU/EEA, 2005-2015** [Internet]. 2017 [cité 16 mai 2019] p. 1-34. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-e-eueea-2005-2015>
232. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. **Hepatitis E Virus Infection.** *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):116-38.
233. Baylis SA, Gärtner T, Nick S, Ovemyr J, Blümel J. **Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States: Letter.** *Vox Sang.* 2012;103(1):89-90.
234. Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KI, Kitchen A, Tedder RS. **Detection of hepatitis E virus RNA in plasma mini-pools from blood donors in England.** *Vox Sang.* 2012;102(3):272-272.
235. Couturie E, Abravanel F, Figoni J, Van Cauteren D, Septfons A, Lhomme S, et al. **Surveillance de l'hépatite E en France, 2002-2016.** *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(28):566-74.
236. Péron JM. **Hépatite aiguë E autochtone : une maladie émergente.** In: Lévy P, éditeur. *Post'U FMC-HGE* [Internet]. Paris: Springer Paris; 2011 [cité 13 févr 2018]. p. 225-9. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0237-4_30
237. Bonnet D, Kamar N, Izopet J, Alric L. **L'hépatite virale E : une maladie émergente.** *Rev Médecine Interne.* 2012;33(6):328-34.
238. CNR. **Rapport annuel d'activité virus des hépatites à transmission entérique.** [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.cnrvha-vhe.org/wp-content/uploads/2012/03/Rapport-Activit%C3%A9-2016-VHE-VHA-d%C3%A9finitif.pdf>
239. Cannavo I, Ollier L. **Quand rechercher une infection par le virus de l'hépatite E?** *Examine Hepat Virus E Infect Span Castilian.* 1 déc 2012;2012:45-51.
240. Renou C, Cadranel J-F, Bourlière M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, et al. **Possible Zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner.** *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):1094-6.
241. Colson P, Kaba M, Bernit E, Motte A, Tamalet C. **Hepatitis E associated with surgical training on pigs.** *The Lancet.* 2007;370(9591):935.
242. Pariente A, Renou C. **Épidémiologie de l'hépatite E : une maladie (ré) émergente ?** *Presse Médicale.* 2015;44(3):333-8.
243. OMS/bureau de l'information. **OMS | l'OMS lance une alerte mondiale à la suite de cas de pneumonie atypique** [Internet]. WHO. 2003 [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr22/fr/>
244. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W, et al. **Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome.** *The Lancet.* 19 avr 2003;361(9366):1319-25.

245. Kin N, Vabret A. **Les infections à coronavirus humains**. *Rev Francoph Lab*. 2016;2016(487):25-33.
246. Inserm. **Coronavirus (SRAS-CoV et MERS-CoV)** [Internet]. Inserm. 2018 [cité 28 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sras-cov-et-mers-cov>
247. Luk HKH, Li X, Fung J, Lau SKP, Woo PCY. **Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus**. *Infect Genet Evol*. 2019; 71:21-30.
248. Weiss SR, Navas-Martin S. **Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus**. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(4):635-64.
249. philippe.bossi, A Guihot, S Ansart, F Bricaire. **Actualités sur le syndrome respiratoire aigu sévère**. *Rev Médecine Interne*. 2003; 24(10):672-80.
250. Seto W, Tsang D, Yung R, Ching T, Ng T, Ho M, et al. **Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS)**. *The Lancet*. 2003;361(9368):1519-20.
251. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. **Coronavirus humains (HCoV)**. *Pathol Biol*. 2009;57(2):149-60.
252. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon LM, Xie Z, Chan K, et al. **Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003**. *The Lancet*. 2003;(9393):1353-8.
253. OMS/Conseil executif. EB113/33 Rev.1 **Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)** [Internet]. 2004 [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: http://apps.who.int/gb/archive/f/f_eb113.html#Main_documents_
254. Emmanuelli J, Bitar D, DMI. **Syndrome respiratoire aigu sévère. L'épidémie de Sras en 2003 en France. Rapport sur la gestion épidémiologique du Sras par l'InVS** [Internet]. 2004. 40 p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5922
255. OMS. Bureau de l'information. | **SRAS: interruption des chaînes de transmission** [Internet]. WHO. 2003 [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/features/2003/07/fr/>
256. Stöhr K. **A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome**. *The Lancet*. 17 mai 2003;361(9370):1730-3.
257. WHO | Update 95 - **SARS: Chronology of a serial killer** [Internet]. WHO. [cité 20 déc 2018]. Disponible sur: https://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/
258. WHO/Emergencies preparedness, response. WHO | **Cumulative Number of Reported Probable Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)** [Internet]. WHO. 2005 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/csr/sars/country/en/>
259. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. **Severe acute respiratory syndrome**. *Nat Med*. 2 déc 2004;10:S88-97.

260. McAleer M, Huang B-W, Kuo H-I, Chen C-C, Chang C-L. **An econometric analysis of SARS and Avian Flu on international tourist arrivals to Asia.** *Environ Model Softw.* 2010;25(1):100-6.
261. N. Postel-Vinay, J. Chemardin. **La communication sur le SRAS : un outil essentiel de santé publique.** *Rev Mal Respir.* 2004;21(6):1061-5.
262. Formenty P, Roth C, Gonzalez-Martin F, Grein T, Ryan M, Drury P, et al. **Les pathogènes émergents, la veille internationale et le Règlement sanitaire international (2005).** *Médecine Mal Infect.* 2006;36(1):9-15.
263. Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)** [Internet]. Union Européenne. 2016 [cité 24 mai 2019]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ecdc_en
264. Raj VS, Osterhaus AD, Fouchier RA, Haagmans BL. **MERS: emergence of a novel human coronavirus.** *Curr Opin Virol.* 2014;5:58-62.
265. OIE. « **Une seule santé** » : **OIE - World Organisation for Animal Health** [Internet]. 2019 [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.oie.int/fr/pour-les-medias/editoriaux/detail/article/one-health/>
266. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. **Global trends in emerging infectious diseases.** *Nature.* 2008 ; 451(7181):990-3.

Annexes

Annexe I



Annuaire de l'École pratique des hautes études (EPHE), Section des sciences historiques et philologiques

Résumés des conférences et travaux

**139 | 2008
2006-2007**

Histoire de la médecine
Paléopathologie

Pierre L. Thillaud



Édition électronique

URL : <http://journals.openedition.org/ashp/497>
ISSN : 1969-6310

Éditeur

École pratique des hautes études. Section des sciences historiques et philologiques

Édition imprimée

Date de publication : 1 octobre 2008
Pagination : 307-309
ISSN : 0766-0677

Référence électronique

Pierre L. Thillaud, « Paléopathologie », *Annuaire de l'École pratique des hautes études (EPHE), Section des sciences historiques et philologiques* [En ligne], 139 | 2008, mis en ligne le 26 novembre 2008, consulté le 03 mai 2019. URL : <http://journals.openedition.org/ashp/497>

Tous droits réservés : EPHE

PALÉOPATHOLOGIE

Chargé de conférences : M. Pierre L. THILLAUD

Programme de l'année 2006-2007 : I. *Paléopathologie, paléo-épidémiologie et pathocénoses.*
— II. *Actualités paléopathologiques.*

I. *Paléopathologie, paléo-épidémiologie et pathocénoses.*

Le concept de pathocénose a été défini en 1969, par Mirko Drazen Grmek (1924-2000), ancien directeur d'études de la section, comme l'ensemble formé par la coexistence de tous les états pathologiques qui règnent au sein d'une population déterminée dans le temps et dans l'espace et qui, dans une situation écologique stable, tend vers un état d'équilibre. Les changements diachroniques que ne manque de connaître cet équilibre, justifient l'étude de la dynamique de la pathocénose. Les relations qui unissent ces maladies ne relèvent que de trois modes fondamentaux : la symbiose, l'antagonisme et l'indifférence. De manière assez surprenante, M. D. Grmek ne s'est pas véritablement engagé dans l'application de cette approche séduisante de l'histoire des maladies et des états sanitaires des populations anciennes ou disparues. Quarante ans plus tard, que doit-on penser du concept de pathocénose ? Deux choses, au moins. Si le terme fut régulièrement appliqué à des descriptions d'ensembles morbides affectant des populations anciennes, jamais ces exercices ne se soumièrent aux exigences méthodologiques de son concepteur. Les progrès réalisés par la paléopathologie nous engagent à examiner les aménagements qu'il serait souhaitable de lui apporter pour le rendre plus opérationnel.

Les sources de la connaissance des pathocénoses historiques sont diversement alimentées par la documentation historique traditionnelle, les enseignements de la géographie médicale, les données issues des recherches paléodémographiques et au premier chef par la paléopathologie. Depuis près de 40 ans, la promotion de la paléopathologie est fondée sur son importante participation à la connaissance de l'histoire des maladies et sa contribution majeure dans la reconstitution des pathocénoses du passé, n'hésitant point aussi à prétendre apporter aux historiens les éléments probants de la nature des facteurs qui les déterminent et de bon nombre de ceux qui sont à l'origine de leur dynamique. Les résultats enregistrés par la paléopathologie organique, l'ostéo-archéologie et dans une moindre mesure, l'iconodiagnostic, portent témoignage de la réalité de cette contribution.

La pathocénose regroupe l'ensemble des maladies et des autres circonstances de la morbidité humaine (accidents) qui coexistent au sein d'une population donnée, à un moment donné. Cet ensemble tend à un équilibre tant qu'un facteur ne modifie pas les rapports hiérarchiques qui président à cet état en favorisant la dominance d'une nouvelle maladie ou plus exactement, d'un groupe de maladies, au détriment de celui qui occupait jusque là cette position. Tout se passe comme si de tous temps les groupements humains se sont trouvés soumis à une météorologie morbide et à ses inévitables

variations alternant le grand beau temps, la grisaille et les tempêtes. Il convient donc d'identifier les nuages morbides qui composent ce ciel de la morbidité. A cet effet, le chargé de conférences propose l'usage du concept de « nuages morbides », proche de celui de « complexe pathogène » de Max Sorre mais tenant compte du caractère rétrospectif de son objet. Sept nuages forment le ciel de cette météorologie sanitaire. Le nuage *dégénératif* (arthroses, ...), *traumatique* (fractures, blessures, ...), *carentiel* (rachitisme, scorbut, anémies, ...), *infectieux* (germes banaux ou spécifiques : lèpre, peste, tuberculose, tréponématoses ; paludisme, ...), *congénital* (nanisme, luxation de la hanche, anémies, ...), *néoplasique* (tumeurs bénignes et cancers primitifs ou secondaires) et *toxique* (carie dentaire, goutte, hydrargyrisme, ...).

Les facteurs de rupture qui semblent commander la dynamique des pathocénoses peuvent, à l'image des nuages morbides, être répartis dans sept groupes : *physiques* (climats, régimes des eaux, ...), *chimiques* (pollutions, intoxications, ...), *politiques* (expansions pacifiques ou belliqueuses, ...), *économiques* (variations des modes de production ruraux, flux commerciaux, industrialisation, ...), *sociaux* (sédentarisation, urbanisation, ...), *sanitaires* (hygiène, asepsie, antiseptie, vaccinations, ...) et *culturels* (religions, ...).

Déjà, quelques grandes ruptures pathocénotiques ont été identifiées. On peut citer : la néolithisation, marquée par la sédentarisation et la pratique de l'élevage, qui exposeront désormais les hommes à la majorité des maladies infectieuses qu'ils subissent encore ; la bascule mycobactérienne survenue entre le VI^e et le XIV^e siècle, détrônant la lèpre au bénéfice de la tuberculose avec la complicité des coups de boutoir récurrents portés par les épidémies de peste ; la spectaculaire compétition des diverses composantes du groupe des tréponématoses engagée à l'occasion des premiers échanges entre l'Ancien et le Nouveau Monde et, bien plus proche de nos contemporains, les effets très perceptibles des relations qui unissent les maladies cardio-vasculaires et dégénératives, aux surplus agricoles et à la tertiarisation des sociétés occidentales.

Force est de reconnaître toutefois que ces illustrations de la dynamique de la pathocénose relèvent toutes d'une dimension macro-sanitaire et que les outils proposés jusqu'à présent ne produisent leurs effets que sur une échelle bien moindre, dans la mesure où ils ne s'appliquent qu'à l'évaluation sanitaire fragmentaire d'un territoire et d'un peuplement forcément très limités.

Dans la perspective de doter la connaissance des pathocénoses anciennes d'une méthode adaptée à la réalité des sources disponibles, le chargé de conférences s'est rapproché de Joël Coste, directeur d'études de la Section mais également professeur des universités-praticien hospitalier, spécialiste de biostatistique et d'informatique médicale, pour lui proposer une collaboration de recherche visant à la modélisation des résultats des observations ostéo-archéologiques propre à définir une typologie des pathocénoses anciennes et à son expérimentation sur quelques nécropoles représentatives des pratiques habituelles de l'archéologie, de l'anthropologie physique et de la paléopathologie.

II. Actualités paléopathologiques

Au titre des actualités paléopathologiques, le chargé de conférences a procédé comme les années précédentes, à la revue systématique des dernières livraisons des

périodiques spécialisés : *Paleopathology Newsletter (PPN)* et *International Journal of Osteoarchaeology (IJOA)* et des actes de congrès récents, prenant prétexte de certains articles ou communications, pour développer une analyse historique et critique des sujets choisis.

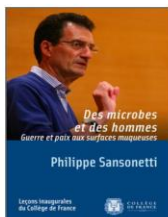
Un développement particulier a été donné d'une part, aux lésions de *cribra orbitalia* et d'autre part, au taurodontisme.

La lésion de *cribra orbitalia* a été décrite pour la première fois en 1885 par H. Welcker. Depuis, cet état criblé de l'os du toit de l'orbite suscite les interprétations étiopathogéniques les plus variées. Durant 40 ans cependant, la communauté des paléopathologistes s'est accordée à reconnaître dans les anémies et plus généralement dans les carences martiales, nutritionnelles ou infectieuses, les causes de l'hyperplasie médullaire qui serait seule responsable de cette lésion de *cribra orbitalia*. Une reprise critique des données relatives à cette question, fondée sur l'examen macroscopique des lésions, la compréhension rétrospective de leur genèse et la paléo-épidémiologie, nous invite à ne plus identifier cette lésion comme une improbable forme hyperplasique « universelle », mais à distinguer trois types lésionnels bien distincts de *cribra orbitalia*, relevant respectivement : de la variation anatomique, de l'ostéopériostite et de l'érosion corticale. Cette proposition oblige désormais les paléopathologistes à prendre la mesure d'une plus grande diversité d'étiologies dans l'interprétation rétrospective des différentes formes lésionnelles de *cribra orbitalia*.

Le taurodontisme est le nom donné à une malformation dentaire consistant en un allongement de la chambre pulpaire avec pour conséquence, une division très distale des racines. Parce qu'elle fut primitivement et assez systématiquement observée sur la dentition de spécimens néanderthaliens, indépendamment de leur sexe et de leur âge ainsi que du type de la dent affectée, cette anomalie fut dans un premier temps considérée comme un caractère morphologique propre à ce peuplement préhistorique. Son observation comparable, également significative, dans de nombreuses populations primitives et chez nos contemporains sains ou plus souvent atteints d'une maladie génétique (Trisomie 21, Klinefelter, ...), s'est bien vite opposée à cette interprétation. Si à l'heure actuelle, aucune des explications physiopathologiques et étiologiques proposées ne s'impose véritablement, il semble que les efforts de mastication produits durant la croissance avec des dents déciduales et le bruxisme, puissent être à l'origine du plus grand nombre des cas observables de cette malformation dentaire.

Comme chaque année, les auditeurs ont été conviés à une visite du musée Dupuytren afin de se familiariser avec l'observation macroscopique des lésions osseuses anciennes. À la même occasion, le chargé de conférences avait invité le professeur Françoise Bouchet, directeur du laboratoire de parasitologie de la faculté de pharmacie de Reims, pour une présentation de : *La paléoparasitologie : ses principes, ses méthodes et ses applications*.

Annexe II



Philippe Sansonetti

Des microbes et des hommes. Guerre et paix aux surfaces muqueuses
Leçon inaugurale prononcée le jeudi 20 novembre 2008

Collège de France

Des microbes et des hommes. Guerre et Paix aux surfaces muqueuses

Leçon inaugurale prononcée le jeudi 20 novembre 2008

Philippe Sansonetti

DOI : 10.4000/books.cdf.197
Éditeur : Collège de France, Fayard
Lieu d'édition : Paris
Année d'édition : 2009
Date de mise en ligne : 24 janvier 2013
Collection : Leçons inaugurales
ISBN électronique : 9782722601031



<http://books.openedition.org>

Édition imprimée
Date de publication : 22 avril 2009

Ce document vous est offert par Université de Lille



Référence électronique

SANSONETTI, Philippe. *Des microbes et des hommes. Guerre et Paix aux surfaces muqueuses : Leçon inaugurale prononcée le jeudi 20 novembre 2008* In : *Des microbes et des hommes. Guerre et paix aux surfaces muqueuses : Leçon inaugurale prononcée le jeudi 20 novembre 2008* [en ligne]. Paris : Collège de France, 2009 (généré le 16 mai 2019). Disponible sur Internet : <<http://books.openedition.org/cdf/197>>. ISBN : 9782722601031. DOI : 10.4000/books.cdf.197.

Ce document a été généré automatiquement le 16 mai 2019.

Des microbes et des hommes. Guerre et Paix aux surfaces muqueuses

Leçon inaugurale prononcée le jeudi 20 novembre 2008

Philippe Sansonetti

- 1 Monsieur l'Administrateur,
Mes chers collègues et confrères,
Mesdames, Messieurs.
- 2 Merci Monsieur l'Administrateur et cher Pierre pour cette introduction élogieuse et chaleureuse. Merci, chers collègues de m'avoir jugé digne d'être membre de ce Collège. Ma très sincère gratitude à celles et ceux d'entre vous qui m'ont directement accompagné et soutenu dans ce projet de création d'une chaire de *Microbiologie et maladies infectieuses*.

La paix et ses compromis, l'homme hybride primate-microbes.

- 3 L'homme évolue dans un monde microbien : bactéries, virus, virus de bactéries (les bactériophages), levures et champignons. Citons aussi les parasites mono et multicellulaires, même s'ils n'entrent pas dans la définition des microbes *stricto sensu* car ils sont une cause majeure d'infection. Dans cette leçon, je parlerai beaucoup des bactéries, car c'est sur elles qu'a porté l'essentiel de mon travail scientifique.
- 4 Dès que les êtres vivants sont devenus multicellulaires, ils ont dû socialiser avec les microbes, premiers occupants de la planète, et établir avec eux un état de commensalisme, voire de symbiose. Les êtres multicellulaires modèles, comme le vers *Caenorhabditis* et la mouche *Drosophila*, ont un microbiote commensal – c'est le terme désormais utilisé pour définir la flore microbienne résidente – et sont sensibles à des pathogènes. Les systèmes gouvernant la gestion de cette interface, qui sont nés de l'adaptation de mécanismes parmi les plus fondamentaux du développement, ont été

remarquablement conservés au cours de l'évolution, de l'insecte aux primates supérieurs. « Rien en biologie n'a de sens, sauf à la lumière de l'évolution », disait Theodosius Dobzhansky. La co-évolution homme-microbes ne s'est pas résumée à la reconnaissance et à l'éradication des pathogènes ; elle a aussi mené à la tolérance des microbiotes commensaux. La veille microbiologique de notre organisme est permanente. *Si vis pacem, para bellum*. C'est sous ce paradoxe que s'est forgé notre système immunitaire : « vaincre l'ignorance, apprendre la tolérance, ajuster la réponse à la gravité de la délinquance », c'est un défi sociétal que nous imposent les microbes.

- 5 À côté des maladies infectieuses aiguës, on observe des colonisations chroniques ne donnant lieu à des complications significatives que dans un pourcentage limité de cas. Ainsi, dans les régions pauvres de la planète, la bactérie *Helicobacter pylori*, un pathogène gastrique, peut coloniser la population dès le plus jeune âge, mais elle ne donnera lieu à des complications (ulcère gastroduodéal, cancer de l'estomac) que chez une fraction limitée des individus. Faut-il la décrire comme un commensal violant la frontière, ou comme un pathogène furtif assurant sa survie prolongée ? Faut-il invoquer la susceptibilité variable des individus en fonction de leur bagage génétique, ou des facteurs environnementaux ? Probablement les quatre à la fois, ce qui souligne que la recherche dans le domaine des maladies infectieuses doit être multidisciplinaire.
- 6 Rappelons ici que près de 20% des cancers sont d'origine infectieuse, donc sujets à prévention efficace quand un vaccin est disponible. Que les opposants au vaccin contre l'hépatite B et les dubitatifs du vaccin HPV¹ méditent ces faits.
- 7 Pour compliquer ce schéma, certaines pathologies comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (la maladie de Crohn par exemple) reflètent une mauvaise gestion de l'interface avec notre microbiote commensal. L'analyse génétique de ces maladies commence à nous fournir des gènes candidats, qui sont autant de pistes orientant vers la nature moléculaire et cellulaire de cette interface. Va-t-il falloir revoir nos concepts et définitions des maladies infectieuses ? Susceptibilité génétique à des microorganismes de l'environnement habituellement non pathogènes, infections opportunistes des sujets immunodéprimés, infections plurimicrobiennes : les postulats de Koch souffrent des exceptions. Les voies de la co-évolution hôte-microbe restent souvent impénétrables, et seule une perspective évolutionniste fondée sur une vision de pression sélective mutuelle a un sens.
- 8 « Les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements », écrivait déjà Charles Darwin. « L'évolution procède comme un bricoleur qui pendant des millions et des millions d'années, remanierait lentement son œuvre, la retouchant sans cesse, coupant ici, allongeant là, saisissant toutes les occasions d'ajuster, de transformer, de créer », écrit François Jacob dans *Le Jeu des possibles*². Sans cette lecture, on ne peut comprendre comment s'est développée notre interface avec les microbes : par exemple, comment une voie gouvernant le développement dorso-ventral de la mouche a pu devenir une voie de perception des microorganismes jusque chez les mammifères ; ou encore, comment un flagelle bactérien a pu se transformer en un appareil de sécrétion de toxines, ou *vice versa*. L'interface hôte-microbe a tout du bricolage de week-end et rien de l'*Intelligent design*. « La nature est prodigue en diversité mais pingre en innovations », disait encore Charles Darwin.
- 9 Au fond, l'homme est un hybride primate-microbes. Nous hébergeons dix fois plus de bactéries que nous ne possédons de cellules somatiques et germinales. Le tractus

intestinal héberge l'essentiel de ce microbiote, atteignant le chiffre astronomique de 10^{14} bactéries (cent mille milliards). L'extrapolation des résultats d'identification moléculaire indique que nous hébergerions de 15 à 30 000 espèces différentes. On peut donc considérer que la séquence du génome humain ne sera pas complète tant que l'on ne disposera pas de celle de son microbiome, soit probablement un pool de gènes 100 fois supérieur au génome humain. C'est une gageure, car le microbiote varie d'un individu à l'autre, d'une région à l'autre, d'un site anatomique à l'autre.

- 10 Ces *terrae incognitae*, nouvelles frontières de la recherche microbiologique, font dès maintenant l'objet d'analyses métagénomiques par plusieurs consortiums nord-américains, européens, japonais et chinois. Mon premier cours sur le commensalisme microbien s'accompagnera d'un séminaire de notre collègue Joël Doré de l'INRA sur les attentes et les limites de ces analyses métagénomiques.
- 11 Simplifions... Le microbiote intestinal comporte deux grands groupes : les firmicutes, bactéries à Gram positif anaérobies, et les bacteroidetes, bactéries à Gram négatif anaérobies. Les protéobactéries qui nous sont les plus familières, comme *Escherichia coli*, sont en fait ultraminoritaires – au moins à l'homéostasie, car dans des situations pathologiques, comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les équilibres sont rompus et les bacteroidetes disparaissant au profit des protéobactéries. Qui est l'œuf, qui est la poule ? Est-ce la maladie inflammatoire qui cause le déséquilibre du microbiote, ou le déséquilibre qui cause la maladie inflammatoire ?
- 12 J'ai dit « Simplifions ... » ? Essayons. Le microbiote intestinal a une activité métabolique globale équivalente à celle d'un organe comme le foie. Cet organe surnuméraire a de nombreuses fonctions. Il maintient un effet de barrière contre les microorganismes allogènes, éventuellement pathogènes. Il assure l'homéostasie de la barrière épithéliale intestinale en stimulant sa restitution en cas d'altération, mais assure aussi le développement et le maintien du système immunitaire muqueux ainsi que du réseau vasculaire sous-épithélial. Il joue un rôle clé dans la nutrition et le métabolisme : hydrolyse et fermentation des polyosides complexes (particulièrement des sucres végétaux pour lesquels notre équipement enzymatique fait défaut), biosynthèse de vitamines, production d'acides gras à chaînes légères qui représentent une source nutritionnelle majeure pour l'épithélium, détoxification des xénobiotiques alimentaires. Il ne s'agit donc plus de commensalisme au sens générique du terme, mais bien d'une symbiose.
- 13 Que serions-nous sans notre microbiote ! Peut-être devient-il cependant un handicap dans un monde occidental dominé par l'hygiène et le déséquilibre alimentaire. Cet organe surnuméraire pourrait-il nous rendre obèses ou diabétiques comme les travaux récents du groupe de Jeff Gordon aux USA le laissent entrevoir ?
- 14 Nous nous sommes récemment engagés dans l'analyse moléculaire et cellulaire des mécanismes et des signaux par lesquels le microbiote régule l'homéostasie de l'axe crypto-villositaire intestinal, des cellules souches de la crypte aux cellules épithéliales différenciées de la surface ; nous cherchons aussi à comprendre comment cette homéostasie est rompue par les microbes pathogènes. L'ouverture de cette interface microbiologie-biologie du développement illustre la richesse des opportunités de recherche offertes par la microbiologie.

La guerre et ses confrontations, un programme génétique pour la virulence.

- 15 Venons en maintenant aux pathogènes. Même s'ils sont minoritaires dans cet environnement microbien, leur impact est majeur : chaque année, les maladies infectieuses et parasitaires tuent environ 15 millions d'individus dont 12 millions d'enfants, sans parler de la morbidité et des séquelles dévastatrices laissées par certaines d'entre elles. Le coût économique et social de ce désastre est énorme, en particulier dans les pays du Sud où surviennent plus de 90 % des infections, freinant le développement des plus défavorisés d'entre eux. Mieux vaut connaître ces pathogènes pour mieux les combattre. Peut-on d'ailleurs tirer une ligne définissant d'un côté les bonnes bactéries – le microbiote – et d'un autre les mauvaises, celles qui sont pathogènes ?
- 16 Charles Nicolle posait déjà cette question dans *Destin des Maladies Infectieuses*³, qui rassemble les leçons qu'il a données au Collège de France au début des années 1930. Au sein de la complexité du monde microbien, parmi les critères de forme, de voies métaboliques et de spécificités antigéniques – ce qu'il appelait « la mosaïque de pouvoirs » –, un seul critère émergeait de sa réflexion : « Ce qui fait la spécificité d'un agent pathogène, disait-il, ce sont ses propriétés virulentes. » En cela, il retrouvait Émile Roux : « La virulence d'un microbe est son aptitude de vivre dans l'organisme des êtres supérieurs et d'y sécréter des poisons. » Peu à peu, la théorie microbienne des maladies infectieuses de Louis Pasteur se précisait grâce aux travaux et à la réflexion de ses élèves et successeurs, y compris Elie Metchnikov dont nous avons célébré cette année le centenaire du Prix Nobel pour la découverte de la phagocytose ; grâce aussi aux travaux de Robert Koch et de son école, de Paul Ehrlich à Emil von Behring, ce dernier démontrant que la séroneutralisation de la toxine tétanique ou diphtérique était suffisante à inhiber la maladie, apportant la preuve magistrale d'un facteur de virulence signature moléculaire d'un pathogène. Et Charles Nicolle de conclure dans une formidable intuition : « Il y a donc de bonnes raisons de penser que la virulence est liée à un support matériel. Ne la voyons-nous pas subir parfois des variations brusques auxquelles on peut donner légitimement le sens et le nom de "mutations", et ces variations subites se traduire, en dehors de l'adaptation à un être nouveau, par l'acquisition de propriétés pathogènes nouvelles vis-à-vis de l'espèce animale qu'elle [la bactérie pathogène] infecte ordinairement ? » 1932, tout y est ! ... Tout sauf le support matériel.
- 17 Presque concurrentement, Frederick Griffith découvre à Londres la transformation chez le pneumocoque, permettant à trois chercheurs du Rockefeller à New York (Oswald Avery, Colin McLeod et Maclyn McCarty) de démontrer que le principe transformant de Griffith – capable de restaurer l'expression de sa capsule, donc sa virulence, à une souche acapsulée de pneumocoque – était détruit par l'enzyme DNase. Cette expérience prouvait que le support matériel de la virulence était l'acide désoxyribonucléique qui « accessoirement » devenait LE support de l'hérédité !
- 18 On découvre rapidement que certains facteurs clés de la virulence, comme la toxine diphtérique, sont codés par des éléments génétiques mobiles comme le bactériophage bêta. Puis survient, dans les années 1950, la révolution de la génétique moléculaire : André Lwoff, Jacques Monod, François Jacob, Elie Wolmann et bien d'autres forgent les concepts et les outils qui vont permettre de faire se rejoindre, sinon *Escherichia coli* et éléphant, au moins *Escherichia coli* et microorganismes pathogènes.

- 19 Stanley Falkow eut alors l'intuition que cette génétique moléculaire naissante allait permettre de déchiffrer le pouvoir pathogène des microbes. Dans son livre *Infectious Multiple Drug Resistance* publié en 1975, le dernier chapitre est consacré aux balbutiements de cette étude génétique, venant à la suite d'une revue exhaustive des travaux sur la génétique de la résistance des bactéries aux antibiotiques, qui était la problématique émergente des années 1970. Ce fut le commencement de la fin de la vague d'optimisme qui avait trop rapidement condamné les maladies infectieuses. Et c'est ainsi que, jeune interne des Hôpitaux de Paris, je décidai d'aller suivre les cours de l'Institut Pasteur pour acquérir, grâce en particulier à Agnès Ullmann, Aline Brachet et Yves Chabbert, les bases nécessaires pour entamer cette analyse. J'y reviendrai.
- 20 Que nous ont appris la génétique moléculaire, puis la génomique des pathogènes ? *Escherichia coli* s'est avéré dès le début constituer un excellent modèle. Cette même espèce comporte en effet des isolats commensaux et des isolats pathogènes, ces derniers pouvant se décomposer en plusieurs pathovars intestinaux, urinaires, septicémiques, responsables de méningites. Il est vite apparu qu'au delà des propriétés métaboliques et antigéniques souvent prises en défaut, – ce que n'aurait pas renié Charles Nicolle –, chacun de ces pathovars a une signature génétique complexe correspondant à l'accrétion génomique d'éléments ; certains sont mobiles, les bactériophages et les plasmides ; d'autres sont fixés dans le chromosome mais probablement d'origine phagique : les « îlots de pathogénicité ». Cette pathogénicité s'est construite par sauts quantiques, sans oublier la « touche finale » de mise de l'ensemble de ce dispositif sous le contrôle d'une stricte hiérarchie de régulations répondant aux conditions environnementales (figure 1). Les séquençages et les analyses pangénomiques ont parfaitement confirmé ce concept, traduisant l'existence de flux constants de gènes. Une de mes leçons portera sur l'identité génétique et moléculaire des pathogènes.

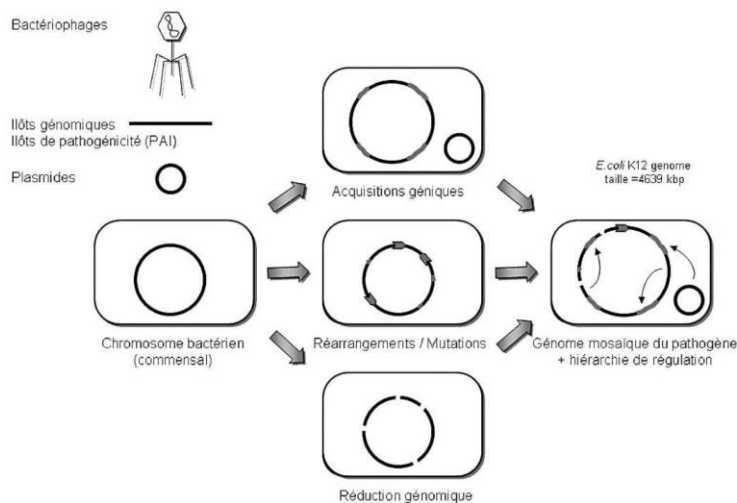


Figure 1 : Mécanismes impliqués dans l'évolution des génomes bactériens

- 21 Des questions persistent bien sûr :
– Quelle est l'origine de ces gènes étrangers ?

– Ce modèle est-il vrai pour l'ensemble des pathogènes ? La réponse simple est : « souvent mais pas toujours ». Les organismes modèles sont des objets idéaux de recherche à condition de savoir en sortir.

– Enfin, les virus ont-ils subi une évolution génomique similaire ? Oui, sans doute, pour les grands virus ADN comme les Pox et les Herpes, qui ont acquis des gènes de leurs partenaires cellulaires leur servant essentiellement à leurrer notre système immunitaire. C'est moins clair pour les virus ARN, où les recombinaisons intra-espèce et la piètre fidélité de l'ARN polymérase contribuent à générer la diversité nécessaire à l'adaptation aux hôtes et aux sauts d'espèce. Que manque-t-il au « cahier des charges » du virus H5N1⁴ pour causer une pandémie grippale ? Nous tâcherons d'y réfléchir.

- 22 Revenons au cœur du paradoxe du commensalisme et de la pathogénicité qui sont gérés par les mêmes systèmes de surveillance immunologiques. Les commensaux intestinaux établissent un subtil dialogue moléculaire avec l'épithélium à travers le filtre de mucus de surface, sur lequel ils sont établis en biofilms complexes. Ils sont maintenus à distance respectable par un gradient de facteurs antimicrobiens épithéliaux, et perçus en proximité et densité par l'échantillonnage permanent de molécules propres au monde procaryote. Ce dialogue moléculaire résulte, via l'analyse et le filtrage épithélial de ces signaux, en une situation tolérogène⁵ pour le microbiote. Des mécanismes sans doute très proches président à la tolérance des autres microbiotes, particulièrement le microbiote cutané.
- 23 Les pathogènes disposent eux d'un arsenal de facteurs de virulence leur permettant d'accéder aux surfaces de l'hôte, d'y adhérer, éventuellement de les envahir, d'y injecter grâce à des systèmes dédiés des toxines qui vont assurer la subversion de la barrière épithéliale et de ses systèmes de défense immunitaire. L'ensemble de ces effets est perçu par l'hôte comme un signal de danger, d'un seuil d'alerte dépassé : d'où une réponse immunitaire innée inflammatoire microbicide (figure 2), mais aussi destructrice, largement responsable des symptômes et lésions de la maladie. Il est temps de parler de nos travaux sur *Shigella*.

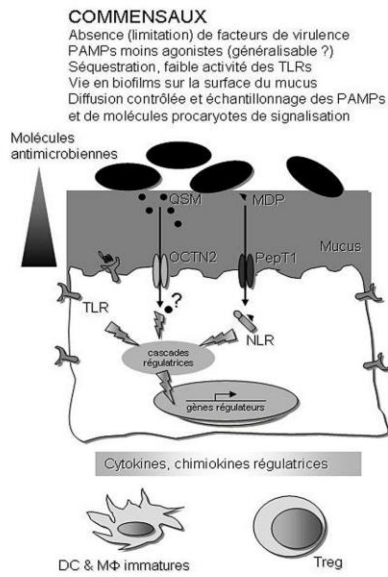


Figure 2a : Commensalisme⁶.

PATHOGENES
 Mucinasés
 Adhésines
 Invasines
 Systèmes de sécrétion Type III/IV
 Hémolysines
 Engagement massif des récepteurs aux produits microbiens (TLR, NLR)

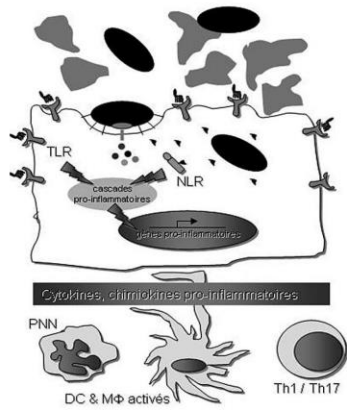
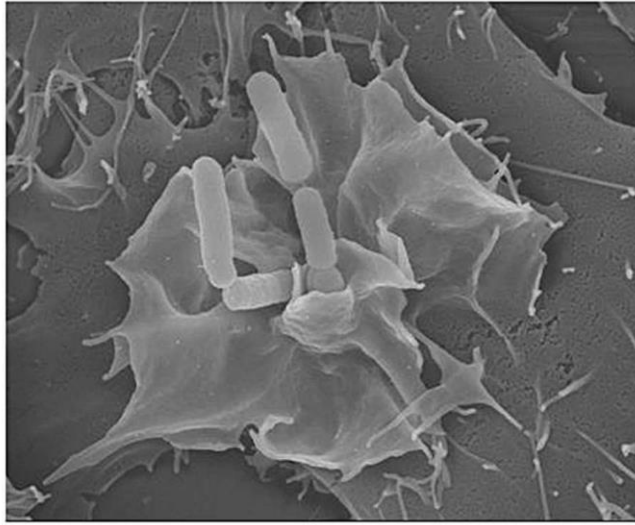


Figure 2b : Pathogénicité⁷.

***Shigella*, modèle de déchiffrement de l'identité virulente d'un microorganisme.**

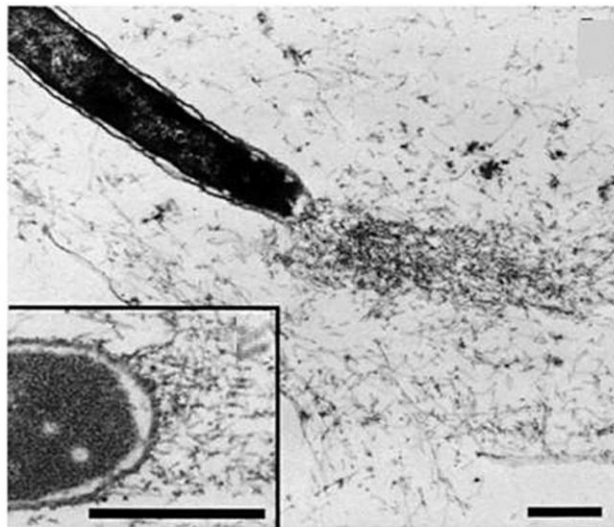
- 24 En 1978, je contactai Léon LeMinor qui dirigeait l'Unité des Entérobactéries de l'Institut Pasteur et je lui fis part de mon désir d'appliquer mes connaissances toutes fraîches en génétique à l'étude d'un pathogène. Je choisis *Shigella*, la bactérie responsable de la dysenterie bacillaire, une colite inflammatoire aiguë marquée par des abcès et ulcérations reflétant la capacité de la bactérie de rompre l'épithélium intestinal et d'en envahir les cellules. La présence d'un bacille associé à un efflux massif de polynucléaires neutrophiles avait été décrite dans les selles des patients par Chantemesse et Widal, mais c'est le microbiologiste japonais Shiga qui identifia *Shigella dysenteriae*, le bacille qui porte son nom. Endémique, causée par *Shigella flexneri* et *Shigella sonnei*, la shigellose tue encore plusieurs centaines de milliers de nourrissons et d'enfants chaque année et elle est la première cause de malnutrition dans les régions les plus défavorisées. Épidémique, multirésistante, causée par *Shigella dysenteriae* 1 ou Bacille de Shiga, elle décime, comme le choléra, les camps de réfugiés avec des taux d'attaque et de mortalité très élevés. Scientifiquement, *Shigella* avait aussi un double avantage : très proche d'*Escherichia coli*, elle pouvait être manipulée génétiquement comme ce microorganisme modèle. Invasive, capable de pénétrer l'épithélium du colon humain, elle permettait de récapituler un grand nombre des étapes possibles de la virulence d'un microorganisme. Le choix s'avéra bon.
- 25 Je montrai rapidement que le support génétique de l'invasion de *Shigella* était extrachromosomique : un grand plasmide⁸ de 220 kb permettait à la bactérie d'entrer dans les cellules épithéliales de l'hôte. Ce fut à cette époque la première preuve que l'invasivité pouvait être analysée génétiquement. Nanti de cette découverte, je partis en stage postdoctoral dans le groupe de Samuel Formal à Washington. En deux ans, je confirmai le rôle de ce plasmide, le transférai par conjugaison assistée chez *Escherichia coli* et – grâce à une approche de conjugaison interrompue utilisant des souches de *Shigella* Hfr donatrices dans ce même *Escherichia coli* – je cartographiai l'essentiel des loci chromosomiques, reconstruisis de toutes pièces une souche complètement virulente de *Shigella* et identifiai ainsi, outre le plasmide de virulence, l'ensemble des loci définissant l'identité génétique de *Shigella* en tant que pathogène : une sorte de génomique avant la lettre. C'est avec ces données qu'à mon retour commença la « saga *Shigella* » à l'Institut Pasteur. Avec Hélène d'Hauteville, Joëlle Mounier, Philippe Clerc, Tony Maurelli et Lina Bernardini, nous décrivîmes les éléments de bases de l'invasion cellulaire : clonage des séquences plasmidiques nécessaires à l'entrée de la bactérie dans les cellules par un processus de macropinocytose dépendant de l'actine cellulaire (figure 3a), découverte de la motilité intracytoplasmique et du passage de cellule à cellule des bactéries, phénotype totalement nouveau lui aussi lié à la mobilisation du cytosquelette d'actine cellulaire (figure 3b). Avec Arturo Zychlinsky, nous montrâmes pour la première fois qu'un pathogène bactérien programmait la mort par apoptose⁹ des macrophages qu'il infectait. Paradoxalement, ce processus s'accompagnait d'une libération massive de la cytokine pro-inflammatoire IL-1 beta du fait de l'activation de l'enzyme Caspase 1. Cette apoptose pro-inflammatoire fut considérée comme contradictoire et hérétique : l'apoptose ne pouvait être pro-inflammatoire car sa fonction première était l'élimination silencieuse de cellules permettant le remodelage tissulaire au cours du développement. Magie de la

sémantique, il a suffi de renommer ce phénomène « pyroptose » pour que le concept soit accepté ! Mort et signalisation, nous étions au cœur du concept de perception du danger infectieux.



A

Figure 3a : Foyer d'entrée de *Shigella* par macropinocytose dans une cellule épithéliale. Microscopie électronique à balayage.



B

Figure 3b : Motilité intracellulaire de *Shigella* dépendante de l'actine. (Plate-Forme de Microscopie Electronique, Institut Pasteur)

- 26 La transition était en tout cas assurée entre génétique moléculaire, biologie cellulaire et immunologie, la cellule infectée s'avérant un excellent terrain commun d'études transdisciplinaires. La microbiologie cellulaire naquit à cette époque, inspirée dans notre cas par les avis pertinents de Patrice Boquet. Une interface microbes-cellules fut vite très féconde, en particulier à l'Institut Pasteur, dans d'autres modèles comme celui de *Listeria* remarquablement analysé par le groupe de Pascale Cossart. Les années 1990 virent la création de l'Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, puis de l'Unité INSERM. D'excellents jeunes scientifiques me firent confiance : Claude Parsot, qui avec Robert Ménard et Abdel Allaoui fit émerger le concept d'appareil de sécrétion de type III ; Guy Tran Van Nhieu, qui a déchiffré les bases de la signalisation moléculaire de l'entrée de *Shigella* dans les cellules ; Armelle Phalipon qui a identifié les grandes lignes de la réponse immunitaire de l'hôte contre *Shigella* ; sans oublier Nancy Guillen, qui a eu la sagesse de choisir un autre pathogène entéroinvasif, *Entamoeba histolytica*, l'amibe pathogène ; et Régis Tournebize, qui a choisi de travailler sur *Klebsiella* et l'infection pulmonaire. Diversité d'abord.
- 27 Je vais tenter de vous faire partager les grandes étapes de cette « saga *Shigella* ». Le plasmide de virulence porte un îlot de pathogénicité codant pour une seringue moléculaire ou appareil de sécrétion de type III, capable d'injecter dans la membrane cellulaire deux protéines IpaB et IpaC qui forment un translocateur capable d'injecter d'autres effecteurs moléculaires dans le cytoplasme cellulaire. Une fois entrée dans la cellule, la bactérie rompt la membrane vacuolaire et s'échappe dans le cytoplasme, où se déclenche un mouvement qui permet le passage de cellule à cellule via des protrusions ; d'où une colonisation « souterraine » rapide, protégeant la bactérie contre les défenses de l'hôte. Ces deux phénomènes, entrée et motilité, sont devenus deux paradigmes de la pathogénicité microbienne. Leur analyse a aussi contribué au développement rapide de l'imagerie cellulaire dynamique des interactions hôte-microbes. Dans ce domaine, l'observation précède souvent la découverte et la stimule. C'est pourquoi cette année mon enseignement se terminera par un symposium international sur l'imagerie *in vitro* et *in vivo* des processus infectieux sous le titre « *Seeing is believing* ».
- 28 L'entrée est liée à la capacité du domaine C-terminal de l'invasine IpaC, maintenant ancrée dans la membrane cellulaire, d'activer les petites GTPases de la famille Rho, causant ainsi la nucléation de foyers de polymérisation de l'actine via le complexe Arp2/3. Ceci n'est cependant pas suffisant pour la constitution d'un foyer efficace. C'est le protooncogène *c-src*, recruté et activé par une autre séquence du domaine C-terminal d'IpaC, qui phosphoryle la cortactine, elle-même causant l'assemblage massif de filaments d'actine via le complexe nucléateur Arp2/3¹⁰ à distance du corps bactérien. Celui-ci peut alors être efficacement internalisé par macropinocytose. Chacune de ces étapes peut être imagée : sécrétion des protéines Ipa (grâce au travail de Jost Enninga), remaniement du cytosquelette, recrutement d'une molécule clé de la signalisation comme *c-src*.
- 29 La motilité est liée à l'ancrage sur la membrane externe bactérienne d'une protéine autotransporteur, IcsA, qui recrute la molécule N-WASP¹¹ et l'active, ce qui conduit à la nucléation de l'actine via le complexe Arp2/3, la bactérie se mouvant dans le cytoplasme à la vitesse de ce processus de polymérisation. Ici encore, motilité intracellulaire et passage de cellule à cellule peuvent être imagés. Les bactéries pathogènes ont appris avant nous la biologie cellulaire.

- 30 Une énigme demeurait : *Shigella* entre très inefficacement à travers le pôle apical de l'épithélium intestinal. La combinaison d'approches *in vitro* et *in vivo* nous a permis de montrer le rôle essentiel des cellules M de l'épithélium spécialisé recouvrant les follicules lymphoïdes associés à la muqueuse intestinale. S'il est facile de traverser ces cellules translocatrices, le dôme sous-épithélial est très riche en macrophages, créant un environnement délétère pour les bactéries. Ici prend son sens la pyroptose du macrophage permettant à *Shigella* de survivre et d'envahir le pôle basolatéral des cellules épithéliales, mais aussi de déclencher un processus inflammatoire déstabilisant la barrière épithéliale, facilitant ainsi son invasion.
- 31 L'étape suivante est une claire illustration du potentiel éducatif de ces microorganismes. Nous avons observé avec Thierry Pédrón qu'en position intracellulaire *Shigella* avait la capacité de reprogrammer la cellule épithéliale, l'amenant à exprimer des gènes proinflammatoires. Cette observation nous a amenés à découvrir, avec Dana Philpott, qu'un groupe de protéines à séquences riches en Leucine et fixant le GTP, les protéines Nod, étaient des senseurs intracytoplasmiques des bactéries et que leur agoniste microbien était le muropeptide, un fragment du peptidoglycane, le constituant majeur de la paroi bactérienne. À cette même époque, Jean-Pierre Hugot et Gilles Thomas montraient que les formes familiales sévères de maladie de Crohn étaient souvent associées à une mutation dans le gène Nod2. Nous avons immédiatement joint nos efforts et démontré que ces mutations entraînaient une perte de fonction de Nod2 en présence de son agoniste le muramyl-dipeptide. Et pourtant, comment une protéine Nod, en présence d'un muropeptide peut-elle entraîner une inflammation sévère au cours d'une infection par *Shigella* et entraîner de même une inflammation délétère lorsque, mutée, elle devient non fonctionnelle dans la maladie de Crohn ? Ce paradoxe nous replonge dans la dualité tolérance aux commensaux-réponse aux pathogènes. Nous parlerons de cela dans une de mes leçons.
- 32 Nous avons ainsi identifié un nouvel élément clé du dispositif de perception du danger microbien : l'irruption intempestive et incontrôlée dans le cytoplasme cellulaire de molécules étrangères d'origine bactérienne, prise comme témoin d'une agression par un pathogène. C'est sur ce type de situation que se dessine plus précisément la frontière entre commensaux et pathogènes. Il est apparu récemment qu'il s'agit d'un réseau complexe, incluant par exemple des protéines à hélicase comme Rig-1, capables de sentir la présence intracellulaire d'ARN viral double-brin, mais aussi des molécules comme les NALP¹² capables de percevoir et signaler des éléments de danger plus génériques, non nécessairement microbiens : fuite de potassium, élévation de l'ATP, cristaux d'acide urique.
- 33 Cette reprogrammation proinflammatoire de l'épithélium par *Shigella* assure la subversion de la barrière épithéliale, facilitant accès et invasion du pathogène. Elle entraîne aussi la mise en place de puissants mécanismes antimicrobiens : peptides cationiques antimicrobiens exprimés et sécrétés par l'épithélium, recrutement et migration transépithéliale de polynucléaires neutrophiles et de cellules dendritiques (figure 4).

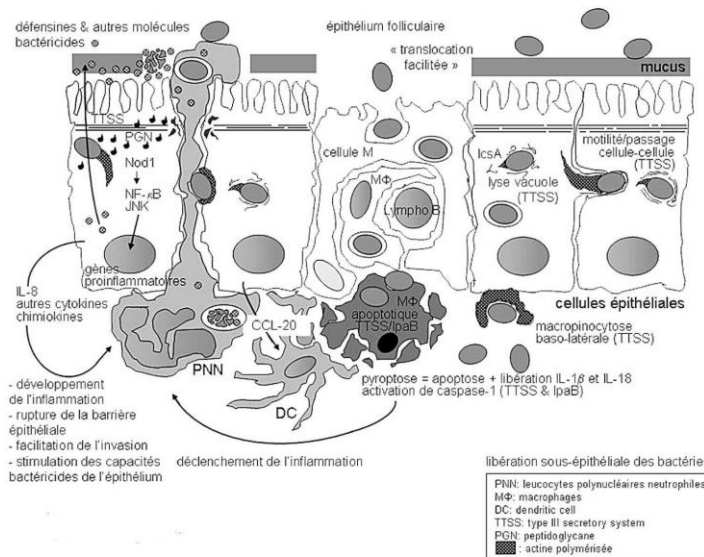


Figure 4. Schéma de la rupture, invasion et destruction inflammatoire de l'épithélium intestinal par *Shigella* ;

- 34 Il ne fut donc pas surprenant de constater que *Shigella* injectait dans les cellules, via l'appareil de sécrétion de type III, une série d'effecteurs codés par le plasmide de virulence : les protéines Osp et IpaH, qui sont des enzymes s'attaquant à des composants clés de la signalisation pro-inflammatoire. N'hésitons plus à parler de toxines. Dong Wook Kim et Claude Parsot ont montré que la protéine OspG était anti-inflammatoire, car se liant à la forme ubiquitinylée des enzymes E2 de transfert de l'ubiquitine impliqués dans la dégradation de I κ B, le chaperon qui maintient inactif dans le cytoplasme le complexe de transcription pro-inflammatoire NF- κ B. Laurence Arbibe a montré que la protéine OspF se concentrait dans le noyau de la cellule infectée, y déphosphorylait les MAPkinases et, de ce fait, entraînait la déphosphorylation de la queue N-terminale de l'histone H3, assurant l'hétérochromatinisation, donc l'inhibition, d'un certain nombre de promoteurs de gènes proinflammatoires, comme l'IL-8, puissant chemoattractant des polynucléaires neutrophiles. La régulation épigénétique de l'inflammation par une toxine, les bactéries l'ont fait ! La biologie du noyau fait donc irruption dans nos thématiques, ce d'autant qu'OspF régule drastiquement la migration transépithéliale des polynucléaires neutrophiles.
- 35 Nous avons récemment montré avec Brice Spérandio et Thierry Pédrón que ces effecteurs injectés supprimaient l'expression des peptides antimicrobiens et le recrutement des cellules dendritiques, créant des conditions optimales pour la colonisation de la muqueuse.
- 36 *Shigella* proinflammatoire et antiinflammatoire, le Yin et le Yang de l'immunité innée maîtrisés par les bactéries : nous ne sommes pas au bout de nos surprises. On pensait que seuls les virus étaient intelligents.

- 37 Nous n'avons pas encore parlé d'immunité adaptative. Armelle Phalipon a pu démontrer que les IgA sécrétoires¹³ étaient un composant majeur de la protection contre *Shigella* à deux niveaux : l'exclusion immune des microorganismes, qui ne peuvent interagir efficacement avec l'épithélium, et la diminution de l'inflammation épithéliale par l'interception de composants bactériens comme le lipopolyside dans le compartiment de recyclage apical de la cellule épithéliale. Elle a pu récemment montrer que les protéines Osp étaient aussi des régulateurs de la réponse adaptative. La prochaine étape est de sortir de notre « épithéliocentrisme » chronique et de nous intéresser à l'effet de l'injection des effecteurs de *Shigella* dans les cellules immunitaires, surtout les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, et les lymphocytes B et T. L'Interféron gamma est un médiateur essentiel de la réponse innée et adaptative anti-*Shigella* ; les preuves d'une régulation négative de cette cytokine par le pathogène s'accumulent.
- 38 Cette saga a abouti non seulement à déchiffrer l'identité génétique et moléculaire de *Shigella* en tant que pathogène, mais aussi à faire émerger des systèmes et des concepts d'intérêt plus général dans le domaine des maladies infectieuses et inflammatoires. Dans la tradition pasteurienne, nous avons tenté de dégager des applications pertinentes de ces recherches. Nous poursuivons un programme de développement d'un vaccin oral contre la dysenterie bacillaire. Une série de souches candidates génétiquement atténuées ont été construites, ménageant tolérance et immunogénicité, afin de développer un vaccin vivant aisément administrable oralement dans les régions endémiques. La mutation centrale porte sur le gène *icsA*. Une fois ce gène délété, la bactérie perd sa capacité de passage de cellule à cellule, donc de colonisation globale de l'épithélium. Nous avons montré chez le singe macaque l'absence de symptôme clinique suivant l'administration orale de ces candidats vaccinaux et une traversée épithéliale au niveau des structures lymphoïdes associées à la muqueuse recto-colique : un scénario idéal pour un vaccin oral, amenant en particulier à la production d'IgA sécrétoires protectrices. Ces candidats vaccins ont subi des essais cliniques chez l'homme, ou ceux-ci sont en cours, initialement au Walter Reed, à Fort Detrick, au St Georges Vaccine Institute à Londres, plus récemment avec Christine Sadorge et Marie-Lise Gougeon à l'Institut Pasteur et Odile Launay au Centre de Vaccinologie Cochin-Pasteur. Il faut maintenant préparer les essais de phase III, d'efficacité en régions endémiques. Dans cette perspective, avec Yves Germani, nous mettons en place un programme intégré d'étude des maladies entériques pédiatriques graves en zones d'endémie via le réseau international des Instituts Pasteur. Il comprend la mise au point de tests de diagnostic rapide des pathogènes entériques par immunochromatographie sur un support exposé directement au matériel pathologique, une analyse épidémiologique de l'incidence de la maladie et de son impact sur la santé de l'enfant, l'identification enfin de sites pour ces futures phases III vaccinales.
- 39 Mais nous avons d'autres fers au feu. Armelle Phalipon, en collaboration avec Laurence Mulard, développe une approche très innovante de vaccin parentéral impliquant la synthèse chimique des antigènes polysidiques complexes du lipopolyside de la surface de *Shigella*, dont on sait qu'ils sont l'antigène protecteur dominant. Nous développons d'autres approches avec des partenaires industriels, le vent tourne... La shigellose est passée du statut peu enviable de maladie ignorée à celui, très envié, de maladie négligée.

Émergence des maladies infectieuses : de la fatalité au volontarisme et à l'anticipation.

- 40 Finalement, l'émergence des maladies infectieuses est-elle fatale ? « Il y aura donc des maladies nouvelles, disait Charles Nicolle. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Comment les reconnaitrons-nous ces maladies nouvelles, comment soupçonnerons nous leur existence avant qu'elles aient revêtu leur costume de symptômes ? » Qu'est-il advenu de ces prévisions faites avant l'introduction des agents anti-infectieux et de la plupart des vaccins ? Elles ont été totalement confirmées.
- 41 Un article récent de *Nature* par Kate Jones et ses collaborateurs collige la survenue de 335 émergences infectieuses entre 1940 et 2004, dont une centaine dans les années 1980, largement en rapport avec l'immunodéficience du SIDA. La majorité est enregistrée dans les régions de hautes latitudes, reflétant sans doute sous-identification, sous-déclaration et sous-publication dans les pays du Sud. On observe une prédominance des zoonoses, les trois quarts étant transmises à partir de la faune sauvage (VIH, Lassa, Marburg, Ebola, SRAS). Les étiologies bactériennes y apparaissent majoritaires, du fait d'un biais de publication d'émergences en rapport avec l'acquisition de résistances aux antibiotiques.
- 42 Pour l'avenir, les conditions de survenue de nouvelles émergences persistent, à l'origine desquelles prédominent les facteurs socio-économiques, environnementaux et écologiques. Ceci vaut pour les pays industrialisés : dangers de la chaîne alimentaire industrielle et développement d'environnements de complexité croissante comme les systèmes d'aération des grands complexes, paradis pour *Legionella pneumophila*, et l'environnement hospitalier qui combine le risque nosocomial et le risque de la multirésistance aux antibiotiques. La pandémie mondiale de staphylocoques résistants à la méthicilline, l'apparition de la résistance à la vancomycine d'abord chez les entérocoques, puis maintenant chez les staphylocoques, sont autant d'exemples d'émergences permanentes dont les coûts sociétaux sont astronomiques.
- 43 Les régions défavorisées de la planète – deux milliards d'individus déshérités vivent avec moins d'un dollar par jour – paieront le plus lourd tribut à l'émergence infectieuse dans le futur. Les facteurs de risque sont la poursuite soutenue de la croissance de la population au moins jusqu'en 2050, la concentration croissante de ces populations privées d'éducation et d'hygiène à la périphérie des mégapoles, l'invasion croissante des zones forestières augmentant les chances de rencontre de nouveaux vecteurs et d'animaux sauvages réservoirs d'agents infectieux. Par ailleurs, l'introduction mal contrôlée d'une chaîne alimentaire industrielle et le développement de structures hospitalières aux standards non maîtrisés dans les pays économiquement émergents favorisent le développement, à une échelle inconnue dans nos régions, d'infections alimentaires et nosocomiales à germes multirésistants.
- 44 Le concept d'une frontière Nord-Sud dans la survenue d'infections émergentes est absurde, voire dangereux. L'augmentation soutenue des voyages et des échanges (2,1 milliards de passagers aériens en 2006) a transformé la terre en un village global où les agents infectieux circulent aussi librement que les individus. Il n'a pas fallu longtemps

pour que le virus du SRAS saute d'une province retirée de la Chine à Hong Kong, puis à Toronto.

- 45 S'il fallait citer un facteur supplémentaire de risque d'émergence infectieuse pour le futur, réfléchissons au vieillissement général des populations. En 2050, près d'un tiers de la population européenne aura plus de 65 ans. Cette tendance au vieillissement existe tout autant dans les pays émergents. L'incidence des maladies infectieuses augmente massivement aux âges extrêmes de la vie et l'efficacité des vaccinations y diminue. Avec l'âge, la lymphopoïèse régresse, la qualité des signaux d'activation diminue, et surtout le thymus – chargé d'éduquer les lymphocytes à remplir leur fonction de reconnaissance de nouveaux antigènes – involue. Le pool des lymphocytes susceptible d'être engagé dans la reconnaissance de nouveaux antigènes, donc de nouveaux agents infectieux, s'effondre et les quelques cellules disponibles s'épuisent à lutter contre des infections virales chroniques comme celles liées aux virus de la famille Herpes. Si ce dernier mécanisme se confirme, le développement et l'utilisation de vaccins contre ces infections deviendrait prioritaire : la vaccination comme prévention de la sénescence du système immunitaire est un nouveau paradigme à réfléchir. Il est urgent d'envisager de retarder l'âge de la retraite du système immunitaire.
- 46 Le contrôle des maladies infectieuses ne sera possible que si nous réussissons à créer, à l'échelle de l'ensemble de la planète, les conditions d'une vraie « transition sanitaire ». Ce concept intriqué comporte des exigences aussi diverses que la découverte d'anti-infectieux innovants, la mise au point de vaccins contre les grandes maladies endémiques, l'amélioration des conditions sanitaires des ghettos suburbains, le renforcement de réseaux de veille et de réaction rapide à l'émergence, recentrés vers le Sud. Internet nous a sans doute sauvés du SRAS. Le temps est aussi venu d'une veille anticipatrice dans les zones à risque de transmission de microorganismes de la faune sauvage à l'homme. Antoine Gessain de l'Institut Pasteur donnera un séminaire sur cette veille moléculaire au passage des rétrovirus en Afrique. Il faut enfin consolider un modèle économique durable prenant en compte les maladies infectieuses. Les partenariats public-privé engagés ces dernières années, incluant de grandes fondations, sont un indiscutable progrès permettant de soutenir des projets ciblés de contrôle d'une maladie. Mais c'est aux États d'assumer la responsabilité de cette lutte sur le long terme par l'éducation et la prévention. Les moyens à consacrer peuvent sembler énormes. Ils sont dérisoires en regard du coût d'une épidémie, voire d'une pandémie : le SRAS a coûté 60 milliards de dollars à l'économie des pays d'Asie. Et qui calculera jamais le réel coût humain et matériel de la pandémie de SIDA ?

La recherche, pari gagnant dans la maîtrise des maladies infectieuses.

- 47 La recherche est le meilleur investissement que nous puissions proposer : microbiologie, humaine et vétérinaire, une et indivisible, physiopathologie et immunologie, épidémiologie et sciences humaines, technologies de l'information et modélisation des épidémies, ingénierie de nouveaux outils diagnostics, mise au point de nouveaux médicaments et vaccins. Lorsqu'il faisait dire à sa reine rouge parlant à Alice : « *It takes all the running you can to keep in the same place* », Lewis Carroll résumait formidablement notre situation face au monde microbien à qui sa diversité et sa rapidité d'évolution permettent de s'adapter à toutes les situations que nous tentons de lui imposer. Si nous n'avancions

pas, le recul sera fatal. Permettez-moi de citer ici l'introduction du rapport « Sciences et technologies » de l'Académie des sciences sur la maîtrise des maladies infectieuses, que nous avons récemment coordonné avec Gérard Orth : « La recherche fondamentale est garante de l'acquisition d'un socle de connaissances dont la qualité et la diversité doivent largement assurer l'état de préparation. Les maladies infectieuses offrent à la recherche fondamentale d'excellents paradigmes d'approches intégrées et transdisciplinaires pour l'étude de processus biologiques complexes. C'est la recherche qui permettra de réduire la marge d'incertitude qui existe dans l'appréciation du risque infectieux et sur laquelle se fonde l'application du principe de précaution. »

- 48 Le contrôle des maladies infectieuses est un tout complexe et intriqué. Prenons le cas des vaccins. Trois commandements sont essentiels.
- 49 *Ne pas baisser la garde.* Au début des années 1970 au Royaume Uni, suite à une campagne virulente contre le vaccin anti-coquelucheux perçu comme mal toléré, la couverture vaccinale du pays s'est effondrée : l'incidence de la coqueluche, qui était proche de zéro, est brutalement repartie à la hausse. Seul le rattrapage d'une couverture vaccinale correcte, grâce à l'usage de vaccins mieux tolérés, a permis de contrôler la résurgence. Cette expérience et le retour actuel de la coqueluche chez les jeunes adultes nous montrent que seul le maintien d'une couverture vaccinale à vie permet le contrôle d'une maladie. L'éradication de la variole a été rendue possible par un certain nombre de caractéristiques propres à cette maladie et à son virus, qui ne sont pas nécessairement réunies pour d'autres pathogènes qui persistent dans notre environnement et ré-émergent dès que nous baissons la garde.
- 50 *Ne pas baisser les bras.* On observait en 2000 une situation médicalement et éthiquement inacceptable : un million d'enfants dans les pays défavorisés mourraient chaque année de rougeole ou développaient une poliomyélite, alors que des vaccins très efficaces étaient disponibles. Un effort international coordonné par l'OMS, impliquant de forts partenariats public-privé, a permis de ramener ces chiffres à 250 000 en 2006, laissant espérer le contrôle de ces maladies. Le volontarisme paie en santé publique.
- 51 *Ne pas baisser de régime en recherche.* Prenons l'exemple de la vaccination contre la méningite à méningocoque C. Un extraordinaire effort de recherche académique et industrielle a permis d'amener sur le marché des vaccins dits « polysidiques conjugués » qui s'avèrent très efficaces sur les bactéries capsulées comme *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Hemophilus influenzae*. Le Royaume Uni a pu contrôler son endémie de méningite à méningocoque C grâce à ce type de vaccin au delà de ses espérances. Les données épidémiologiques montrent la survenue d'une incidence nulle avant même la date prévue par les projections les plus optimistes. Ceci est dû au fait inattendu que ces vaccins non seulement protègent contre la maladie mais diminuent aussi considérablement le portage ; d'où le nouveau concept de « *herd protection* ». Ces vaccins issus de la recherche font mieux que la nature. La mise sur le marché de nouveaux vaccins se poursuit d'ailleurs à un rythme soutenu, mais que de manques et de besoins pour de nouveaux concepts de vaccins et d'adjuvants pour les pathogènes complexes comme Plasmodium, BK et VIH. Seule l'immunologie et la microbiologie fondamentales seront en mesure d'y contribuer efficacement.
- 52 Un dernier mot, optimiste, sur l'impact extraordinaire de la recherche sur le contrôle des maladies infectieuses. Trois exemples.
– La généralisation par l'Établissement Français du Sang du Diagnostic Génomique Viral,

qui est un pur produit de la recherche (PCR, découverte et séquence du génome des virus concernés), a permis d'amener la sécurité transfusionnelle en France à un niveau jamais atteint.

– Le domaine des anti-viraux, qui était marqué par la rareté de médicaments efficaces et non toxiques, a vu récemment, grâce à un effort considérable de recherche stimulé en partie par la flambée du SIDA, la mise à disposition de nouvelles molécules très innovantes, actives sur un spectre élargi de virus. Ce domaine a d'ailleurs été plus vivace que celui des antibactériens, antifongiques et antiparasitaires pour lesquels les besoins d'innovations restent énormes.

– Enfin, ce sont la découverte du VIH à l'Institut Pasteur (qui vient d'être honorée par l'attribution du Prix Nobel à Françoise Barré et Luc Montagnier) et les travaux fondamentaux sur la biologie du rétrovirus (qui ont immédiatement suivi, y compris son séquençage) qui ont permis la mise au point des tests diagnostiques et des traitements pour le contrôle de la maladie. Ancrage dans la médecine, maintien d'une connaissance large du monde microbien, capacité de mobilisation rapide de la science fondamentale et des moyens qui la soutiennent sont les paramètres indispensables du succès. Louis Pasteur nous en a légué les clés au travers d'un modèle organisationnel réactif de la recherche biomédicale dont la modernité transcende les époques. Son modèle comporte aussi le soutien à une recherche appliquée, rebaptisée « translationnelle », visant à convertir la masse phénoménale de connaissances fondamentales en outils pertinents pour le contrôle des maladies infectieuses et parasitaires. C'est une exigence humanitaire, économique et éthique.

- 53 Je voudrais dire un immense merci à toutes les collaboratrices et collaborateurs que je n'ai pu citer, particulièrement les étudiants et post-docs, à celles et ceux qui m'ont appris la médecine et la science, à ma famille, à mes amis et collègues ici présents, à ma mère et mon père qui n'est plus là, à Nicole, mon épouse.
- 54 Laissez moi vous quitter avec Charles Nicolle, auquel je dédie modestement cette leçon : « La connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires. Nous sommes frères parce que le même danger nous menace, solidaires parce que la contagion nous vient le plus souvent de nos semblables. »
- 55 Et avec Joshua Lederberg, récemment décédé. Prix Nobel à 33 ans pour la découverte à 22 ans de la recombinaison génétique bactérienne, visionnaire planétaire du monde microbien, il était le conseiller de la NASA pour la microbiologie : « *We live in evolutionary competition with microbes, bacteria and viruses -- there is no certainty that we will be the winners.* » Loin de moi le désir d'altérer le message d'optimisme par lequel je désirais conclure cette leçon inaugurale ! Je pense que Josh voulait simplement nous rassurer sur le fait que, là où nous finirons tous un jour, les microbes prendront soin de nous avec professionnalisme et efficacité.
- 56 Je vous remercie.

ANNEXES

Leçon inaugurale de Philippe Sansonetti au Collège de France, 20 novembre 2008 :
<https://archive.org/details/Cdflisansonetti>

NOTES

1. *Human papillomavirus*. Ce virus est responsable d'un très grand nombre de maladies sexuellement transmissibles et des cancers du col de l'utérus.
2. François Jacob, *Le Jeu des possibles*. Essai sur la diversité du vivant, Fayard, 1981.
3. Charles Nicolle, *Destin des maladies infectieuses*, Felix Alcan, Paris, 1933.
4. Le virus responsable de la grippe aviaire.
5. Tolérogène : qui crée un état de tolérance immunitaire à un antigène ou à un microorganisme.
6. (1) PAMPs : "*Pathogen-Associated Molecular Patterns*", molécules propres au monde procaryote (lipopolysaccharide, peptidoglycane, flagelline, etc.) dont la reconnaissance permet à l'hôte de discriminer entre monde procaryote et eucaryote. (2) TLRs : "*Toll-Like Receptors*", molécules impliquées dans la perception des PAMPs. (3) DC : cellules dendritiques ; MΦ : macrophages. (4) Treg : lymphocytes T régulateurs.
7. NLR : "*Nod-Like Receptors*", senseurs cytoplasmiques.
8. Plasmide : élément génétique indépendant du chromosome bactérien, capable de répllication autonome, voire de transfert.
9. Apoptose : mort cellulaire programmée n'impliquant pas la lyse cellulaire contrairement à la nécrose, mais sa fragmentation.
10. Arp2/3 : protéine à 7 sous-unités régulant la nucléation et l'assemblage des filaments d'actine de la cellule.
11. N-WASP : protéine à domaine acide recrutant et activant Arp2/3
12. NALP : famille de protéines dont le rôle est d'organiser la réponse cellulaire à différents stimuli environnementaux, y compris certains composés bactériens. La cellule va répondre en libérant de l'interleukine-1 et ainsi stimuler une cascade de médiateurs et des manifestations cliniques inflammatoires.
13. IgA sécrétoires : isotype d'anticorps capable d'être sécrété à travers l'épithélium muqueux.

AUTEUR

PHILIPPE SANSONETTI

Professeur au Collège de France, chaire de Microbiologie et maladies infectieuses

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/49651538>

Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases

Article *in* Nature · December 2010
DOI: 10.1038/nature09575 · Source: PubMed

CITATIONS
836

READS
1,747

13 authors, including:



Felicia Keesing
Bard College
137 PUBLICATIONS 7,592 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Lisa K. Belden
Virginia Polytechnic Institute and State University
122 PUBLICATIONS 4,055 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Peter Daszak
EcoHealth Alliance
497 PUBLICATIONS 26,505 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Andy P. Dobson
Princeton University
326 PUBLICATIONS 33,362 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Host and parasite population dynamics and spillover [View project](#)



Master's research [View project](#)

All content following this page was uploaded by Anna E Jolles on 31 May 2014.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases

Felicia Keesing¹, Lisa K. Belden², Peter Daszak³, Andrew Dobson⁴, C. Drew Harvell⁵, Robert D. Holt⁶, Peter Hudson⁷, Anna Jolles⁸, Kate E. Jones⁹, Charles E. Mitchell¹⁰, Samuel S. Myers¹¹, Tiffany Bogich³ & Richard S. Ostfeld¹²

Current unprecedented declines in biodiversity reduce the ability of ecological communities to provide many fundamental ecosystem services. Here we evaluate evidence that reduced biodiversity affects the transmission of infectious diseases of humans, other animals and plants. In principle, loss of biodiversity could either increase or decrease disease transmission. However, mounting evidence indicates that biodiversity loss frequently increases disease transmission. In contrast, areas of naturally high biodiversity may serve as a source pool for new pathogens. Overall, despite many remaining questions, current evidence indicates that preserving intact ecosystems and their endemic biodiversity should generally reduce the prevalence of infectious diseases.

In June 2010, a new organization, the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES)—patterned after the Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC)—was established to assess changes to the diversity of life on the Earth and how these changes will affect human well-being¹. Human well-being would be adversely affected by biodiversity losses if ecosystems with reduced biodiversity are less able to provide the ecosystem services—such as carbon sequestration, nutrient cycling and resistance to drought—on which humans rely. In recent years, a consensus has emerged that ecosystem functions decline as biodiversity is lost². Here we examine how biodiversity affects the transmission and emergence of infectious diseases and evaluate the evidence that reduced disease transmission is an important ecosystem service provided by high biodiversity.

Biodiversity encompasses the diversity of genes, species and ecosystems. Increases in human populations have resulted in an unprecedented and precipitous loss of biodiversity³. Current extinction rates are estimated to be at least 100–1,000 times background extinction rates and future extinction rates (over the next 50 years) are estimated to be 10 to 100 times present extinction rates³. A large proportion of species in all assessed taxa are currently threatened with extinction (12% of birds, 23% of mammals, 32% of amphibians; 31% of gymnosperms; 33% of corals⁴) and the best estimate of population trends of birds, mammals, amphibians, reptiles and fish indicates that since 1970 global population sizes have declined by almost 30% (ref. 5). Global and local extinction rates of some taxa, particularly microbes, have not been well characterized. For the many organisms that are symbionts of other organisms, extinction of their hosts can cause their extinction too⁶. Collectively, these declines and extinctions are caused by changing the Earth's ecosystems to meet growing demands for food, fresh water, fibre, timber and fuel, and by climate change.

Changes in biodiversity have the potential to affect the risk of infectious disease exposure in plants and animals—including humans—because infectious diseases by definition involve interactions among species. At a minimum, these species include a host and a pathogen;

often many more species are involved, including additional hosts, vectors and other organisms with which these species interact. Intriguingly, biodiversity may play a dual role in the emergence and transmission of infectious diseases. On the one hand, high biodiversity may provide a larger potential source of novel pathogens, but on the other hand, biodiversity can reduce further pathogen transmission for both long-established and newly emerging diseases. We first review the effects of biodiversity on the transmission of established diseases and then turn to disease emergence.

Biodiversity and pathogen transmission

Transmission of pathogens between species

Biodiversity loss might affect disease transmission through several mechanisms (Box 1). If the effect of each species on pathogen transmission were entirely idiosyncratic, one would expect that diversity declines would be equally likely to cause a decrease or an increase in disease transmission in the remaining species. However, in recent years, a consistent picture has emerged—biodiversity loss tends to increase pathogen transmission and disease incidence. This pattern occurs across ecological systems that vary in type of pathogen, host, ecosystem and transmission mode (Table 1). As an example, West Nile virus is a mosquito-transmitted virus for which several species of passerine birds act as hosts. Three recent studies detected strong correlations between low bird diversity and increased human risk or incidence of West Nile encephalitis in the United States^{7–9}. Communities with low avian diversity tend to be dominated by species that amplify the virus, inducing high infection prevalence in mosquitoes and people, while communities with high avian diversity contain many species that are less competent hosts. For hantavirus pulmonary syndrome, a directly transmitted zoonotic disease, correlational and experimental studies have shown that a lower diversity of small mammals increases the prevalence of hantaviruses in their hosts, thereby increasing risk to humans (Box 2). Diversity has a similar effect for plant diseases, with species losses increasing the transmission of two fungal rust pathogens that infect perennial rye grass and other plant species¹⁰.

¹Department of Biology, Bard College, Annandale, New York 12504, USA. ²Department of Biological Sciences, Virginia Tech, Blacksburg, Virginia 24061, USA. ³EcoHealth Alliance, New York, New York 10001, USA. ⁴EEB, Eno Hall, Princeton University, Princeton, New Jersey 08544-3417, USA. ⁵Department of Ecology & Evolutionary Biology, Cornell University, Ithaca, New York 14853, USA. ⁶Department of Biology, University of Florida, Gainesville, Florida 32611, USA. ⁷Center for Infectious Disease Dynamics, Pennsylvania State University, College Station, Pennsylvania 16802, USA. ⁸College of Veterinary Medicine, Oregon State University, Corvallis, Oregon 97331-4801, USA. ⁹Institute of Zoology, Zoological Society of London, London, NW1 4RY, UK. ¹⁰Department of Biology, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina 27599, USA. ¹¹Harvard Medical School, Harvard University, Cambridge, Massachusetts 02138, USA. ¹²Cary Institute of Ecosystem Studies, Millbrook, New York 12545, USA.

BOX 1

Effects of biodiversity on disease transmission

The loss of biodiversity can affect the transmission of infectious diseases⁶⁵ by changing:

(1) The abundance of the host or vector. For plants, seeding experimental fields with plant species that are not hosts for fungal pathogens decreased threefold the pathogen load of species that are hosts, apparently by reducing host density through competition⁶⁶. On the other hand, a greater diversity of host species can sometimes increase pathogen transmission by increasing the abundance of vectors⁶⁷.

(2) The behaviour of the host, vector or parasite. In a more diverse community, one of the parasitic worms that causes schistosomiasis (which infects 200 million people worldwide) is more likely to end up in an unsuitable intermediate host. This can reduce the probability of subsequent infection of humans by 25–99% (ref. 68). For hantavirus in Utah, USA, rodent hosts on more diverse plots are more likely to come in contact with heterospecific mammals and less likely to come in contact with conspecifics, reducing the probability of transmission of the virus⁶⁹. In principle, higher diversity could influence behaviours with a resulting increase in disease transmission⁶⁵ or could alter the evolutionary dynamics of virulence and transmission pathways.

(3) The condition of the host or vector. In experimental rice fields in China, rice plants in genetically diverse mixtures had drier leaves because the mixture changed microclimatic conditions⁶⁹. As a consequence, infection with rice blast fungus was less prevalent in diverse fields. Genetically diverse plantings can also lead to induced resistance in host plants because they are exposed to similar pathogens that are specialists on the other cultivars⁷⁰.

For some disease systems (for example, Lyme disease), multiple mechanisms operate in concert, leading to a compounding effect of biodiversity loss on increased disease transmission (Table 1).

Recent attention has focused on assessing the mechanisms by which reduced biodiversity increases pathogen transmission (Box 1). Biodiversity loss can clearly increase transmission if it reduces predation and competition on reservoir hosts, thereby increasing their density. However, controversy has centred around whether the loss of species can increase transmission in other ways¹. This is because field studies like those on West Nile virus, hantaviruses and rye grass have typically not controlled for changes in host density that can result from changes in 'species richness' (the number of species present in a community, which is a measure of taxonomic diversity). As a consequence, it has been difficult to separate the effects of higher density from those of reduced diversity. Recent experiments confirm that increases in disease transmission can occur when

species richness declines even if host density stays constant. One of the best examples comes from a study of *Schistosoma mansoni*, a trematode that causes schistosomiasis in humans. The parasite alternately infects snails and humans via free-living infectious stages. Host snails were placed in tanks at a constant density either alone or with one or two other species of non-host snails and then exposed to the parasite¹². In single-species treatments, host snails were 30% more likely to be infected because parasites in multi-species treatments often ended up in dead-end hosts. Increased parasite–host encounter rates caused by reduced diversity are sufficient to increase disease transmission for *Schistosoma*.

The loss of species can increase encounter rates between pathogens and hosts, as in the *Schistosoma* example, when the lost species are not hosts for the pathogen. But if the lost species are indeed hosts capable of transmission, this declining diversity could also reduce the total number of hosts, thereby decreasing transmission if all else remains equal^{13,14}. Certainly reductions in the number of hosts can reduce the number of vectors¹⁵ and also their infection prevalence^{16,17}, but empirical examples are relatively rare, in part because the issue has been neglected, and also because all else rarely remains equal. For example, the loss of hosts can cause compensatory increases in the abundances of other hosts, such that total host abundance changes little relative to total host abundance in more diverse communities. Even when total host abundance does decline in less diverse systems, differences in host quality among species can alter simple correlations between host abundance and infection risk¹⁸.

Pathogen transmission is not always a function of host density. For example, the number of infectious bites delivered by highly mobile vectors like mosquitoes can be independent of the density of the host population¹⁴. Transmission of directly transmitted pathogens like hantaviruses can also be independent of host density if transmission involves behavioural encounters, for example, aggressive interactions between rodents, and if the frequency of these encounters does not vary much with host density^{14,19}. In systems like these, the loss of host species can actually increase transmission if the lost hosts are suboptimal for parasite development and reproduction; this is because these suboptimal hosts absorb pathogens but are poor at transmitting them.

In sum, reducing biodiversity can increase disease transmission when the lost species are either not hosts for the pathogen or are suboptimal ones. For pathogens for which transmission is a function of host density, loss of diversity is most likely to increase transmission if the loss causes an increase in the density of competent hosts. The number and diversity of examples of pathogens for which species loss leads to increases in total transmission suggests that these conditions are frequently met (Table 1). Additional studies in other disease systems would better establish the generality of these relationships.

Species diversity versus species identity

The loss of particular species in a community clearly has the potential to increase disease transmission. But does reducing diversity itself increase transmission, or is increased transmission the consequence of the removal of particular species? The answer depends on how species composition changes as richness changes^{20,21}. For example, if those host species most responsible for amplifying the pathogen tend to persist or even thrive as biodiversity is lost, then disease risk will consistently increase as biodiversity declines. On the other hand, if amplifying species tend to disappear as biodiversity declines, then biodiversity loss will tend to reduce disease risk. These hypothetical possibilities indicate the importance of understanding both the non-random sequences by which species are lost from communities, and whether the species that tend to occur only in more species-rich communities tend to amplify or buffer pathogen transmission.

In several case studies, the species most likely to be lost from ecological communities as diversity declines are those most likely to reduce pathogen transmission. In the Lyme disease system of eastern North America, for example, the white-footed mouse is simultaneously the most abundant host species, the most competent host for the Lyme bacterium, and the highest-quality host for immature tick vectors¹⁸

Table 1 | Biodiversity loss can increase transmission

Disease	Mechanism	Reference
Amphibian limb malformation	B	12
Bacteriophage of <i>Pseudomonas syringae</i>	B	52
Coral diseases	A	53
Fungal disease of <i>Daphnia</i>	B	54
Hantavirus disease	A, B	23,55–57
Helminthic parasite of fish	A*	58
Lyme disease	A, B	18,22,59
Malaria	A	60
<i>Puccinia</i> rust infection of ryegrass	A*	10
Schistosomiasis	B	12
Trematode diseases of snails and birds	B	61–63
West Nile fever	A*, B*	7–9,64

Disease examples are since 2005. A more complete table, including several counterexamples, is available from the corresponding author. Mechanisms for effects were reported by authors or demonstrated in the text (A = host/vector abundance; B = host/vector/parasite behaviour; see Box 1 for details). Asterisks indicate a suggested mechanism. Other studies have been reviewed elsewhere^{1,65}.

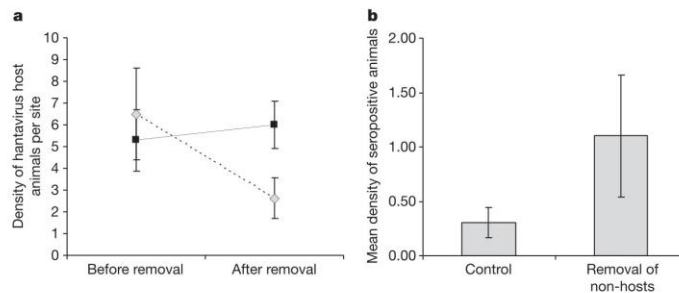
BOX 2

Case study of hantavirus pulmonary syndrome

Hantaviruses are a group of negative-stranded RNA viruses associated with murid rodents. They can cause severe morbidity and mortality in humans, with case-fatality rates near 40% (ref. 71). Infected rodents shed hantavirus in saliva, urine and faeces; transmission to humans occurs through inhalation of aerosolized excreta as well as through rodent bites⁷². The risk of human exposure increases as the density and infection prevalence of rodent reservoirs increase⁷².

In a field study in Oregon, USA, the only variable significantly linked to infection prevalence in deer mouse host populations was mammalian species diversity, with the prevalence of the hantavirus Sin Nombre virus rising from 2% to 14% as diversity declined. Deer mouse population density was not statistically associated with Sin Nombre virus infection prevalence, suggesting that high diversity reduced intraspecific encounters rather than host abundance⁵⁶. A study in Utah, USA⁵⁵, also found a negative correlation between small-mammal diversity and Sin Nombre virus infection prevalence in deer mice. As in Oregon, high diversity reduced infection prevalence apparently by reducing intraspecific encounters rather than by reducing host density, a result supported by experiments¹⁹.

The conclusions of these studies were supported by an experimental study of hantaviruses in small mammal communities of Panamá²³. In replicated plots, small-mammal diversity was reduced by trapping and removing species that are not hosts for the virus; infection prevalence in hosts was compared on manipulated and unmanipulated plots (Box 2 figure). Experimentally reduced small-mammal diversity caused an increase in the density of host species and also in seroconversion rates and seroprevalence within hosts (Box 2 figure).



Box 2 figure | Effects of experimental removal of species. **a**, Mean (\pm standard error) population abundance of hantavirus hosts in Panamá in field plots before and after non-host species had been removed (solid line), and in unmanipulated controls (dashed line). Hosts on control plots underwent a strong seasonal decline in abundance, whereas those on plots

where non-hosts were experimentally removed did not. **b**, Mean (\pm standard error) density of seropositive (currently or previously infected) animals on plots from which non-hosts had been removed and on control plots. Analysed from data provided in ref. 23.

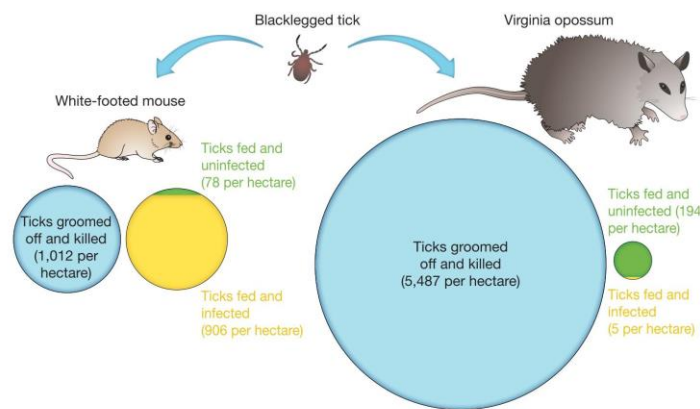


Figure 1 | Roles of host species in the transmission of Lyme disease in the northeastern USA. Lyme disease is transmitted to humans by the bite of an infected blacklegged tick (*Ixodes scapularis*). Immature ticks can acquire the infection if they feed on an infected host and can become infectious to humans if they subsequently survive to the next life stage. White-footed mice are abundant in northeastern forests and feed many ticks¹⁸. Ticks that attempt to

feed on Virginia opossums are likely to be groomed off and killed. Green-and-yellow circles show the mean number of ticks per hectare fed by mice or opossums; yellow shading shows the proportion of ticks infected after feeding. Blue circles show the mean number of ticks per hectare groomed off and killed. Ticks that feed on mice are highly likely to become infected with the bacterium that causes Lyme disease, whereas those that feed on opossums are not.

(Fig. 1). As a consequence, this host species infects a high proportion of the ticks within forest communities. The white-footed mouse is also an ecologically resilient species, present in both species-rich and species-poor communities²². In contrast, Virginia opossums are poor hosts for the pathogen, kill the vast majority of ticks that attempt to feed on them, and are absent from many low-diversity forest fragments and degraded forests where mice are abundant^{18,22}. Therefore, as biodiversity is lost, the host with a strong buffering effect—the opossum—disappears, while the host with a strong amplifying effect—the mouse—remains. The primary hosts for the pathogens that cause West Nile encephalitis, hantavirus pulmonary syndrome, and bartonellosis also appear to be resilient species that increase in abundance as biodiversity is lost^{7,23,24}.

Whether an organism's host competence and its resilience to factors that reduce biodiversity are causally related is an unresolved but critical issue. Traits that make a host resilient to biodiversity loss may also make them susceptible to pathogen infection and transmission. Such a relationship would explain the frequency with which the link between diversity loss and disease transmission has been observed in nature (Table 1). For plants, species that are fast-growing and nutrient-rich with relatively high metabolic rates—characteristics of 'weedy' species—can be more competent hosts for arthropod vectors and plant pathogens than those with less weedy traits²⁵. Plants with these weedy traits are also more likely to become more abundant when plant diversity declines²⁶. Consequently, the very species that have traits permitting persistence in degraded and species-poor ecosystems are also more likely to carry high pathogen and vector burdens. A similar pattern may occur in vertebrates—resilience in the face of disturbances that cause biodiversity loss, such as habitat destruction and fragmentation, is facilitated by life-history features such as high reproductive output and intrinsic rates of increase²⁷. Vertebrates with these features tend to invest minimally in some aspects of adaptive immunity^{28–30}; we hypothesize that this may make them more competent hosts for pathogens and vectors. Understanding the inter-relationships among pathogen transmission, biodiversity loss and inter-specific differences in immune function is an important area for future research. Such studies would illuminate how frequently resilient species are also those that increase pathogen transmission, and might provide general rules about the impact of biodiversity loss on disease transmission.

Diversity within individual hosts

Could changes in biodiversity within the bodies of organisms also alter pathogen transmission? Recent improvements in the ability of researchers to detect unculturable microbial species have allowed documentation of the tremendous diversity of microbes upon and within plants and animals. In human bodies, for example, 90% of all cells are microbial³¹. A number of studies have begun to show links between diseases and the diversity of an organism's 'microbiome'.

Changes in the composition of microbiomes are frequently associated with infection and disease. For example, corals suffering from white plague disease have microbial communities distinctly different from those in healthy corals³². In humans, bacterial vaginosis results from changes in the composition of the vaginal microbial community³³, and this in turn increases the risk of HIV infection³⁴. Although changes in microbial species composition associated with infection are well-documented, few studies have investigated the effects of changes in diversity itself. In a recent investigation, patients with recurrent episodes of infection caused by the bacterium *Clostridium difficile* had significantly lower diversity of intestinal microbes than did control patients³⁵. Correlational studies such as these, though intriguing, make it difficult to determine whether changes in microbial communities are the cause or the consequence of infections. But some experimental studies clearly demonstrate that increasing microbial biodiversity can protect against infection. For example, children with a history of ear infections given a mixture of five strains of *Streptococcus* were less likely to develop subsequent infections compared to a control group³⁶. Similarly, reducing microbial diversity within a host can increase transmission. When mice with persistent infections of *C. difficile* were treated with antibiotics that

reduced the diversity of intestinal microbes, they began shedding *C. difficile* spores at high rates³⁷.

In some of these examples, a rich microbial community appears to regulate the abundance of endemic microbial species that can become pathogenic when overly abundant³⁵. In other cases, high microbial species diversity can prevent colonization by invasive pathogenic species. For example, the more diverse the microbiome surrounding the roots of wheat plants, the more protected the plants were against invasion by the pathogenic bacterium *Pseudomonas aeruginosa*³⁸. Similarly, piglets raised in natural environments supporting a high diversity of microbes were more resistant to invasion by pathogenic gut microbes than those raised in more sterile environments³⁹.

The effects of microbial diversity within and upon host bodies show intriguing similarities to the effects of macroscopic species diversity on disease transmission in aquatic and terrestrial ecosystems. Further exploration of these similarities, and particularly the specific mechanisms operating within hosts, is a critical research frontier because changes in microbial diversity might accompany biodiversity loss in their hosts.

Biodiversity and pathogen emergence

For pathogens already established within ecological communities, we have shown that biodiversity loss frequently increases the rate of transmission. But what role, if any, does biodiversity have in the processes by which new pathogens emerge? Between 1940 and 2004, over 300 emerging disease events were identified in humans around the world⁴⁰. Concomitantly, other emerging infectious diseases also appeared in wildlife, domesticated animals, and crop and wild plants. Emerging infectious diseases include those in which the pathogen has evolved into a new strain within the same host species, for example, through the evolution of drug resistance (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or MRSA) or switched to new host species (for example, human immunodeficiency virus or HIV, severe acute respiratory syndrome or SARS). In some cases, the switch to new host species is accompanied by a change in geographic range (for example, West Nile virus in the Americas).

For pathogens that establish in new species, the emergence process involves multiple steps, including the initial invasion into the new host ('spillover'), the production of transmission stages within the new host, and the establishment of the pathogen in the host population as a whole^{41,42}. The effect of biodiversity may vary for each of these steps. For the initial invasion, biodiversity may act as a source pool. This hypothesis is supported by surveys of emerging diseases of humans: most are zoonotic—jumping to humans from other vertebrate animals⁴³. In one recent analysis, the probability of emergence of pathogens from wildlife to humans was positively correlated with mammalian wildlife species richness when data were corrected for reporting bias⁴⁰. Other environmental and socioeconomic factors that bring humans into closer contact with potentially new pathogens (for example, forest clearing for agriculture, wildlife hunting) may also contribute to this pattern. Indeed, almost half of the zoonotic diseases that have emerged in humans since 1940 resulted from changes in land use, from changes in agricultural or other food production practices, or from wildlife hunting (Fig. 2). These human activities increase rates of contact between humans and animals, which may be a critical factor underlying spillover.

Once spillover of the pathogen into a new host has occurred, high densities of that host species may facilitate pathogen establishment and transmission within the new host⁴⁴. For example, Nipah virus spilled over from wild fruit bats to domestic pigs in Malaysia; high densities of pigs in local farms appear to have facilitated establishment of pig-to-pig transmission, and the pathogen then spilled over from pigs to humans⁴⁴. Such high densities of domesticated species are almost always associated with low biodiversity.

In contrast to emergence through host-switching, 20% of emergence events between 1940 and 2004 arose through the evolution of drug resistance⁴⁰. For these cases, biodiversity of microbial communities within hosts may have a protective effect; human use of antibiotics is

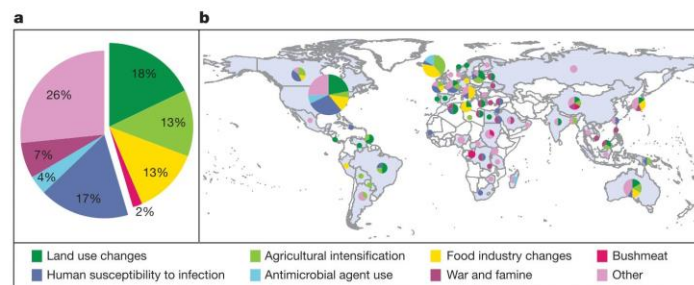


Figure 2 | Drivers and locations of emergence events for zoonotic infectious diseases in humans from 1940–2005. **a**, Worldwide percentage of emergence events caused by each driver; **b**, Countries in which the emergence events took place, and the drivers of emergence. The size of the circle represents the number of emergence events: for scale, the number of events in the United States was 59. Globally, almost half of these diseases resulted from changes in land use, changes

thought to select for resistant microbes by eliminating the great diversity of non-resistant microbial strains and species that suppress resistant strains in the absence of antibiotics. Investigations using recent advances in microbial detection support this idea^{45,46}. Thus, reduced microbial diversity may be an important underlying cause of the emergence of drug-resistant pathogens; this too requires further investigation.

Managing pathogens by managing biodiversity

The addition of particular species—for example, natural enemies or competitors—can reduce the impacts of established pathogens. For example, experimental addition of a naturally occurring bacterium, *Janthinobacterium lividum*, to the skin of the endangered frog *Rana mucosa* eliminated frog mortality from experimental infection with chytridiomycosis, which is devastating amphibian populations worldwide⁴⁷. For corals, application of phages isolated from natural communities can control the spread of bacterial infections⁴⁸. The growing interest in ‘probiotics’ for humans and harvested species provides another example of this approach⁴⁹.

More broadly, biodiversity itself seems to protect organisms, including humans, from transmission of infectious diseases in many cases (Table 1). Preserving biodiversity in these cases, and perhaps generally, may reduce the incidence of established pathogens. To preserve high diversity in nature, conservation scientists have developed robust methods that reflect the key principle that larger areas sustain larger numbers of species⁵⁰. Methods of conserving microbial diversity within and upon bodies or in the environment are less well developed, but avoiding the overuse of antimicrobial compounds is essential. Critically, future research on the relationship between biodiversity and disease must avoid conflating the effects of biogeographic patterns of biodiversity (for example, higher diversity in lower latitudes) with those of anthropogenic reductions in extant biodiversity, because policy and management options can far more readily affect the latter than the former.

For emerging diseases, the observation that a more diverse microbiome within a host suppresses strains that are resistant to antimicrobial compounds suggests that avoiding the over-use of these compounds in medicine and agriculture can prevent the emergence of resistant strains. For pathogens that emerge by switching host species, three management approaches are warranted. First, potential emergence ‘hotspots’ could be predictable on the basis of land-use change and underlying biodiversity patterns; these areas should be targeted for surveillance of endemic wildlife pathogens that have the potential to jump host species^{40,51}. Second, preserving and protecting intact habitats in these hotspots provides a simple, direct way of reducing human–animal contact and reduces the likelihood of emergence of new pathogens, although methods for achieving reduced contact are not always straightforward³¹. And third, to reduce the probability that pathogens become established and

in agricultural and other food production practices, or through wildlife hunting, which suggests that contact rates between humans and other animals are an important underlying cause of zoonotic disease emergence. ‘Other’ includes international travel and commerce, changes in human demographics and behaviour, changes in the medical industry, climate and weather, breakdown of public health measures, and unspecified causes. Analysed from data in ref. 40.

transmissible within a new host population once spillover occurs, the husbandry of high-density monocultures of domestic animals, particularly in areas at high risk of spillover, should be subject both to more intensive surveillance and to measures that reduce contact between wildlife and livestock. Managing potential emergence hotspots by attempting to eliminate them is likely to backfire because the species most resilient to habitat destruction and degradation may be those that amplify pathogen transmission.

Despite many recent advances in our understanding of biodiversity and disease, much remains to be learned. First, we must increase the number of disease systems for which we understand the effects of biodiversity loss on disease transmission across a range of spatial and temporal scales. We must also focus on how to implement specific policies informed by this science. Future research, for example, should monitor changes in epidemiology in regions in which conservation measures are imposed compared to reference sites. A major challenge will be to untangle the complex ways in which other global anthropogenic trends—such as climate change, biotic exchange, nutrient pollution, armed conflict and economic collapse—interact with biodiversity loss to influence disease dynamics, and which of these trends have the greatest impacts on human well-being. Despite remaining questions, connections between biodiversity and disease are now sufficiently clear to increase the urgency of local, regional, and global efforts to preserve natural ecosystems and the biodiversity they contain.

- Marris, E. New UN science body to monitor biosphere. *Nature*. doi: 10.1038/news.2010.297 (2010).
- Naeem, S., Bunker, D., Hector, A., Loreau, M. & Perrings, C. *Biodiversity, Ecosystem Functioning, and Human Wellbeing: an Ecological and Economic Perspective* (Oxford University Press, 2009).
- Mace, G. M., Masundire, H. & Baillie, J. E. M. in *Ecosystems and Human Well-Being: Current State and Trends: Findings of the Condition and Trends Working Group Vol. 1, Ch. 4* (Millennium Ecosystem Assessment Series, Island Press, 2005).
- IUCN. *IUCN Red List of Threatened Species* Version 2010.2. (<http://www.iucnredlist.org/>) (downloaded on 29 June 2010).
- Loh, J. et al. in *2010 and Beyond: Rising to the Biodiversity Challenge* (ed. Loh, J.) (Living Planet Index, WWF, 2008).
- Dobson, A. P. et al. Homage to Linnaeus: How many parasites? How many hosts? *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 11482–11489 (2008).
- Allan, B. F. et al. Ecological correlates of risk and incidence of West Nile virus in the United States. *Oecologia* **155**, 699–708 (2009).
- Ezenwa, V. O., Godsey, M. S., King, R. J. & Guptill, S. C. Avian diversity and West Nile virus: testing associations between biodiversity and infectious disease risk. *Proc. R. Soc. Lond. B* **273**, 109–117 (2006).
- Swaddle, J. & Calos, P. Increased avian diversity is associated with lower incidence of human West Nile infection: observation of the dilution effect. *PLoS ONE* **3**, e2488 (2008).
- Roscher, C., Schumacher, J., Foitzik, O. & Schulze, E.-D. Resistance to rust fungi in *Lolium perenne* depends on within-species variation and performance of the host species in grasslands of different plant diversity. *Oecologia* **153**, 173–183 (2007).
- Begon, M. in *Infectious Disease Ecology: Effects of Ecosystems on Disease and of Disease on Ecosystems* (eds Ostfeld, R., Keesing, F. & Eviner, V.) 12–29 (Princeton University Press, 2008).

12. Johnson, P. T. J., Lund, P., Hartson, R. B. & Yoshino, T. Community diversity reduces *Schistosoma mansoni* transmission and human infection risk. *Proc. R. Soc. Lond. B* **276**, 1657–1663 (2009).
Through careful experimentation, the authors establish that the presence of another species can reduce parasite transmission even if the total density of hosts remains constant.
13. Rudolf, V. H. & Antonovics, J. Species coexistence and pathogens with frequency-dependent transmission. *Am. Nat.* **166**, 112–118 (2005).
14. Dobson, A. P. Population dynamics of pathogens with multiple host species. *Am. Nat.* **164**, S64–S78 (2004).
15. Cecère, M. C., Gürtler, R. E., Chuit, R. & Cohen, J. Effects of chickens on the prevalence of infestation and population density of *Triatoma infestans* in rural houses of northwest Argentina. *Med. Vet. Entomol.* **11**, 383–388 (1997).
16. Bouma, M. & Rowland, M. Failure of passive zoophylaxis: cattle ownership in Pakistan is associated with a higher prevalence of malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **89**, 351–353 (1995).
17. Laurenson, M. K., Norman, R. A., Gilbert, L., Reid, H. W. & Hudson, P. J. Identifying disease reservoirs in complex systems: mountain hares as reservoirs of ticks and louping-ill virus, pathogens of red grouse. *J. Anim. Ecol.* **72**, 177–185 (2003).
18. Keesing, F. et al. Hosts as ecological traps for the vector of Lyme disease. *Proc. R. Soc. Lond. B* **276**, 3911–3919 (2009).
This paper presents a suite of mechanisms by which diversity could reduce disease transmission and reviews the literature for evidence of these mechanisms.
19. Clay, C. A., Lehmer, E. M., St. Jeor, S. & Dearing, M. D. Testing mechanisms of the dilution effect: deer mice encounter rates, *Sin Nombre* virus prevalence and species diversity. *Ecol. Health* **6**, 250–259 (2009).
20. Ostfeld, R. S. & LoGiudice, K. Community disassembly, biodiversity loss, and the erosion of an ecosystem service. *Ecology* **84**, 1421–1427 (2003).
The authors use analytical models of Lyme disease to explore the importance of knowing the order in which species are lost as biodiversity declines.
21. Johnson, P. T. J. & Thieltges, D. W. Diversity, decoys and the dilution effect: how ecological communities affect disease risk. *J. Exp. Biol.* **213**, 961–970 (2010).
This paper reviews how diversity could affect disease transmission with particular attention to the transmission of parasites.
22. LoGiudice, K. et al. Impact of host community composition on Lyme disease risk. *Ecology* **89**, 2841–2849 (2008).
23. Suzán, G. et al. Experimental evidence for reduced mammalian diversity causing increased hantavirus prevalence. *PLoS ONE* **4**, e5461 (2009).
24. Kosoy, M. E. Distribution, diversity, and host specificity of *Bartonella* in rodents from the Southeastern United States. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **57**, 578–588 (1997).
25. Cronin, J. P., Welsh, M. E., Dekkers, M. G., Abercrombie, S. T. & Mitchell, C. E. Host physiological phenotype explains pathogen reservoir potential. *Ecol. Lett.* doi: 10.1111/j.1461-0248.2010.01513.x (2010).
26. Pilgrim, E. S., Crawley, M. J. & Dolphin, K. Patterns of rarity in the native British flora. *Biol. Conserv.* **120**, 161–170 (2004).
27. Cardillo, M. et al. The predictability of extinction: biological and external correlates of decline in mammals. *Proc. R. Soc. Lond. B* **275**, 1441–1448 (2008).
28. Martin, L. B., Hasselquist, D. & Wikelski, M. Investment in immune defense is linked to pace of life in house sparrows. *Oecologia* **147**, 565–575 (2006).
29. Martin, L. B., Weil, Z. M. & Nelson, R. J. Immune defense and reproductive pace of life in *Peromyscus* mice. *Ecology* **88**, 2516–2528 (2007).
30. Lee, K. A., Wikelski, M., Robinson, W. D., Robinson, T. R. & Klasing, K. C. Constitutive immune defenses correlate with life-history variables in tropical birds. *J. Anim. Ecol.* **77**, 356–363 (2008).
31. Turnbaugh, P. J. et al. The human microbiome project. *Nature* **449**, 804–810 (2007).
32. Sunagawa, S. et al. Bacterial diversity and White Plague disease-associated community changes in the Caribbean coral *Montastraea faveolata*. *ISME J.* **3**, 512–521 (2009).
33. Holzman, C. et al. Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Am. J. Public Health* **91**, 1664–1670 (2001).
34. Atshili, J., Poolea, C., Ndumbab, P. M., Adimoraa, A. A. & Smith, J. S. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS* **22**, 1493–1501 (2008).
35. Chang, J. Y. et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Infect. Dis.* **197**, 435–438 (2008).
36. Roos, K., Håkansson, E. G. & Holm, S. Effect of recolonisation with “interfering” α streptococci on recurrences of acute and secretory otitis media in children: randomised placebo controlled trial. *Br. Med. J.* **322**, 1–4 (2001).
37. Lawley, T. D. et al. Antibiotic treatment of *Clostridium difficile* carrier mice triggers a supershedder state, spore-mediated transmission, and severe disease in immunocompromised hosts. *Infect. Immun.* **77**, 3661–3669 (2009).
38. Matos, A., Kerkhof, L. & Garland, J. Effects of microbial community diversity on the survival of *Pseudomonas aeruginosa* in the wheat rhizosphere. *Microb. Ecol.* **49**, 257–264 (2005).
39. Mulder, I. E. et al. Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces. *BMC Biol.* **7**, doi: 10.1186/1741-7007-7-79 (2009).
40. Jones, K. et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* **451**, 990–993 (2008).
This paper explores patterns in emerging infectious diseases of humans during the 20th century and predicts hotspots for future disease emergence events.
41. Hudson, P., Perkins, S. & Cattadori, I. in *Infectious Disease Ecology: Effects of Ecosystems on Disease and of Disease on Ecosystems* (eds Ostfeld, R., Keesing, F. & Eviner, V.) 347–367 (Princeton University Press, 2008).
42. Wolfe, N., Dunavan, C. P. & Diamond, J. Origins of major human infectious diseases. *Nature* **447**, 279–283 (2007).
43. Woolhouse, M. E. J. & Gowtage-Sequeria, S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 1842–1847 (2005).
44. Epstein, J. H., Field, H. E., Luby, S., Pulliam, J. R. C. & Daszak, P. Nipah virus: Impact, origins, and causes of emergence. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **8**, 59–65 (2006).
45. Flanagan, J. L. et al. Loss of bacterial diversity during antibiotic treatment of intubated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 1954–1962 (2007).
46. Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M. L. & Relman, D. A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* **6**, e280 (2008).
47. Harris, R. et al. Skin microbes on frogs prevent morbidity and mortality caused by a lethal skin fungus. *ISME J.* **3**, 818–824 (2009).
48. Efrony, R., Atad, I. & Rosenberg, E. Phage therapy of Coral White Plague disease: properties of phage BA3. *Curr. Microbiol.* **58**, 139–145 (2009).
49. Sleator, R. D. & Hill, C. New frontiers in probiotic research. *Lett. Appl. Microbiol.* **46**, 143–147 (2008).
50. Margules, C. & Sarkar, S. *Systematic Conservation Planning* (Cambridge University Press, 2007).
51. Wolfe, N. D., Daszak, P., Kilpatrick, A. M. & Burke, D. S. Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 1822–1827 (2005).
52. Dennehy, J. J., Friedenberg, N. A., Yang, Y. W. & Turner, P. E. Virus population extinction via ecological traps. *Ecol. Lett.* **10**, 230–240 (2007).
53. Raymundo, L. J., Halford, A. R., Maypab, A. P. & Kerr, A. M. Functionally diverse reef-fish communities ameliorate coral disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 17067–17070 (2009).
54. Hall, S. R. et al. Friendly competition: evidence for a dilution effect among competitors in a planktonic host–parasite system. *Ecology* **90**, 791–801 (2009).
55. Clay, C., Lehmer, E. M., St. Jeor, S. & Dearing, M. D. *Sin Nombre* virus and rodent species diversity: a test of the dilution and amplification hypotheses. *PLoS ONE* **4**, e6467 (2009).
56. Dizney, L. J. & Ruedas, L. A. Increased host species diversity and decreased prevalence of *Sin Nombre* virus. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 1012–1018 (2009).
57. Tersago, K. et al. Population, environmental, and community effects on local bank vole (*Myodes glareolus*) Puumala virus infection in an area with low human incidence. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* **8**, 235–244 (2008).
58. Kelly, D. W., Paterson, R. A., Townsend, C. R., Poulin, R. & Tompkins, D. M. Has the introduction of brown trout altered disease patterns in native New Zealand fish? *Freshwat. Biol.* **54**, 1805–1818 (2009).
59. Brunner, J. & Ostfeld, R. S. Multiple causes of variable tick burdens on small-mammal hosts. *Ecology* **89**, 2259–2272 (2008).
60. Carlson, J. C., Dyer, L. A., Ormlin, F. X. & Beier, J. C. Diversity cascades and malaria vectors. *J. Med. Entomol.* **46**, 460–464 (2009).
61. Kopp, K. & Jokela, J. Resistant invaders can convey benefits to native species. *Oikos* **116**, 295–301 (2007).
62. Thieltges, D. W., Bordalo, M. D., Caballero-Hernandez, A., Prinz, K. & Jensen, K. T. Ambient fauna impairs parasite transmission in a marine parasite–host system. *Parasitology* **135**, 1111–1116 (2008).
63. Thieltges, D. W., Reise, K., Prinz, K. & Jensen, K. T. Invaders interfere with native parasite–host interactions. *Biol. Invasions* **11**, 1421–1429 (2009).
64. Koening, W. D., Hochachka, W. M., Zuckerberg, B. & Dickinson, J. L. Ecological determinants of American crow mortality due to West Nile virus during its North American sweep. *Oecologia* **163**, 903–909 (2010).
65. Keesing, F., Holt, R. D. & Ostfeld, R. S. Effects of species diversity on disease risk. *Ecol. Lett.* **9**, 485–498 (2006).
66. Mitchell, C. E., Mitchell, C. A., Tilman, D. & Groth, J. V. Effects of grassland plant species diversity, abundance, and composition on foliar fungal disease. *Ecology* **83**, 1713–1726 (2002).
67. Saul, A. Zoophylaxis or zoopotentiality: the outcome of introducing animals on vector transmission is highly dependent on the mosquito mortality while searching. *Malar. J.* **2**, 32–50 (2003).
68. Laracuente, A., Brown, R. A. & Jobin, W. Comparison of four species of snails as potential decoys to intercept schistosome miracidia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **28**, 99–105 (1979).
69. Zhu, Y.-Y. et al. Panicle blast and canopy moisture in rice cultivar mixtures. *Phytopathology* **95**, 433–438 (2005).
70. Mundt, C. Use of multiline cultivars and cultivar mixtures for disease management. *Annu. Rev. Phytopathol.* **40**, 381–410 (2002).
71. CDC. Hantavirus pulmonary syndrome in five pediatric patients—four states, 2009. *Morbidity Mortality Week. Rep.* **58**, 1409–1412 (2009).
72. Yates, T. L. et al. The ecology and evolutionary history of an emergent disease: hantavirus pulmonary syndrome. *Bioscience* **52**, 989–998 (2002).

Supplementary Information is linked to the online version of the paper at www.nature.com/nature.

Acknowledgements We acknowledge the support of the joint NSF-NIH Ecology of Infectious Disease programme and the EPA Biodiversity and Human Health programme. M. Gillespie provided help in the preparation of the manuscript.

Author Contributions F.K. and R.S.O. conceived the review. F.K., L.K.B., P.D., A.D., C.D.H., R.D.H., P.H., A.J., K.E.J., C.E.M., S.S.M. and R.S.O. wrote and edited the text. T.B. prepared Fig. 2.

Author Information Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints. The authors declare no competing financial interests. Readers are welcome to comment on the online version of this article at www.nature.com/nature. Correspondence and requests for materials should be addressed to F.K. (keesing@bard.edu).

FORÊTS TROPICALES, CHANGEMENTS D'USAGE DES SOLS ET RISQUES INFECTIEUX ÉMERGENTS

JEAN-FRANÇOIS GUÉGAN – BENOÎT DE THOISY – AHIDJO AYOUBA – JULIEN CAPPELLE

QU'EST-CE QU'UNE MALADIE INFECTIEUSE ÉMERGENTE ?

Des 1 500 à 2 000 agents infectieux ou parasitaires reconnus être responsables de maladies dans la population humaine mondiale, 177 (12,5 %) d'entre eux sont apparus ces 40 dernières années (Woolhouse et Gowtage-Sequeria, 2005 ; Smith et Guégan 2010). Si des foyers épidémiques, des épidémies voire même des pandémies ont eu lieu *a posteriori* de ces découvertes, la plupart de ces maladies infectieuses émergentes (MIEs) ont aussi pu exister auparavant et être rapportées à d'autres pathologies ou encore passées inaperçues. Maladie à virus Nipah, maladie à virus de Lassa, Sida/VIH, infections à Coronavirus comme le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), maladie de Lyme, ou, encore, nouvelles formes de grippe aviaire ou porcine, autant d'appellations qui nous font craindre le retour du quatrième cavalier de l'Apocalypse, porteur du sceau de la peste ou des épidémies (Apocalypse 15 : 1-8 ; Matthieu 24 : 7 ; Luc 21 : 11).

Qu'entend-on exactement par MIEs ? D'où proviennent les agents microbiens, viraux ou parasites qui sont responsables de ces MIEs ? Ce phénomène est-il nouveau et à quoi le doit-on exactement ? Pourquoi s'y intéresser quand la charge mondiale des maladies (*Global Burden of Disease* ; Murray et Lopez, 2017) tend à s'accroître en dépit d'un discours général très rassurant et que la part de mortalité et morbidité due aux maladies infectieuses et parasitaires anciennes n'est toujours pas contrôlée et affecte de manière disproportionnée les pays en développement ?

Les maladies infectieuses ont longtemps représenté la principale cause de mortalité dans le monde. Avec le développement de l'hygiène et de l'assainissement urbain, grâce également à l'avènement des anti-infectieux et des programmes de vaccination, elles ont progressivement cédé du terrain. Le début des années 1980 et les suivantes allaient voir néanmoins apparaître le VIH et sa diffusion planétaire, l'identification de nouveaux agents infectieux (*Legionella*, *Campylobacter*, prion, virus de l'hépatite C, etc.), l'augmentation de l'incidence de certaines maladies ou une maîtrise insuffisante de leur diffusion, l'apparition d'agents infectieux auparavant inconnus, l'extension de pathologies infectieuses au-delà de zones délimitées où ils sévissaient auparavant comme le virus du Nil occidental ou plus récemment ceux des maladies à virus Zika ou du Chikungunya, l'émergence d'agents zoonotiques devenant pathogènes pour l'humain, la progression des résistances aux antibiotiques, la prise de conscience de l'importance des infections acquises lors des soins, la mise en évidence du lien entre certains agents infectieux et des maladies chroniques considérées jusque-là comme non infectieuses (*Helicobacter pylori* et ulcère duodénal, *Tropheryma*

whipplei et maladie de Whipple), annonçant un retour des maladies infectieuses (Leport et Guégan, 2011).

L'émergence ou la ré-émergence peuvent être le fait de :

- modifications de l'agent infectieux, survenant par mutation ou réassortiment de matériel génétique, sous l'influence de facteurs de sélection, identifiés ou non, tels que l'augmentation du niveau d'immunité globale d'une population pour un sous-type de virus grippal, la pression de sélection par les antibiotiques pour les bactéries résistantes, ou encore la mutation d'une partie du génome de l'agent visant à une meilleure adaptation de ce dernier à son hôte... ;
- causes environnementales, qui, par des modifications du milieu, de l'écologie, des technologies, des conduites humaines, de l'interaction avec le milieu animal ou végétal, peuvent créer des conditions biologiques favorables à la transmission d'un agent infectieux connu ou nouveau. Ainsi, l'intensification des méthodes d'élevage augmente le risque d'émergence des zoonoses, à travers une densité accrue des contacts entre l'homme et l'animal, et des modifications écologiques des habitats respectifs (Jones *et al.*, 2008) ;
- modifications de l'hôte, en particulier celles affectant sa susceptibilité aux infections, ou celles affectant ses relations sociales ou avec l'environnement.

Dans cet article, nous nous contenterons de prendre des exemples relatifs aux MIEs dont l'entité causale, un virus, une bactérie, un champignon parasite ou encore un protozoaire, est apparue relativement récemment et n'était pas connu de la science et de la médecine auparavant ; dans cette situation on parle d'émergence. Une autre situation correspond à des agents infectieux connus auparavant mais dont les incidences/prévalences sont en nette recrudescence dans certaines régions du Monde ; il s'agit alors de maladie dite ré-émergente. Nous ne discuterons pas des MIEs correspondant aux agents infectieux connus auparavant mais chez lesquels des pressions de sélection médicamenteuses ont engendré des formes, ou souches, résistantes comme avec les antibiotiques par exemple (Leport et Guégan, 2011). Nous nous focaliserons sur le fait de comprendre le rôle des forêts tropicales et équatoriales comme acteurs d'une extraordinaire diversité en micro-organismes et parasites, et mettrons en évidence à l'aide de différentes illustrations le rôle primordial des modifications écologiques engendrées par les activités humaines dans le phénomène. Les effets du changement climatique, seuls ou en synergie avec ceux des perturbations environnementales, seront discutés à la lumière des résultats de recherche les plus récents.

LES FORÊTS TROPICALES ET ÉQUATORIALES, « HOT-SPOTS » DE DIVERSITÉ BIOLOGIQUE ET EN MICRO-ORGANISMES PATHOGÈNES POUR L'HUMAIN

Les forêts tropicales et équatoriales sont particulièrement riches en espèces, et tout comme la flore, la richesse de la faune, augmente depuis les latitudes polaires vers l'équateur, mais on peut observer des différences importantes entre les continents (Blanc, 1997) (figure 1, p. 211). Comparativement aussi aux 1,8 million d'espèces décrites à ce jour, il existe un nombre vertigineux de micro-espèces cachées, invisibles ou peu accessibles, et qui constituent la très grande majorité de la diversité biologique.

Si nous ne connaissons que quelques dizaines de milliers de micro-organismes environ, ceux-ci participent aux recyclages de matière organique, aux cycles du carbone et de l'azote entre autres, certains sont commensaux ou symbiontes de leurs espèces hôtes, et d'autres peuvent devenir de véritables armes de destruction massive causant des dommages dans les populations humaines, animales et dans les cultures (Guégan et Broutin, 2008). Des travaux se sont ainsi intéressés à étudier et comprendre la diversité spécifique en agents pathogènes hébergée par les grands groupes taxonomiques animaux ainsi que leur distribution spatiale dans le Monde (figure 2, p. 212).

FIGURE 1 LES « POINTS CHAUDS » DE LA BIODIVERSITÉ HÉBERGENT 70 % DE TOUTES LES ESPÈCES DE PLANTES VASCULAIRES CONNUES, 35 % DES VERTÉBRÉS TERRESTRES CONNUS ET 75 % DE TOUTES LES ESPÈCES CONSIDÉRÉES COMME MENACÉES. D'après Joyard (2017), modifié de Jenkins *et al.* (2013).

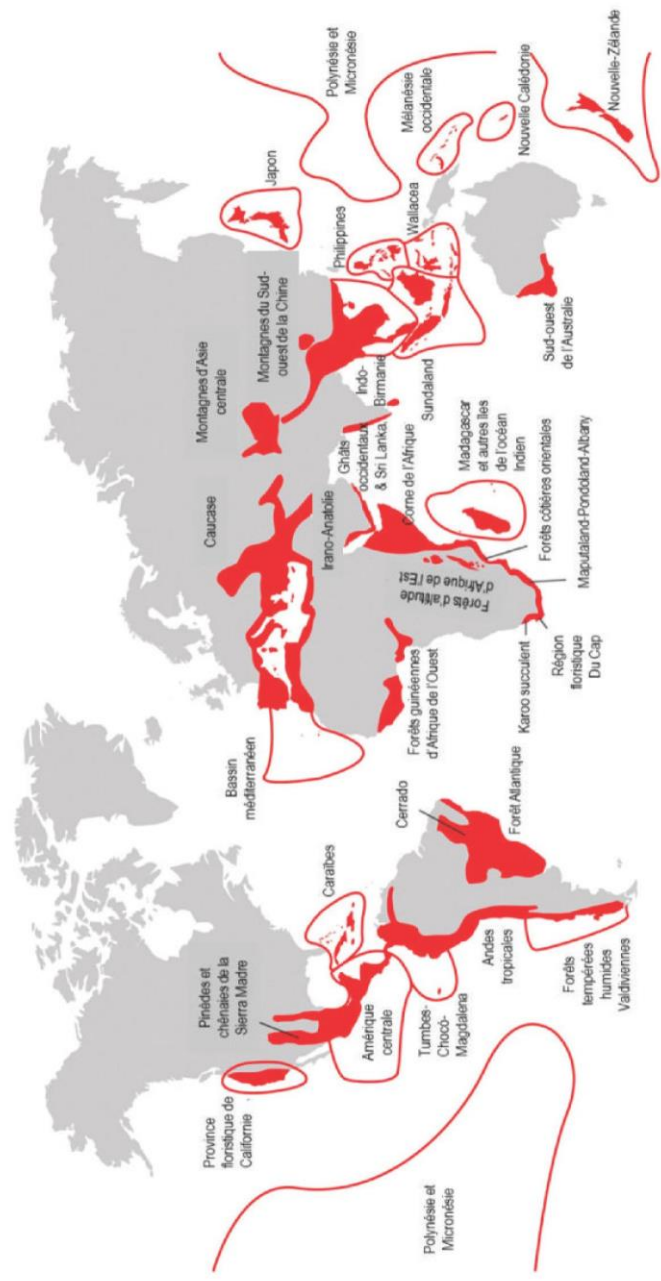
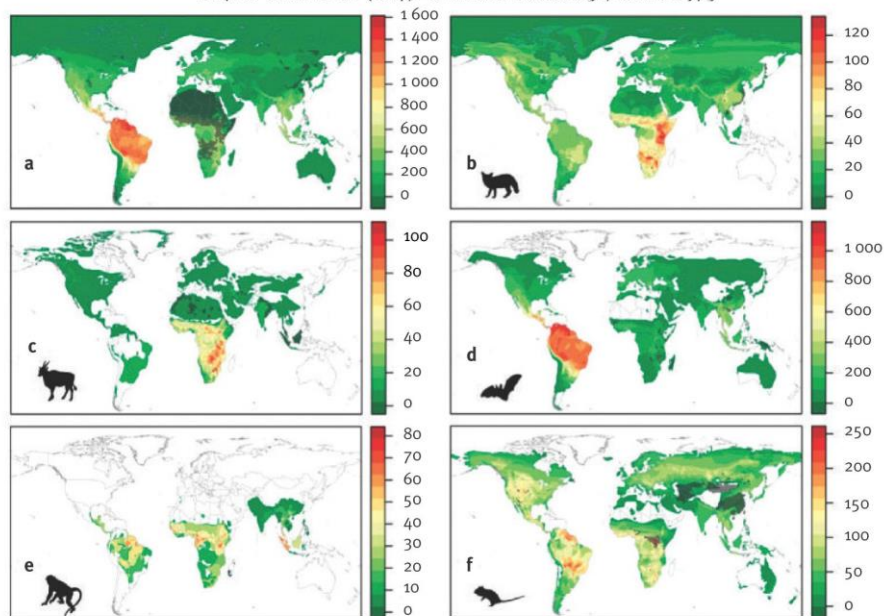


FIGURE 2 **DISTRIBUTION ATTENDUE DE NOUVELLES ESPÈCES DE VIRUS D'ORIGINE ANIMALE QU'IL RESTE À DÉCOUVRIR PAR GRANDS GROUPES TAXONOMIQUES ANIMAUX**
 a) Tous mammifères confondus ; b) Carnivores ; c) Cetartiodactyles ; d) Chiroptères ou chauves-souris ; e) Primates ; et f) Rodentia ou rongeurs. Les aires qui apparaissent en grisé sont des zones pour lesquelles les modèles statistiques développés dans l'étude conduisent à des résultats biaisés. D'après Olival *et al.* (2017). © Nature. doi:10.1038/nature22975



Ils révèlent un lien entre diversité en espèces pour plusieurs groupes taxonomiques animaux et diversité spécifique, ici virale. De surcroît, cette diversité en micro-organismes d'origine animale est préférentiellement concentrée dans les zones intertropicales où se superpose celle de leurs macroorganismes hôtes.

Si ces cartes n'informent pas sur le pouvoir pathogène de ces virus pour l'humain, les travaux discutent cependant des caractéristiques particulières qui confèrent à certains groupes viraux la possibilité d'engendrer des épidémies chez celui-ci (Olival *et al.*, 2017). À partir d'un peu plus de 1 200 espèces de chauves-souris connues dans le monde, on estime que chacune d'entre elles possède entre 17 et 18 virus différents pouvant causer des infections plus ou moins graves chez l'humain. Si l'on extrapole à partir de ce que l'on connaît des Chiroptères, les spécialistes s'accordent à dire que plusieurs centaines de milliers de nouveaux virus (entre 360 et 460 000) restent à être identifiés chez l'ensemble des mammifères.

QUELQUES GRANDS PATRONS MACRO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES OBSERVÉS

Les recherches sur les MIEs ont connu un regain d'intérêt ces vingt dernières années avec des travaux produits par des écologues et des biologistes évolutifs ou, encore, des biogéographes et

des vétérinaires s'intéressant aux interactions hôtes-parasites (voir Murray *et al.*, 2018 pour une synthèse récente). Un champ disciplinaire nouveau est ainsi apparu, la macro-épidémiologie, qui s'intéresse aux relations entre les organismes hôtes, leurs agents microbiens et leurs environnements à larges échelles spatiales et temporelles (Guégan *et al.*, 2005 ; Stephens *et al.*, 2016). Dans cette section, nous décrivons les principaux patrons macro-épidémiologiques⁽¹⁾ mis en évidence ces dernières années, et qui présentent un lien avec le sujet traité ici. La figure 3 (p. 214) synthétise ces différents patrons d'organisation des agents pathogènes humains dont, rappelons-le, une majeure partie est d'origine zoonotique ou environnementale.

Il existe un gradient latitudinal dans la distribution des différentes espèces de micro-organismes et de parasites humains, avec une représentation beaucoup plus importante de taxa pathogènes dans les zones intertropicales (figure 3b). Des climats plus favorables, des environnements propices au développement de certains cycles microbiens et parasitaires ainsi qu'une diversité d'espèces hôtes réservoirs et vecteurs d'agents pathogènes rendent compte de cette organisation (Guernier *et al.*, 2004). En creux, certaines des régions où prévalent ces infections figurent aussi parmi les plus pauvres économiquement au monde et montrent aussi une mauvaise organisation de leurs systèmes de surveillance, de lutte et de soins.

Un deuxième patron concerne la structure emboîtée des pathocénoses en fonction de la latitude (figure 3c). En effet, certains agents microbiens et parasitaires sont uniquement présents dans les régions équatoriales, notamment ceux causant les grandes endémies tropicales, alors que d'autres le sont à la fois dans ces régions et sont aussi largement répandues dans les zones plus septentrionales. Ce schéma général comparable à une organisation « en poupées russes » correspond à ce que l'on appelle en anglais un « nested species pattern », et pour lequel les communautés d'espèces d'agents microbiens et parasitaires des régions tempérées constituent, en général, des sous-ensembles de celles que l'on rencontre dans les zones intertropicales (Guernier *et al.*, 2004).

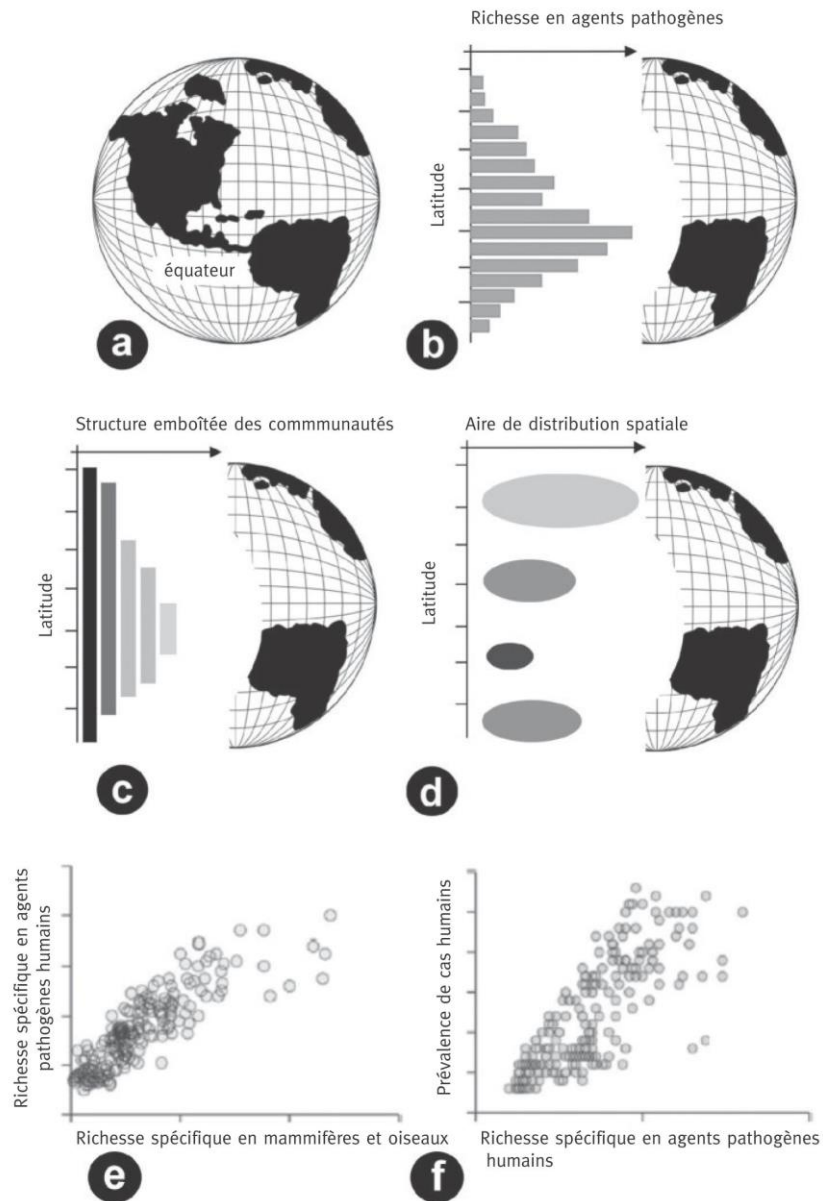
Un autre patron d'organisation répond à ce que l'on nomme en biogéographie la règle de Rapoport (figure 3d). Les espèces microbiennes et parasitaires des zones équatoriales montrent, en moyenne, des aires de distribution moins étendues que les espèces prévalant dans les régions plus tempérées (Guernier et Guégan, 2009). L'une des raisons à l'existence de ce patron biogéographique concerne la diversité d'habitats et d'espèces hôtes plus riches dans les zones intertropicales, et qui tend ainsi à morceler les distributions spatiales des agents microbiens et parasitaires qu'on y rencontre ; du moins avant que certains ne s'enflamment et n'engendrent des épidémies voire des pandémies.

Ainsi que nous l'avons brièvement abordé précédemment, un quatrième patron montre une relation statistique entre la diversité en espèces de mammifères et d'oiseaux et la richesse spécifique en agents microbiens et parasitaires humains (figure 3e). L'explication est à rechercher dans le fait qu'une très grande proportion (entre 62 et 75 %) des agents pathogènes de l'humain ont une origine animale, et en particulier ceux issus des mammifères et des oiseaux (Dunn *et al.*, 2010) (voir figure 2, p. 212).

Un cinquième patron montre une relation entre la richesse spécifique en agents pathogènes humains et la prévalence de cas (figure 3f). Ainsi, une diversité d'agents pathogènes plus importante dans les régions intertropicales conduit à une plus grande expression de cas morbides et mortels, et la lutte contre quelques-unes d'entre elles, comme le paludisme ou la tuberculose, n'apparaît ainsi pas suffisante. Les prévalences de cas dans les zones intertropicales résultent, en effet, de la diversité et de la complexité des pathocénoses qu'on y rencontre (Dunn *et al.*, 2010), exigeant donc de mieux articuler recherches biomédicales horizontales et verticales.

(1) Patron macro-épidémiologique : issu de la macroécologie, patron macro-épidémiologique désigne ici les organisations de distribution des agents microbiens et pathogènes.

FIGURE 3 **QUELQUES PATRONS MACRO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES AGENTS MICROBIENS ET PARASITAIRES AFFECTANT LES POPULATIONS HUMAINES**
Modifié d'après Murray *et al.* (2018).



Il existe plusieurs autres patrons macro-épidémiologiques décrits ces dernières années, comme la relations aire-espèces ou encore la relation similarité des communautés-distance géographique. Pour aller plus loin, nous suggérons au lecteur de prendre connaissance de l'article de Stephens et de ses collaborateurs (Stephens *et al.*, 2016).

QUATRE ILLUSTRATIONS DES LIENS ENTRE FORÊTS ET INFECTIONS ÉMERGENTES

Le système infectieux à virus Nipah

Le virus Nipah a été identifié en 1999 en Malaisie dans des élevages porcins chez des travailleurs agricoles (Chua, 2000). L'abattage de plus d'un million d'animaux fut nécessaire pour enrayer cette épidémie qui produisit 265 cas humains en Malaisie et à Singapour, dont 105 décès. L'isolement et la caractérisation du virus chez des patients humains permit de montrer sa proximité avec le virus Hendra, décrit en Australie en 1994 et dont le réservoir était des chauves-souris frugivores du genre *Pteropus*, appelées plus communément roussettes. Des analyses virologiques et sérologiques chez les roussettes présentes en Malaisie mirent en évidence la présence du virus Nipah et confirmèrent leur rôle d'hôtes réservoirs.

La possibilité d'un lien direct entre déforestation, facteurs climatiques et cette première épidémie à virus Nipah fut alors évoquée (Chua *et al.*, 2002). En effet, l'épidémie faisait suite au passage d'un gigantesque nuage dû à la combinaison d'importants feux de forêts utilisés pour le développement de l'agriculture en Asie du Sud-Est et une sécheresse importante liée au phénomène El Niño. La perturbation de la floraison et de la fructification des forêts tropicales d'Indonésie aurait conduit les chauves-souris à se tourner vers d'autres ressources fruitières et notamment celles présentes dans des vergers à Singapour et en Malaisie. Cependant, des études ont montré que le virus circulait *a priori* dans la ferme index⁽²⁾, et ce avant le passage du nuage (Pulliam *et al.*, 2012). Ces études ont néanmoins mis en évidence un lien probable entre l'évolution des pratiques agricoles dans cette partie du monde et l'émergence du virus Nipah.

La zone d'émergence du virus Nipah en Malaisie était, en effet, caractérisée par une intensification importante de la production agricole, notamment de porcs et de mangues, à l'image du développement de ces productions depuis les années 1970 en Asie. De plus, ces deux productions étaient associées, et des manguiers susceptibles d'attirer les roussettes étaient présents au contact direct des bâtiments abritant les porcs. L'hypothèse retenue est celle d'une transmission depuis les chauves-souris *via* des fruits contaminés ou des déjections tombées dans un enclos abritant des porcs. L'infection, peu visible chez le porc, combinée à leurs renouvellements importants, auraient alors favorisé l'amplification et la dispersion du virus dans ce pays, infectant au passage des employés travaillant au contact de ces animaux.

En Asie du Sud-Est, l'intensification de la production agricole, et notamment le développement de grandes plantations d'arbre fruitiers, s'est faite au détriment de la forêt tropicale. En Malaisie, la surface agricole a doublé entre les années 1960 et 1990, créant de nouvelles interfaces et mettant des systèmes de production intensifs au contact d'espèces forestières. Avec la disparition des forêts tropicales, certaines espèces sauvages ont alors modifié leurs habitudes alimentaires et utilisé de nouvelles ressources fruitières augmentant alors les possibilités de contacts et de transmissions vers l'humain.

En 2001, le virus Nipah a été détecté au Bangladesh suite à l'apparition d'un foyer de cas humains présentant également des symptômes neurologiques ou respiratoires. D'autres foyers y sont depuis

(2) La ferme index ici correspond au foyer index où a été identifiée l'émergence du virus Nipah.

régulièrement détectés, presque tous les ans, et parfois aussi en Inde, touchant de quelques personnes à plusieurs dizaines, avec un taux de létalité très important de l'ordre de 75 % (Luby *et al.*, 2009). Différemment de l'épidémie en Malaisie, au Bangladesh la transmission du virus à l'humain ne passe pas par un animal domestique mais principalement par la consommation de jus de palme contaminé par les urines des roussettes. De plus, des transmissions inter-humaines ont été mises en évidence, faisant du virus Nipah un agent pathogène au potentiel pandémique important.

Dans ce contexte, plusieurs études ont donc été menées pour mieux comprendre l'écologie et les facteurs d'émergence de ce virus, et notamment la distribution des habitats favorables à l'installation des roussettes. Il apparaît que les villages de la région où sévissent les épidémies montrent des densités de population humaine importantes et se trouvent dans des zones forestières plus fragmentées que celles du reste du pays (Hahn *et al.*, 2014a). La plus grande diversité de sources de nourriture rencontrées par les roussettes dans ces espaces permettrait un apport nutritionnel tout au long de l'année, favorisant leur implantation durable sur les sites et renforçant alors les contacts avec le danger virologique.

Les changements environnementaux liés au développement agricole en zone forestière tropicale peuvent donc être à l'origine de nouveaux contacts entre roussettes et individus humains dans les zones de déforestation récente, comme aux Philippines où un foyer de virus Nipah a été détecté en 2014, touchant 17 personnes et 10 chevaux (Ching *et al.*, 2015). Dans ce pays, les colonies de roussettes sont confinées aux zones de forêts tropicales, mais dans d'autres pays comme le Cambodge ou la Thaïlande, les roussettes maintiennent aussi des colonies dans des zones totalement déforestées. Et si aucun foyer de cas n'a été détecté pour ces pays, le virus Nipah a bien été caractérisé chez ces chauves-souris.

Le système infectieux à *Plasmodium*/singes néotropicaux

Le paludisme est une maladie infectieuse potentiellement mortelle due à plusieurs espèces de parasites protozoaires appartenant au genre *Plasmodium*. Le parasite est transmis à l'humain par la piqûre de moustiques du genre *Anopheles* infectés. L'épidémiologie du paludisme humain est bien étudiée mais, en revanche, les modalités de circulation du protozoaire chez les primates non humains, pourtant très infectés eux aussi par ces formes parasitaires, sont encore peu explorées, et les liens possibles avec la santé humaine finalement très peu considérés.

Les premières observations de forte prévalence chez de très nombreuses espèces de singes d'Amérique centrale et d'Amazonie, et plus particulièrement celles de la famille des Cebidés, sont anciennes (Deane, 1976). Ces premiers travaux avaient également montré de fortes séroprévalences à *Plasmodium* chez plusieurs groupes ethniques amérindiens, vivant strictement en forêt humide, et sans contact avec les formes urbaines ou périurbaines de paludisme. Une composante zoonotique du paludisme avait alors été suggérée (Deane, 1992). Ce n'est que récemment, avec le développement de techniques de sérologie plus modernes et plus précises et avec la mise en place des outils moléculaires, que les travaux sur les espèces de singes de Guyane ont remis en avant la possible existence d'un cycle sylvatique du paludisme (Fandeur *et al.*, 2000 ; Volney *et al.*, 2002).

Il a tout d'abord été montré que l'agent parasitaire classiquement considéré comme être présent uniquement chez les singes, *Plasmodium brasilianum*, et l'un des quatre agents du paludisme humain *P. malariae*, appartenaient en fait à la même espèce (Fandeur *et al.*, 2000). En parallèle, sur des fronts de perturbations forestières, plusieurs primates ont été trouvés infectés par *P. falciparum*, une espèce parasitaire considérée comme être strictement inféodée à l'humain (Volney *et al.*, 2002). Ces reconsidérations taxonomiques et ces observations de franchissement des

dogmatiques « barrières d'espèces » posaient chacune la question de l'importance des hôtes secondaires dans la circulation et l'épidémiologie du parasite, l'humain dans le cas de *P. brasilianum* et aussi de *P. vivax*, et les primates non humains dans le cas de *P. falciparum*.

La plupart des études récentes ayant recherché des liens entre les perturbations des habitats forestiers et le paludisme montre un net effet de la déforestation sur l'augmentation de l'incidence de la maladie (Olson *et al.*, 2010 ; Stefani *et al.*, 2013). Plutôt que la déforestation au sens strict, c'est-à-dire la perte du couvert forestier et d'une part significative de la biomasse végétale, de nombreux facteurs explicatifs associés à la déforestation sont évoqués : ouverture des pistes forestières, modalités de l'exploitation forestière, feux dont les fréquences sont augmentées en lisière (Hahn *et al.*, 2014b), intervenant sur la modification des habitats pour les communautés d'espèces de moustiques, la création de nouveaux gîtes ainsi que le développement de conditions favorables à l'expansion des vecteurs efficaces dans la transmission du parasite (Yasuoka et Levins, 2007 ; Vittor *et al.*, 2009). Les activités humaines et les usages associés à la valorisation des terres déforestées entraînent alors des risques d'infection accrus dans ces zones (Austin *et al.*, 2017 ; Tucker Lima *et al.*, 2017).

Dans la forêt atlantique brésilienne, *P. simium* avait été décrit chez les singes de la famille des Atelidés (Deane, 1992), puis chez les singes de deux autres familles, celles des Cebidés et des Callithricidés (de Alvarenga *et al.*, 2015, 2017). La proximité génétique démontrée de *P. simium* avec *P. vivax* (Tazi et Ayala, 2011) a remis en avant la possibilité d'infection de l'humain par le parasite simien, voire à suggérer que le complexe *P. vivax/simium*, comme le complexe *P. malaria/brasilianum*, devaient être bien considérés comme des zoonoses (Figueiredo *et al.*, 2017). Ces éléments changent aujourd'hui la vision que l'on a du cycle du genre *Plasmodium*, et interrogent sur le rôle des modifications d'habitats et d'écosystèmes sur la transmission de ce type de parasite. Dans des zones pour lesquelles la présence d'individus humains serait temporaire (camps d'extraction aurifère, par exemple), l'introduction de parasite humain vers les populations de singes vivant en périphérie pourrait y permettre son installation, même en l'absence d'activités humaines. Ces parasites pourraient alors être à l'origine de ré-émergence de cas humains lors de contacts. En milieu perturbé et sur les zones de lisière, certaines espèces de singes, opportunistes ou tolérantes aux modifications forestières, notamment les Callithricidés, peuvent ainsi contribuer au maintien du parasite (Erkenswick *et al.*, 2017). Dans les zones urbaines et périurbaines, certaines espèces de singes peuvent s'implanter et permettre la circulation des protozoaires, et possiblement provoquer des épisodes de paludisme dans la population humaine (Brasil *et al.*, 2017). Il est désormais acquis que la surveillance des formes de *Plasmodium* à la fois chez les primates et chez les groupes humains travaillant en forêt ou s'installant en zones de lisière est aujourd'hui nécessaire pour limiter l'exposition à ces parasites et leur introduction dans des zones qui en sont encore indemnes (Bueno *et al.*, 2013).

Le système infectieux à *Mycobacterium ulcerans*

L'ulcère de Buruli est une des Maladies Tropicales Négligées (MTN) les moins étudiées au monde, et ce en dépit de son pouvoir invalidant et une incidence annuelle autour de 5 à 10 000 cas par an. La mycobactérie, *Mycobacterium ulcerans*, présente dans de très nombreuses plaines alluviales et zones marécageuses des régions intertropicales d'Afrique, d'Amérique du Sud et centrale ainsi que d'Asie du Sud-Est est responsable de cette infection cutanée (Landier *et al.*, 2014). Des travaux récents ont montré que ce bacille est largement distribué dans les zones humides forestières avec près de 90 groupes taxonomiques différents d'invertébrés et de vertébrés identifiés comme porteurs du germe (Morris *et al.*, 2014a ; Garchitorena *et al.*, 2014, 2015a).

Au Cameroun et en Guyane, le bacille présente des périodes au cours de l'année (saison des pluies) et des écosystèmes (zones marécageuses et de bas-fonds) plus favorables à son développement

(García-Peña *et al.*, 2016). En période sèche, la mycobactérie voit, au contraire, son abondance décroître dans les milieux aquatiques et l'on pense aujourd'hui qu'elle pourrait se mettre en phase dormante durant ces épisodes. Au-delà de fournir les deux études présentant le plus grand jeu de données spatiotemporelles sur l'écologie de *M. ulcerans*, ces travaux ont aussi permis de mettre en évidence un lien entre la déforestation des forêts primaires, le développement du bacille dans l'environnement et le risque infectieux pour les communautés humaines exposées.

En Guyane, sur la vingtaine de sites surveillés, les recherches ont permis de reconstruire chacun des réseaux trophiques locaux et de mettre en correspondance les différents maillons de ces réseaux avec les niveaux de concentrations en mycobactéries (Morris *et al.*, 2016a). Les résultats révèlent que les maillons trophiques les plus bas concentrent la mycobactérie soit en la filtrant comme certains mollusques bivalves d'eau douce soit, encore, l'ingurgitent au cours de leurs repas comme les larves d'arthropodes détritivores. La mise en relation de ces observations avec les caractéristiques environnementales de déforestation et de modification d'usage des sols pour le développement d'une agriculture a conduit aux observations suivantes. Les sites montrant une forte concentration en mycobactéries sont préférentiellement les sites les plus déforestés ainsi que secondairement ceux où s'est développée une agriculture sous abattis. À l'inverse, les sites pas ou peu déforestés révèlent des concentrations en mycobactéries par site moins importantes (Morris *et al.*, 2016a). La déforestation apparaît être le facteur prépondérant pour rendre compte d'une augmentation de concentration bactérienne dans les environnements aquatiques proches, et le développement agricole apparaît jouer un moindre rôle dans le développement des bacilles.

La désorganisation des communautés animales aquatiques qu'engendre la déforestation entraîne préférentiellement une disparition des organismes prédateurs laissant alors les espèces de proie proliférer dans ces environnements. L'explosion de certains groupes d'invertébrés dans les sites perturbés par les activités humaines est due aux organismes des guildes alimentaires décrites plus haut (Morris *et al.*, 2016b). Par cascade d'événements, la déforestation conduit à ce que le processus de prédation naturel ne s'opère plus ou de manière moins efficace, laissant en réaction, le développement du micro-organisme se développer. En déforestant la forêt primaire pour le développement d'une agriculture de subsistance ou plus intensive comme en Côte d'Ivoire pour la production du riz, des individus humains sont alors exposés à un germe environnemental, lequel s'il pénètre au travers de l'épiderme et du derme entraîne des ulcères caractéristiques d'un feu bactérien chez les individus atteints.

L'origine environnementale et le mode de transmission de *M. ulcerans* des écosystèmes aquatiques aux populations humaines reste très mal compris aujourd'hui (Garchitorena *et al.*, 2015b). Cette mycobactérie pourrait être à l'origine un micro-organisme saprotyque du sol ou un endosymbionte de certaines espèces de plantes ou d'arbres des forêts tropicales, et que la déforestation puis le lessivage par les pluies saisonnières viendraient libérer. La dynamique saisonnière de la mycobactérie est semblable à un bloom bactérien⁽³⁾ bénéficiant de conditions abiotiques et biotiques favorables pour proliférer (Sanhueza *et al.*, 2015). Ce phénomène intervient aux environs de mars à avril au Cameroun et en Guyane, avec l'arrivée régulière des pluies suivie de la reproduction des différentes espèces d'invertébrés aquatiques. Les cas d'ulcère de Buruli apparaissent ensuite environ 3 à 4 mois après le développement bactérien dans l'environnement (Garchitorena *et al.*, 2015a, 2015b ; Morris *et al.*, 2014b). L'ulcère de Buruli en Guyane et au Cameroun montre ainsi une saisonnalité dans l'apparition des cas ; en Guyane, la possession d'une série temporelle de cas suffisamment longue (plus de 40 ans d'enregistrement) a aussi permis de relier l'apparition de cas d'ulcère dans la population humaine avec des changements climatiques régionaux et globaux (Morris *et al.*, 2014b).

(3) Bloom bactérien : prolifération phytoplanctonique, et en particulier ici de bactéries, résultant de la conjonction de facteurs du milieu favorables à son développement, comme la température ou la concentration en sels nutritifs.

Le système infectieux à virus de l'immuno-déficience simienne/virus de l'immuno-déficience humaine

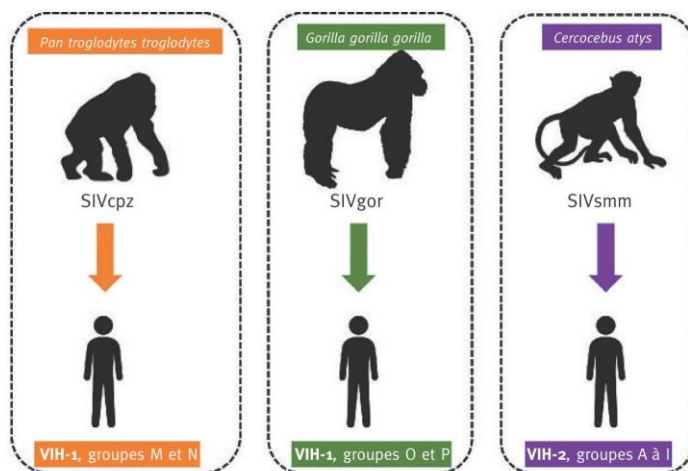
Les estimations de l'OMS de décembre 2016 indiquent que près de 37 millions de personnes dans le monde sont touchées par la pandémie du VIH/Sida. Le sida (syndrome d'immuno-déficience acquise), l'une des maladies infectieuses les plus graves à avoir émergé au cours du siècle dernier, est causé par un Lentivirus de la famille des *Retroviridae*, le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH). Il existe aujourd'hui deux types de VIH : le VIH de type 1 (VIH-1), qui est responsable de la pandémie du sida et le VIH de type 2 (VIH-2), avec des foyers épidémiques principalement localisés en Afrique de l'Ouest (Sharp et Hahn, 2011). Ces deux types sont à leur tour subdivisés en groupes : le premier compte 4 groupes : le groupe M (majoritaire et responsable de plus de 95 % de toutes les infections à VIH dans le monde), le groupe O, le groupe N et le groupe P (Sharp et Hahn, 2011 ; Peeters *et al.*, 2013) ; le second type est divisé en 9 groupes, nommés de A à I, mais seuls les groupes A et B ont atteint un niveau épidémique (Damond *et al.*, 2004 ; Ayouba *et al.*, 2013).

Très tôt après l'identification du VIH comme agent responsable du sida (Barre-Sinoussi *et al.*, 1983 ; Kanki *et al.*, 1986 ; Clavel *et al.*, 1986) et l'identification de Lentivirus infectant des primates en captivité (Hirsch *et al.*, 1989a,b ; Peeters *et al.*, 1989), l'origine simienne du VIH a été postulée. Ces Lentivirus ont été appelés virus de l'immuno-déficience simienne (VIS, ou SIV en anglais), et les premières recherches ont permis leur reconnaissance au sein de colonies de macaques dans différents zoos américains, et présentant des signes cliniques identiques au Sida. Ultérieurement, il a été démontré que ces macaques captifs avaient été contaminés par des singes du genre *Cercocebus*, de l'espèce *C. atys*, ou mangabé enfumé, importés d'Afrique de l'Ouest, lesquels ne développaient pas de signes cliniques. Des recherches intégratives ont permis progressivement d'affiner les liens entre les différents groupes de VIH-1 et VIH-2 avec leurs précurseurs animaux (Gao *et al.*, 1999 ; Santiago *et al.*, 2005 ; Keele *et al.*, 2006 ; Van Heuverswyn *et al.*, 2006 ; Ayouba *et al.*, 2013 ; D'Arc *et al.*, 2015). Ceux-ci ont démontré que le VIH-1 (35 à 36 millions de cas humains en 2017) était le résultat de quatre transmissions interspèces indépendantes du chimpanzé et du gorille à l'humain, et ayant eu lieu en Afrique centrale. Le VIH-2 (1 à 2 millions de cas humains) était, quant à lui, le résultat de neuf transmissions interspèces indépendantes du mangabé enfumé à l'humain, en Afrique de l'Ouest. Ces 13 transmissions interspèces, au total, ont donné naissance aux 4 groupes de VIH-1 et aux 9 groupes de VIH-2 qui ont été identifiés jusqu'à aujourd'hui (figure 4, p. 220). La datation des ancêtres communs les plus récents pour les principaux groupes de VIH-1 et de VIH-2 les situent au début du vingtième siècle, entre 1915 et 1940 (Wertheim et Worobey, 2009 ; Faria *et al.*, 2014). À l'heure actuelle, nous ne pouvons pas exclure la possibilité que d'autres transmissions, en dehors des 13 actuellement recensées, aient eu lieu et soient passées inaperçues.

Une première interrogation concerne les facteurs qui ont contribué au passage du VIS issu du chimpanzé (SIVcpz en anglais) et du VIS issu du gorille des plaines (SIVgor) aux premiers cas humains. En Afrique centrale, les primates non humains, comme d'autres animaux sauvages, ont de tout temps été chassés et consommés comme source de protéine animale (Rimoin *et al.*, 2017). La pratique de cette activité expose les chasseurs, mais également ceux qui découpent ou découpent le gibier, à un risque élevé de contamination zoonotique. Dans le cas spécifique du VIH de type 1, responsable de la pandémie, les communautés de chimpanzés réservoirs du VIH-1 pandémique (VIH-1 groupe M) ont été localisés dans la partie extrême sud-est du Cameroun (Keele *et al.*, 2006) alors que l'épidémie a démarré au début du XX^e siècle à Léopoldville (aujourd'hui Kinshasa) dans l'ancien Congo belge (aujourd'hui République démocratique du Congo), une ville distante de 1 000 km de la première région. L'analyse des données des archives coloniales belges et françaises a permis de mettre en évidence l'existence de transports de marchandises (bois et ivoire notamment) et de personnes par les fleuves Sangha et Congo, depuis

l'extrême sud-est du Cameroun jusqu'à l'actuel Kinshasa. Fondé vers 1880, Kinshasa a connu une croissance exponentielle de sa population pour atteindre les 100 000 habitants dans les années 1940, et était devenu le plus grand centre urbain de la sous-région avec des activités minières, commerciales et de prostitution (Worobey *et al.*, 2008). Il y existait également des centres de santé où étaient soignés les malades de toute la sous-région. Kinshasa constituait alors un lieu favorable pour la diffusion d'un agent pathogène comme le VIH qui pouvait alors se disséminer de part en part.

FIGURE 4 ILLUSTRATION DES PASSAGES DES VIRUS DE L'IMMUNO-DÉFICIENCE SIMIENS (VIS, OU SIV EN ANGLAIS) DU CHIMPANZÉ, DU GORILLE DES PLAINES ET DU MANGABÉ ENFUMÉ VERS L'HUMAIN, DONNANT NAISSANCE AUX DIFFÉRENTS GROUPES DE VIRUS DE L'IMMUNO-DÉFICIENCE HUMAINS ACTUELS



Seuls les primates non humains du continent africain sont naturellement porteurs de SIV. Soixante-dix espèces de singes y sont dénombrées, et les recherches récentes ont déterminé la présence de SIV chez 47 d'entre elles. À ce jour, seules trois espèces de primates (le chimpanzé commun, le gorille des plaines de l'Ouest et le mangabé enfumé) ont transmis avec succès et en plusieurs vagues le SIVcpz, le SIVgor et le SIVsmm, respectivement à des individus humains.

CHANGEMENT CLIMATIQUE OU PERTURBATION DES ÉCOSYSTÈMES NATURELS COMME MOTEUR DE L'ÉMERGENCE INFECTIEUSE

Le changement climatique joue un rôle ambigu mais cependant de mieux en mieux déterminé dans l'émergence et la diffusion d'agents pathogènes et de leurs hôtes (Wu *et al.*, 2016). Avec l'expansion des transports de personnes et des échanges économiques d'animaux, de plantes ou de graines, de nouvelles maladies infectieuses ou des ravageurs issus d'autres zones géographiques sont apparus dans nos territoires. Le réchauffement climatique a pu, ou peut, faciliter l'adaptation de ces nouvelles espèces, mais il existe peu d'évaluations précises de son importance en comparaison d'autres facteurs (Plantard *et al.*, 2015).

Trois types d'effets relatifs au changement climatique sur les MIEs peuvent être relevés : les conséquences des événements météorologiques extrêmes, susceptibles d'augmenter en fréquence et en intensité ; la modification profonde des écosystèmes par le changement climatique et ses impacts sur les systèmes infectieux ; et l'évolution au long terme des dynamiques d'installation et de propagation à large échelle de ces infections. Attardons-nous un instant sur les deux dernières catégories, d'autant que pour la première peu d'informations existent à notre connaissance pour les forêts primaires tropicales. Les conséquences du changement climatique sur la modification des écosystèmes, et ayant par effet indirect des actions sur des MIEs, sont aujourd'hui bien renseignés. L'exemple que nous donnons de la mycobactérie causant l'ulcère de Buruli montre qu'avec la saison des pluies des habitats sont régulièrement inondés, favorisant la prolifération et la dispersion du bacille. Avec la période sèche, certaines zones s'assèchent régulièrement permettant l'accès à des individus humains pour des activités de chasse, de pêche ou plus récréatives. C'est à ces périodes que le bacille est contracté par des individus exposés. La compréhension des effets du changement climatique sur les dynamiques de transmission au long terme de MIEs a fait l'objet de quelques études. Dans la plupart des situations, ce sont les effets du phénomène El Niño Southern Oscillation (ENSO) qui sont analysés, comme pour l'ulcère de Buruli notamment, mais cet événement relève de la variabilité climatique et non pas du changement à plus long terme. Néanmoins, en Guyane, nous observons pour quatre maladies infectieuses, le paludisme (Hanf *et al.*, 2011), la dengue (Addé *et al.*, 2016), les leishmanioses (Roger *et al.*, 2013) et l'ulcère de Buruli (Morris *et al.*, 2014b), un effet des événements ENSO sur la transmission de ces infections. La Guyane constitue, à notre connaissance, l'un des rares territoires dans le Monde où de telles convergences de résultats existent pour des maladies infectieuses différentes.

Toutefois, il reste aujourd'hui encore très difficile de savoir si le changement climatique est déterminant dans les évolutions globales des MIEs. Le plus souvent, le lien est indirect et moins franchement établi. De manière générale, le manque de données scientifiques, et notamment de séries temporelles longues, et surtout de recul par rapport aux premiers signes du changement climatique ne facilitent pas la détermination de ce lien climat-maladies.

Le paludisme à *P. falciparum* qui émerge aujourd'hui autour des grandes mégapoles du Sud, s'il est étroitement dépendant des facteurs bioclimatiques pour son développement, apparaît surtout dans ces nouveaux espaces construits par l'humain que sont les zones périurbaines où se développent l'agriculture et le maraîchage.

LES PRATIQUES ET LES COMPORTEMENTS HUMAINS, FACTEURS MAJEURS DU RISQUE ÉMERGENT

La complexité des systèmes à l'interface sauvage-domestique perturbés par des changements environnementaux et climatiques rend souvent difficile l'établissement de liens de causalité clairs (Plowright *et al.*, 2008). Si l'intensification agricole dans les zones de forêts intertropicales a clairement tendance à augmenter les risques d'émergence du fait de l'apparition de nouvelles interfaces, ce sont avant tout les comportements et les pratiques humains qui mettent en lien un danger microbiologique potentiel avec des individus exposés et susceptibles (Hosseini *et al.*, 2017). Une illustration, moins connue mais pourtant très associée à l'épidémie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014-2016, concerne les épidémies à virus de Lassa dans cette même sous-région africaine. La fièvre de Lassa est une maladie hémorragique décrite pour la première fois en 1969, au Nigéria. Cette fièvre représente un véritable fléau en Afrique de l'Ouest où elle cause des épidémies mortelles. Une étude de génétique des populations (Lalis *et al.*, 2012) a démontré

que les populations du rat multimamellé, *Mastomys natalensis*, et des virus de Lassa qu'il héberge naturellement ont simultanément connu un goulot d'étranglement génétique que les auteurs datent aux déplacements de populations humaines du Libéria et de Sierra Leone vers la Guinée forestière. La déforestation importante pour le développement d'une agriculture de subsistance et la chasse d'animaux de brousse, dont les rats multimamellés, par ces populations réfugiées, aura entraîné une diminution concomitante des effectifs de rongeurs et des populations virales qu'ils abritent, mais dans le même temps une fréquence d'expositions plus grande à ce virus par des humains très affaiblis. Une analogie est ici possible avec l'épidémie foudroyante à virus Ebola dans la même sous-région, sans pour autant, à notre connaissance, qu'un travail comparable de génétique populationnelle du système hôte-parasite ait été pratiqué ; cette zoonose a été étudiée pour le moment de manière quasi exclusive dans son compartiment humain contagieux alors que son cycle enzootique reste très méconnu et que le rôle des chauves-souris comme réservoir du virus à Ebola est aujourd'hui remis en question (Leendertz, 2016).

L'ÉCOLOGIE ET LA BIOLOGIE ÉVOLUTIVE AU CŒUR DE LA RECHERCHE. QU'A-T-ON APPRIS ? ET QUE N'A-T-ON PAS APPRIS ?

Le long de la ceinture tropicale et équatoriale, la déforestation est la principale menace pesant sur la faune et les écosystèmes, avec des projections également pessimistes. Les impacts des activités humaines sur les écosystèmes forestiers tropicaux peuvent être gradués selon plusieurs phases : 1) chasse et cueillette ; 2) agriculture faible à impact, de subsistance et itinérante ; 3) introgression de l'activité économique dans l'écosystème forestier, avec agriculture intensive, influence de directives socioéconomiques extérieures à l'environnement immédiat, exploitation forestière industrielle ; et 4) simplification globale, avec perte croissante et irrémédiable non plus des populations mais des espèces, effets d'ampleur exponentielle des changements climatiques, des feux, des espèces invasives (Lewis *et al.*, 2015). Les conséquences des perturbations vont alors de processus locaux comme la perte de régénération [notion de *empty forests* — forêts vides — au sens de Wilkie (2011), avec les cascades de conséquences écologiques de la défau-nation largement documentées (Beck *et al.*, 2013)] à des processus globaux associés à la disparition de nombreux services écosystémiques (Davidson *et al.*, 2012).

Cette capacité à reconnaître les « services » rendus par les écosystèmes forestiers est ancienne, Platon déjà avait perçu que la déforestation entraînait l'érosion des sols et l'assèchement des sources. Beaucoup plus récemment, ces services écosystémiques ont été conceptualisés (Millennium Services Assessment, 2005), et devenus parties intégrantes des approches liant écologie, préservation de la biodiversité et sociétés. Bien au-delà de la vision classique des services d'approvisionnement, de régulation, culturels et de « support », la capacité d'un écosystème forestier, en équilibre, à prévenir la survenue d'une émergence doit être comprise comme un réel service écosystémique (Agarwala *et al.*, 2014 ; Sandifer, 2015) et entrer vraiment en jeu dans des décisions politiques de préservation de la biodiversité, au-delà de réponses apportées aux très médiatiques mais légitimes aspirations à protéger les espèces animales les plus charismatiques (Colléony *et al.*, 2017 ; Krause et Robinson, 2017).

En amont de ces ruptures d'équilibre écologique et de la perte des services, une autre notion émergente est celle de la résilience. La résilience écologique suggère que les écosystèmes sont capables de faire face, jusqu'à un certain seuil, à un certain niveau de perturbation, maintenant la diversité biologique, notamment fonctionnelle, et les principaux processus écologiques (Scheffer *et al.*, 2009). Le maintien de ces fonctions implique celui des communautés animales qui les assurent, et sur lesquelles la notion de résilience s'applique. Dans les habitats forestiers, et notamment en

zones intertropicales, la richesse des communautés peut permettre une résilience importante, laquelle peut toutefois masquer de fortes disparités spécifiques (Supp et Ernest, 2014). Dès lors que cette notion est appliquée aux communautés d'espèces hôtes et de vecteurs de micro-organismes, les conséquences peuvent être contrastées. Dans le cas de systèmes impliquant un agent infectieux généraliste, susceptibles d'utiliser un large éventail d'hôtes, la résilience des communautés peut prévenir des perturbations majeures de la dynamique des cycles d'agents pathogènes. Au contraire, dans le cas de systèmes infectieux moins opportunistes, une résilience fonctionnelle de la communauté peut dissimuler des déséquilibres importants et avoir des conséquences rapides et brutales sur la circulation infectieuse.

La complexité de ces phénomènes d'émergence impose une nouvelle vision des problématiques de santé (Suzán *et al.*, 2015). Des travaux fondamentaux de taxonomie, d'éthologie, de biogéographie, de biologie générale, d'écologie des populations, de biologie évolutive et de génétique des populations sont nécessaires pour l'identification correcte des espèces réservoirs et des vecteurs, pour la connaissance de leur distribution, de leurs abondances, de leurs traits d'histoire de vie, de leurs réponses aux diversités et hétérogénéités de leurs habitats, et de leurs capacités de réponses aux perturbations, et notamment à la fragmentation et aux effets de lisière (Haddad *et al.*, 2015 ; Olival *et al.*, 2017).

L'avenir des écosystèmes forestiers est aujourd'hui uniquement, et irrémédiablement, lié à l'humain. Cette totale dépendance de la biodiversité aux futures décisions et engagements humains suggère l'entrée dans une nouvelle ère, l'Anthropocène (Lewis et Maslin, 2015), avec son lot de MIEs ou MTNs associées (Hotez, 2016). Les décisions et les engagements doivent se prendre à toutes les échelles, de la gestion du territoire de chasse et de collecte de la plus petite communauté amérindienne aux réponses macroéconomiques aux fluctuations des bourses mondiales. Quelles que soient la taille de la communauté humaine concernée par ces décisions, l'emprise géographique, la portée environnementale, ces engagements se décideront tous finalement autour d'un nombre restreint de questions : vers qui doivent aller les bénéfices, et qui doit supporter les coûts éventuels, et notamment les risques sanitaires associés ? Plus globalement, quelle est la valeur à donner à la biodiversité et à ses services au regard des valeurs marchandes établies ? Il est de la responsabilité des scientifiques de veiller à ce que les connaissances soient disponibles pour que les bonnes décisions soient prises, et de la responsabilité de chacun de veiller à ce que le dialogue ne se rompe pas entre la sagesse de ces connaissances et l'urgence légitime des décisions stratégiques et politiques.

RELEVER LES PARADOXES ET NE PAS AVOIR PEUR

Les forêts intertropicales représentent des zones de forte biodiversité en actuels et potentiels agents pathogènes pour l'humain, mais paradoxalement une perte de biodiversité peut aussi s'accompagner d'une augmentation du risque d'émergence de maladies infectieuses pour les populations. Pour bien comprendre ce phénomène, il est nécessaire de séparer les notions de danger, ou aléa, et de risque (Hosseini *et al.*, 2017). Ainsi, un risque d'émergence est le produit d'un danger avec l'exposition et la vulnérabilité des individus et des communautés humaines concernées. Le danger que peut constituer une forte diversité en agents microbiens dans l'environnement forestier tropical n'est donc pas suffisant pour la concrétisation d'un risque de nouvelle émergence ; il est également nécessaire qu'une ou des expositions à ce danger ait lieu. La déforestation et la perte de biodiversité qui s'en suit peuvent à la fois provoquer une diminution du danger par la disparition de certains microbes ou parasites, et une augmentation de l'exposition des populations humaines en créant de nouvelles interfaces avec la faune sauvage dans les zones

de déforestation. La résultante peut ainsi être une augmentation du risque d'émergence de certaines infections ou parasitoses dans les zones qui connaissent une perte de biodiversité.

L'exemple de la maladie de Lyme aux États-Unis d'Amérique a notamment permis de décrire ce phénomène sous le nom d'« effet de dilution » (Keesing *et al.*, 2010). Cependant, la biodiversité ayant des effets contrastés sur les dangers et l'exposition voire même la vulnérabilité, le risque d'émergence peut varier, y compris pour un agent infectieux donné. C'est notamment le cas avec le paludisme pour lequel les effets causés par la déforestation dépendent notamment de l'adaptabilité des vecteurs principaux à ces modifications d'habitat. Cette maladie parasitaire a ainsi tendance à reculer dans les zones de déforestation en Asie du Sud-Est, alors qu'elle y progresse en Afrique ou en Amérique du Sud (Lima *et al.*, 2017 ; Olson *et al.*, 2010 ; Durnez *et al.*, 2013). Le lien entre biodiversité et risque d'émergence est ainsi âprement débattu au sein de la communauté scientifique, certains auteurs mettant en avant un lien fort et universel entre perte de biodiversité et nouvelles émergences infectieuses, arguant que cette perte de biodiversité intervient principalement dans des zones de déforestation de forêts tropicales primaires (Ostfeld, 2013), d'autres auteurs mettant en avant le caractère contextuel de ce lien, qui peut varier en fonction des espèces animales et des agents pathogènes considérés (Kilpatrick *et al.*, 2017) voire géographiquement au sein d'un même système infectieux (García-Peña *et al.*, 2016).

Une approche globale des interfaces sauvage/domestique, telle que promue par les concepts actuels *One Health* et *EcoHealth*, est donc nécessaire pour la prévention de ces MIEs. Des méthodes simples peuvent parfois être proposées comme l'interdiction de planter des arbres fruitiers à proximité des porcheries mises en place en Malaisie après l'épidémie de Nipah. Mais leur efficacité dépend en partie de leur acceptabilité par les populations visées. Ainsi, une solution simple visant à protéger les pots de récolte du jus de palme des roussettes par des déflecteurs en bambou a montré son efficacité mais n'est utilisée que si cette pratique est considérée comme conduisant à une diminution d'un risque perçu. En effet, l'origine des maladies peut, par exemple, être reliée au monde des esprits dans plusieurs sociétés asiatiques et non pas à la transmission de microbes depuis des animaux (Parveen *et al.*, 2016).

Les facteurs économiques jouent également un rôle majeur dans le risque d'émergence, la pauvreté étant généralement associée à une plus forte vulnérabilité des populations. Les politiques de santé publique et de protection de la biodiversité ne sont pas incompatibles mais nécessitent l'implication de nombreux acteurs pour leur réussite. L'intégration des populations locales aux processus de décision politique, *via* des méthodes participatives telles que la modélisation d'accompagnement, fait partie des voies à suivre pour la mise en place d'une meilleure gouvernance de la santé dans les régions intertropicales (Binot *et al.*, 2016).

CONCLUSIONS

En raison des activités humaines induites par l'exploitation de la forêt et des contacts accrus avec la faune sauvage, de nouveaux agents infectieux émergent dans les régions intertropicales. Les forêts primaires y sont considérées comme un immense réservoir d'espèces animales et végétales, mais on s'accorde à imaginer que celles-ci constituent aussi une extraordinaire arche de vie pour des myriades de micro-organismes dont certains constituent de véritables bombes biologiques au pouvoir destructeur. Le virus du Sida, ou VIH, ou encore le virus de la maladie Ebola font partie de ces microbes forestiers de régions tropicales qui, avant de s'attaquer à l'humain, étaient présents chez des animaux sauvages. Une très grande majorité des maladies infectieuses émergentes possèdent en effet un cycle ancien et autonome qu'on appelle cycle sylvatique, ou préférentiellement cycle enzootique. D'autres agents infectieux, en particulier des bactéries et des

champignons, émergents aujourd'hui ont une origine plus mystérieuse, et sont originaires du sol ou de la rhizosphère d'espèces végétales tropicales. Ces agents que l'on nomme sapronotiques, comme le champignon ascomycète responsable de l'histioplasmosse ou la mycobactérie causant l'ulcère de Buruli, constituent les nouvelles formes d'infections émergentes en recrudescence.

Tenant compte des conséquences considérables que certains de ces nouveaux microbes peuvent avoir sur la santé humaine et le développement sociétal et économique, une meilleure collaboration est indispensable entre les secteurs de l'agriculture, des forêts et de la santé publique pour établir des politiques et des pratiques visant à la prévention et au traitement de ces nouvelles formes de maladies. La recherche sur les MIEs, et plus particulièrement l'épidémiologie écologique, doit être mieux intégrée avec la gestion et la planification des ressources forestières, plus particulièrement dans les zones intertropicales.

Dr Jean-François GUÉGAN
UMR MIVEGEC
Centre IRD de Montpellier
BP 64501
F-34395 MONTPELLIER CEDEX 5
— et —
UMR ASTRE, INRA, CIRAD
F-34398 MONTPELLIER CEDEX 5
(jean-francois.guegan@ird.fr)

Dr Benoît de THOISY
Laboratoire des interactions Virus-Hôtes
Institut Pasteur de Guyane
23 Avenue Pasteur
BP 6010
F-97306 CAYENNE CEDEX, GUYANE
(benoit@kwata.net)

Dr Ahidjo AYOUBA
UMI TransVIHMI, IRD, INSERM
Université de Montpellier Centre IRD de Montpellier
BP 64501
F-34394 MONTPELLIER CEDEX 5
(ahidjo.ayouba@ird.fr)

Dr Julien CAPPELLE
UMR ASTRE, CIRAD, INRA
UMR EpiA, INRA, VetAgro Sup
F-34398 MONTPELLIER CEDEX 5
(julien.cappelle@cirad.fr)

Remerciements

Jean-François Guégan et Benoît de Thoisy ont bénéficié de financements issus de l'initiative « Investissement d'Avenir », gérés par l'Agence nationale de la recherche (CEBA; référence ANR-10-LABX-2501). Jean-François Guégan et Ahidjo Ayoubas remercient l'Institut de la Recherche pour le Développement (IRD), Benoît de Thoisy l'Institut Pasteur de la Guyane, et Julien Cappelles le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad).

BIBLIOGRAPHIE

- ADDÉ A., ROUCOU P., MANGEAS M., ARDILLON V., DESENCLOS J.-C., ROUSSET D. *et al.*, 2016. Predicting Dengue Fever Outbreaks in French Guiana Using Climate Indicators. *PLoS Negl Trop Dis*, 10: e0004681. doi.org/10.1371/journal.pntd.0004681
- AGARWALA M., ATKINSON G., FRY B.P., HOMEWOOD K., MOURATO S., ROWCLIFFE J.M. *et al.*, 2014. Assessing the relationship between human well-being and ecosystem services: a review of frameworks. *Conserv Soc*, 12, pp. 437-449.

- AUSTIN K.F., BELLINGER M.O., RAMA P., 2017. Anthropogenic forest loss and malaria prevalence: a comparative examination of the causes and disease consequences of deforestation in developing nations. *AIMS Environ Sci*, 4, pp. 217-231.
- AYOUBA A., AKOUA-KOFFI C., CALVIGNAC-SPENCER S., ESTEBAN A., LOCATELLI S., LI H. *et al.*, 2013. Evidence for continuing cross-species transmission of SIVsmm to humans: characterization of a new HIV-2 lineage in rural Côte d'Ivoire. *Aids*, 27, pp. 2488-2491.
- BARRE-SINOUSSE F., CHERMANN J.-C., REY F., NUGEYRE M.-T., CHAMARET S., GRUEST J. *et al.*, 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220, pp. 868-871.
- BECK H., SNODGRASS J.W., THEBPANYA P., 2013. Long-term enclosure of large terrestrial vertebrates: Implications of defaunation for seedling demographics in the Amazon rainforest. *Biol Conserv*, 163, pp. 115-121.
- BINOT A., DUBOZ R., PROMBUROM P., PHIMPRAPHAI W., CAPPELLE J., LAJAUNIE C. *et al.*, 2015. A Framework to Promote Collective Action within the One Health Community of Practice: Using Participatory Modelling to Enable Interdisciplinary, Cross-Sectoral and Multi-Level Integration. *OneHealth*, pp. 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.09.001>
- BLANC P., 2007. La Biodiversité tropicale : mémoire des changements passés. Lettre n° 6 du Programme International Géosphère Biosphère - Programme Mondial de Recherche sur le Climat (PIGB-PMRC), CNRS, Paris, France. (En ligne) disponibles sur : <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosclim1/rechfran/4theme/paleo/biodiversitetropic.html>
- BRASIL P., ZALIS M.G., DE PINA-COSTA A., SIQUEIRA A.M., JÚNIOR C.B., SILVA S. *et al.*, 2017. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. *The Lancet Glob Health*, 5, e1038-e1046.
- BUENO M.G., ROHE F., KIRCHGATTER K., DI SANTI S.M., GUIMARÃES L.O., WITTE C.L. *et al.*, 2013. Survey of *Plasmodium* spp. in free-ranging neotropical primates from the Brazilian Amazon region impacted by anthropogenic actions. *EcoHealth*, 10, pp. 48-53.
- CHING P.K.G., DE LOS REYES V.C., SUCALDITO M.N., TAYAG E., COLUMNA-VINGNO A.B., MALBAS F.F. *et al.*, 2015. Outbreak of Henipavirus Infection, Philippines, 2014. *Emerg Inf Dis*, 21, pp. 328-331. doi.org/10.3201/eid2102.141433
- CHUA K.B., CHUA B.H., WANG C.W., 2002. Anthropogenic Deforestation, El Niño and the Emergence of Nipah Virus in Malaysia. *Malaysian J Pathol*, 24, pp. 15-21.
- CHUA K.B., 2000. Nipah Virus: A Recently Emergent Deadly Paramyxovirus. *Science*, 288, pp. 1432-1435.
- CLAVEL F., GUYADER M., GUÉTARD D., SALLE M., MONTAGNIER L., ALIZON M., 1986. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*, 324, pp. 691-695.
- COLLÉONY A., CLAYTON S., COUVET D., SAINT JALME M., PRÉVOT A.C., 2017. Human preferences for species conservation: Animal charisma trumps endangered status. *Biol Conserv*, 206, pp. 263-269.
- D'ARC M., AYOUBA A., ESTEBAN A., LEARN G.H., BOUE V., LIEGEOIS F. *et al.*, 2015. Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. *PNAS USA*, 112, pp. 1343-1352.
- DAMOND F., WOROBAY M., CAMPA P., FARFARA I., COLIN G., MATHERON S. *et al.*, 2004. Identification of a highly divergent HIV type 2 and proposal for a change in HIV type 2 classification. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 20, pp. 666-672.
- DAVIDSON E.A., DE ARAUJO A.C., ARTAXO P., BALCH J., BROWN I.F., BUSTAMENTE M.M.C. *et al.*, 2012. The Amazonian basin in transition. *Nature*, 481, pp. 321-328.
- DE ALVARENGA D.A.M., DE PINA-COSTA A., BIANCO C., MOREIRA S.B., BRASIL P., PISSINATTI A. *et al.*, 2017. New potential *Plasmodium brasilianum* hosts: tamarin and marmoset monkeys (family Callitrichidae). *Malar J*, 16, p. 71.
- DE ALVARENGA D.A.M., DE PINA-COSTA A., DE SOUSA T.N., PISSINATTI A., ZALIS M.G., SUARÉZ-MUTIS M.C. *et al.*, 2015. Simian malaria in the Brazilian Atlantic forest: first description of natural infection of capuchin monkeys (*Cebinae* subfamily) by *Plasmodium simium*. *Malar J*, 14, p. 81.
- DEANE L.M., 1976. Epidemiology of the simian malaria in the American Continent. *PAHO Scientific Publications*, 317, pp. 144-163.
- DEANE L.M., 1992. Simian malaria in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 87 (1 Suppl. 3), pp. 1-20.
- DUNN R.R., DAVIES J., HARRIS N.C., GAVIN M.C., 2010. Global drivers of human pathogen richness and prevalence. *Proc R Soc Lond, Ser B*, 277, pp. 2587-2595. [doi: 10.1098/rspb.2010.0340](https://doi.org/10.1098/rspb.2010.0340)
- DURNEZ L., MAO S., DENIS L., ROELANTS P., SOCHANATHA T., COOSEMANS M., 2013. Outdoor Malaria Transmission in Forested Villages of Cambodia. *Malar J*, 12, p. 329. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-329>

- ERKENSWICK G.A., WATSA M., PACHECO M.A., ESCALANTE A.A., PARKER P.G., 2017. Chronic *Plasmodium brasilianum* infections in wild Peruvian tamarins. *PLoS One*, 12(9), e0184504.
- FANDEUR T., VOLNEY B., PENEAU C., DE THOISY B., 2000. Monkeys of the rainforest in French Guiana are natural reservoirs for *P. brasilianum*/*P. malariae* malaria. *Parasitology*, 120, pp. 11-21.
- FARIA N.R., RAMBAUT A., SUCHARD M.A., BAELE G., BEDFORD T., WARD M.J. *et al.*, 2014. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*, 346, pp. 56-61.
- FIGUEIREDO M.A.P., DI SANTI S.M., MANRIQUE W.G., GONÇALVES L.R., ANDRÉ M.R., MACHADO R.Z., 2017. Molecular identification of *Plasmodium* spp. and blood meal sources of anophelines in environmental reserves on São Luís Island, state of Maranhão, Brazil. *BMC Parasites & Vectors*, 10, p. 203.
- GAO F., BAILES E., ROBERTSON D.L., CHEN Y., RODENBURG C.M., MICHAEL S.F. *et al.*, 1999. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 397, pp. 436-441.
- GARCHITORENA A., GUÉGAN J.-F., LÉGER L., EYANGO S., MARSOLLIER L., ROCHE B., 2015a. *Mycobacterium ulcerans* dynamics in aquatic ecosystems are driven by a complex interplay of abiotic and biotic factors. *eLife*, 4, pp. 1-19.
- GARCHITORENA A., NGONGHALA C.N., LANDIER J., TEXIER G., LANDIER J., EYANGO S. *et al.*, 2015b. Environmental transmission of *Mycobacterium ulcerans* drives dynamics of Buruli ulcer in endemic regions of Cameroon. *Sci Rep*, 5, 18055. doi: 10.1038/srep18055
- GARCHITORENA A., ROCHE B., KANGANG R., OSSOMBA J., BABONNEAU J., LANDIER J. *et al.*, 2014. *Mycobacterium ulcerans* Ecological Dynamics and Its Association with Freshwater Ecosystems and Aquatic Communities: Results from a 12-Month Environmental Survey in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*, 8: e2879.
- GARCÍA-PEÑA G.E., GARCHITORENA A., CAROLAN K., CANARD E., PRIEUR-RICHARD A.-H., SUZAN G.E. *et al.*, 2016. Niche-based host extinction increases prevalence of an environmentally-acquired pathogen. *Oikos*, 125, pp. 1508-1515. doi: 10.1111/oik.02700
- GUÉGAN J.-F., BROUTIN H., 2008. Microbial communities: Patterns and processes. pp. 193-210. In: Sala O., Meyerson L.A., Parmesan C., editors. *Biodiversity Change and Human Health: From Ecosystem Services to Spread of Disease*. New York: Island Press-SCOPE-DIVERSITAS.
- GUÉGAN J.-F., MORAND S., POULIN R., 2005. Are there general laws in parasite community ecology? The emergence of spatial parasitology and epidemiology. pp. 22-42. In: Thomas F., Renaud F., Guégan J.-F., editors. *Parasitism and Ecosystems*. Oxford: Oxford University Press.
- GUERNIER V., GUÉGAN J.-F., 2009. May Rapoport's Rule Apply to Human Associated Pathogens? *EcoHealth*, 6, pp. 509-521.
- GUERNIER V., HOCHBERG M.E., GUÉGAN J.-F., 2004. Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLoS Biol*, 2, e141.
- HADDAD N.M., BRUDVIG L.A., CLOBERT J., DAVIES K.F., GONZALEZ A., HOLT R.D. *et al.*, 2015. Habitat fragmentation and its lasting impact on Earth's ecosystems. *Sci Adv*, 1, p. e1500052.
- HAHN M.B., GANGNON R.E., BARCELLOS C., ASNER G.P., PATZ J.A., 2014b. Influence of deforestation, logging, and fire on Malaria in the Brazilian Amazon. *PLoS One*, 9(1), p. e85725. doi:10.1371/journal.pone.0085725
- HAHN M.B., GURLEY E.S., EPSTEIN J.H., ISLAM M.S., PATZ J.A., DASZAK P. *et al.*, 2014a. The Role of Landscape Composition and Configuration on *Pteropus giganteus* Roosting Ecology and Nipah Virus Spillover Risk in Bangladesh. *Amer J Trop Med Hyg*, vol. 90(2), pp. 247-255. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0256>
- HANF M., ADENIS A., NACHER M., CARME B., 2011. The role of El Niño southern oscillation (ENSO) on variations of monthly *Plasmodium falciparum* malaria cases at the Cayenne general hospital, 1996-2009, French Guiana. *Malar J*, 10, p. 100. Doi: 10.1186/1475-2875-10-100
- HIRSCH V.M., DAPOLITO G., MCGANN C., OLMSTED R.A., PURCELL R.H., JOHNSON P.R., 1989b. Molecular cloning of SIV from sooty mangabey monkeys. *J Med Primatol*, 18, pp. 279-285.
- HIRSCH V.M., OLMSTED R.A., MURPHEY-CORB M., PURCELL R.H., JOHNSON P.R., 1989a. An African primate lentivirus (SIVsm) closely related to HIV-2. *Nature*, 339, pp. 389-392.
- HOSSEINI P.R., MILLS J.N., PRIEUR-RICHARD A.-H., EZENWA V.O., BAILLY X., RIZZOLI A. *et al.*, 2017. Does the impact of biodiversity differ between emerging and endemic pathogens? The need to separate the concepts of hazard and risk. *Phil Trans R Soc Lond, Ser B*, 372, 20160129.
- HOTEZ P.J., 2016. Neglected Tropical Diseases in the Anthropocene: The Cases of Zika, Ebola, and Other Infections. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(4), e0004648.
- JENKINS C.N., PIMM S.L., JOPPA L.N., 2013. Global Patterns of Terrestrial Vertebrate Diversity and Conservation. *PNAS USA*, 110(28), pp. E2602-E2610. doi: 10.1073/pnas.1302251110
- JONES K.E., PATEL N.G., LEVY M.A., STOREYGARD A., BALK D., GITTLEMAN J.L. *et al.*, 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451, pp. 990-994.

- JOYARD J., 2017. Qu'est-ce que la biodiversité ? Encyclopédie de l'Environnement. Université Grenoble-Alpes. [En ligne] disponible sur : <http://www.encyclopedie-environnement.org/>
- KANKI P.J., BARIN F., M'BOUP S., ALLAN J.S., ROMET-LEMONNE J.-L., MARLINK R. *et al.*, 1986. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIAGM). *Science*, 232, pp. 238-243.
- KEELE B.F., VAN HEUVERSWYN F., LI Y., BAILES E., TAKEHISA J., SANTIAGO M.L. *et al.*, 2006. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science*, 313, pp. 523-526.
- KEESING F., BELDEN L.K., DASZAK P., DOBSON A.P., HARVELL C.D., HOLT R.D. *et al.*, 2010. Impacts of Biodiversity on the Emergence and Transmission of Infectious Diseases. *Nature*, 468 (7324), pp. 647-652. <https://doi.org/10.1038/nature09575>
- KILPATRICK A.M., SALKELD D.J., TITCOMB G., HAHN M.B., 2017. Conservation of Biodiversity as a Strategy for Improving Human Health and Well-Being. *Phil Trans R Soc Lond, Ser B*, 372 (1722), 20160131.
- KRAUSE M., ROBINSON K., 2017. Charismatic species and beyond: how cultural schemas and organisational routines shape conservation. *Conserv Soc*, 15(3), pp. 313-321.
- LALIS A., LEBLOIS R., LECOMPT E., DENYS C., TER MEULEN J., WIRTH T., 2012. The Impact of Human Conflict on the Genetics of *Mastomys natalensis* and Lassa Virus in West Africa. *PLoS One*, 7(5): e37068. doi:10.1371/journal.pone.0037068
- LANDIER J., GAUDART J., CAROLAN K., LO-SEEN D., GUÉGAN J.-F., EYANGO S. *et al.*, 2014. Spatio-temporal patterns and landscape-associated risk of Buruli ulcer in Akonolinga, Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*, 8: e3123.
- LEENDERTZ S.A.J., 2016. Testing New Hypotheses Regarding Ebolavirus Reservoirs. *Viruses*, 8(2), p. 30. doi: 10.3390/v8020030
- LEPORT C., GUÉGAN J.-F., editors, 2011. *Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives*. Paris: La Documentation française (Avis et rapports).
- LEWIS S.L., EDWARDS D.P., GALBRAITH D., 2015. Increasing human dominance of tropical forests. *Science*, 349, pp. 827-832.
- LEWIS S.L., MASLIN M.A., 2015. Defining the Anthropocene. *Nature*, 519, pp. 171-180.
- LIMA J.M., TUCKER J.M., VITTOR A., RIFAI S., VALLE D., 2017. Does Deforestation Promote or Inhibit Malaria Transmission in the Amazon? A Systematic Literature Review and Critical Appraisal of Current Evidence. *Phil Trans R Soc Lond. Ser B*, 372 (1722), 20160125. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0125>
- LUBY S.P., HOSSAIN M.J., GURLEY E.S., BE-NAZIR A., BANU S., KHAN S.U. *et al.*, 2009. Recurrent Zoonotic Transmission of Nipah Virus into Humans, Bangladesh, 2001-2007. *Emerg Inf Dis*, 15(8), pp. 1229-1235. <https://doi.org/10.3201/eid1508.081237>
- MILLENNIUM ECOSYSTEM ASSESSMENT, 2005. *Ecosystems and Human Well-Being: Synthesis*. Washington: Island Press.
- MORRIS A., GOZLAN R.E., HASSANI H., ANDREOU D., COUPPIÉ P., GUÉGAN J.-F., 2014b. Complex temporal Climate signals drive the emergence of human water-borne disease. *Emerg Microbes Infect*, 3, e56. doi:10.1038/em.2014.56
- MORRIS A., GUÉGAN J.-F., BENBOW M.E., WILLIAMSON H., SMALL P.L.C., QUAYE C. *et al.*, 2016b. Functional diversity as a new framework for understanding the ecology of an emerging generalist pathogen. *EcoHealth*, 13, pp. 570-581.
- MORRIS A.L., GOZLAN R.E., MARION E., MARSOLLIER L., ANDREOU D., SANHUEZA D. *et al.*, 2014a. First detection of *Mycobacterium ulcerans* DNA in Environmental Samples from South America. *PLoS Negl Trop Dis*, 8: e2660.
- MORRIS A.L., GUÉGAN J.-F., ANDREOU D., MARSOLLIER L., CAROLAN K., LE CROLLER M. *et al.*, 2016a. Deforestation-driven food web collapse linked to emerging tropical disease. *Mycobacterium ulcerans*. *Sci Adv*, 2: e1600387.
- MURRAY C.J.L., LOPEZ A.D., 2017. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 390, pp. 1460-1464.
- MURRAY K.A., OLIVERO J., ROCHE B., TIEDT S., GUÉGAN J.-F., 2018. Pathogeography: leveraging the biogeography of human infectious diseases for global health management. *Ecography*, 41, pp. 1-17. Doi : 10.1111/ecog.03625.
- OLIVAL K.J., HOSSEINI P.R., ZAMBRANA-TORRELIO C., ROSS N., BOGISH T.L., DASZAK P., 2017. Host and viral traits predict zoonotic spillover from mammals. *Nature*, 546, pp. 646-650. doi:10.1038/nature22975
- OLSON S.H., GANGNON R., ABBAD SILVEIRA G., PATZ J.A., 2010. Deforestation and Malaria in Mâncio Lima County, Brazil. *Emerg Inf Dis*, 16(7), pp. 1108-1115. doi.org/10.3201/eid1607.091785
- OSTFELD R.S., 2013. A Candide Response to Panglossian Accusations by Randolph and Dobson: Biodiversity Buffers Disease. *Parasitology*, 140 (10), pp. 1196-1198. <https://doi.org/10.1017/S0031182013000541>

Hépatite E : nouvelles connaissances du côté animal

Nicole Pavio (npavio@vet-alfort.fr), Aurélie Lunazzi, Elodie Barnaud, Jérôme Bouquet, Sophie Rogée

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort, UMR 1161 Virologie, INRA-ENVA-Anses, Maisons-Alfort, France

Résumé

La particularité du virus de l'hépatite E (VHE) est qu'il peut infecter aussi bien l'Homme que l'animal. Des éléments nouveaux, comme la grande proximité génétique des souches présentes chez l'Homme et l'animal, ainsi que des cas confirmés d'infection après consommation de denrées contaminées, établissent qu'il existe bien un risque de transmissions zoonotiques. Ces transmissions peuvent survenir par ingestion de viande infectée ou par contact avec le réservoir animal. La présence du VHE a été démontrée dans les denrées alimentaires issues du porc, comme le foie. De même, la faune sauvage, tels que les sangliers et les cerfs, représente un réservoir important du VHE. Face à une prévalence élevée du VHE dans les élevages de porc et dans la faune sauvage, une surveillance de ces réservoirs, ainsi que le développement de nouvelles techniques en procédés alimentaires doivent être envisagés.

Mots clés

Hépatite E, réservoir animal, maladie d'origine alimentaire, zoonose

Abstract

Hepatitis E: new insight on animal reservoirs

Unlike other hepatitis viruses, Hepatitis E virus (HEV) can infect both human and animals. Recent evidence, such as the genetic proximity between human and animal strains and cases of infection after consumption of contaminated food, establish the risk of zoonotic transmission. This transmission may occur by ingestion of infected meat or possibly by direct contact with the animal reservoir. Various studies have demonstrated the presence of HEV in food product derived from swine (liver). Similarly wildlife, such as wild boars and deer, is an important reservoir of HEV. Facing the high prevalence of HEV in pig farms and wildlife, a close surveillance of these reservoirs, as well as the development of new techniques in food processing, must be considered.

Keywords

Hepatitis E, animal reservoir, foodborne disease, zoonosis

Introduction

Le virus de l'hépatite E (VHE) se distingue des autres virus des hépatites (A, B, C et Delta) par sa capacité à infecter l'Homme et plusieurs espèces animales dont le porc [1]. Longtemps considérée comme une maladie exotique importée des régions endémiques (Afrique, Asie, Amérique Centrale), le nombre élevé de cas d'hépatite virale E sans relation avec ces régions a conduit à revoir cette notion et à définir les cas sporadiques autochtones en régions non endémiques (États-Unis, Europe et Japon). Dans la plupart de ces cas autochtones, les souches isolées chez l'Homme et l'animal appartiennent aux mêmes génotypes (3 et 4) et possèdent de fortes homologies de séquences, suggérant que des transmissions zoonotiques ont lieu. Jusqu'à récemment, il y avait encore peu de données sur les voies de contaminations et sur les liens qui existaient entre ces deux réservoirs.

Réservoirs et transmission du VHE

Plusieurs études ont été réalisées afin de caractériser les différents réservoirs animaux potentiels du VHE. Des enquêtes de sérologies ont été menées chez des espèces animales très variées, allant du chat à la mangouste; des anticorps anti-VHE, ou contre un agent très proche, ont été mis en évidence chez les porcs, les sangliers, les cervidés, les lapins, les rats, les mangoustes, les chevaux, les chats, les chiens, les moutons, les chèvres et les bovins (tableau 1) [2]. Cependant, le virus ou des séquences virales ont été isolés uniquement chez les porcs, les sangliers, les cervidés, les lapins, les rats ainsi que les mangoustes, confirmant qu'il s'agit d'espèces dans lesquelles il y a une multiplication active du virus. De manière plus anecdotique, on peut noter la présence de VHE chez les chevaux égyptiens, mais ce résultat reste à confirmer. L'étude de la prévalence du VHE dans les élevages de porcs de nombreux pays a montré que 30 à 80 % des animaux présentent des anticorps anti-VHE. En France, 50 % des porcs en âge d'être abattus sont positifs [3], confirmant également qu'il est ici un réservoir majeur du VHE.

Chez les mammifères, les quatre génotypes (1-4) du VHE peuvent infecter l'Homme et conduire à une hépatite aiguë, mais seuls les génotypes 3 et 4 infectent l'animal qui reste asymptomatique la plupart du temps. Les modèles expérimentaux développés chez le singe et le porc ont permis de montrer que des souches isolées chez le porc (génotype 3 ou 4) peuvent infecter les primates et que des souches humaines (génotype 3 ou 4)

peuvent infecter le porc [2]. En ce qui concerne les isolats récemment caractérisés chez le lapin et le rat, les premières données de séquence ne permettent pas de les classer formellement dans un des quatre génotypes connus. De plus, il n'y a pas actuellement de données sur leur transmission éventuelle à l'Homme ou à d'autres espèces. Il existe également un génotype aviaire, responsable d'hépatosplénomégalie chez le poulet. Cette souche aviaire n'est pas transmissible au primate ni au porc [4].

Transmission de l'animal à l'Homme

Outre la proximité phylogénétique entre les souches humaines et animales, plusieurs autres éléments sont en faveur de l'origine animale de certains cas humains. En particulier, les personnes en contact avec les porcs domestiques ou la faune sauvage (sangliers), comme les vétérinaires, les éleveurs, les chasseurs ou encore les personnels d'abattoir, ont une séroprévalence VHE significativement plus élevée que la population générale, suggérant que le contact direct avec des animaux infectés est un facteur de risque de contracter le VHE [2].

Tableau 1. Réservoirs animaux potentiels du virus de l'hépatite E
Table 1. Possible animal reservoirs of Hepatitis E virus

Animaux	Pays	Séroprévalence %
Porc	Monde	30-80
Sangliers	Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne, Hongrie	5-42
Cervidés	Japon, Hongrie	2,6
Lapin	Chine	57
Rat	Inde, Brésil, USA	50-80
Mangouste	Japon	8,3
Cheval	Chine, Egypte	13-16,3
Chat	Japon, Espagne	11,1-33
Chien	Brésil, Chine	7-17,8
Mouton	Chine, Espagne	1,9
Chèvre	Chine, Espagne	0,6-24
Bovin	Brésil, Chine, Inde	1,42-6,9
Poulet	USA, Australie, Hongrie	20-30
Canard	Chine	12,8

Transmission par l'alimentation

Une autre voie possible de transmission zoonotique est celle de l'alimentation. En effet, dans la littérature, il existe deux rapports d'hépatite virale E pour lesquels des preuves scientifiques ont permis de confirmer l'origine alimentaire de ces contaminations. Ces cas ont eu lieu au Japon: le premier [5] est lié à la consommation de tranches de viande crue de cerf sika. Le séquençage a montré 100 % d'identité entre les isolats de la viande et ceux des patients (génotype 3). Le second cas d'hépatite E a été décrit suite à la consommation de viande de sanglier [6]. L'analyse génétique de la souche présente dans la viande et chez le patient a également confirmé une transmission directe.

La fréquence des formes cliniques associées à l'infection par le VHE n'est pas connue, mais elle ne semble pas dépendre de la voie de contamination (contact ou alimentaire). Il existe des cas groupés d'exposition au VHE par l'alimentation mais pour lesquels toutes les personnes infectées (présentant une séroconversion) n'ont pas déclaré une hépatite aiguë [5].

La présence du VHE dans les denrées alimentaires issues du porc, comme le foie de porc, a été démontrée dans cinq études indépendantes réalisées au Japon, au Pays-Bas, en Inde, en Corée du Sud et aux États-Unis: de 1 à 11 % des foies vendus dans le commerce étaient positifs pour le VHE. Une de ces études a prouvé, grâce à un modèle de bioessai porcin, qu'il s'agit bien de virus infectieux [7]. Une étude semblable est actuellement réalisée en France (projet ANR/HEVZOOEPI). Certaines préparations à base de foie, comme les saucisses de foie mi-sèches (figatelli) consommées crues sont également susceptibles de contenir du virus et d'être à l'origine de cas humains, comme rapporté récemment en France [8].

L'infection chez l'animal

L'étude de la cinétique d'infection naturelle des porcs en élevage indique que les animaux sont majoritairement infectés jeunes, lors du sevrage et de la chute du transfert de l'immunité maternelle (figure 1). La transmission a lieu par voie oro-fécale vers l'âge de 10 semaines, ensuite le virus se réplique activement dans le foie et est fortement excrété dans les fèces entre les âges de 12 et 18 semaines environ, puis il est éliminé. Lors de la phase de virémie, le virus peut être retrouvé dans d'autres organes comme les muscles (longissimus, biceps femoris, iliopsoas) [9]. Dans certains cas, l'infection a lieu plus tardivement et des animaux en phase active de multiplication virale dans le foie et virémiques arrivent à l'abattoir, ce qui constitue un risque majeur d'exposition au VHE par l'alimentation.

Quant à la faune sauvage, sangliers et cerfs sont également porteurs du virus, mais la diffusion du VHE dans ces réservoirs est moins bien connue. Ils n'en restent pas moins des réservoirs importants puisque le VHE est retrouvé dans 40 % des sangliers et 34 % des cerfs dans certains pays d'Europe (tableau 2) [2].

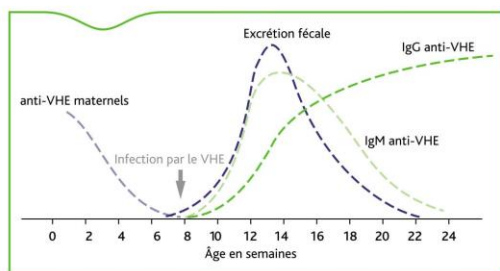


Figure 1. Représentation schématisée de l'infection naturelle par le virus de l'hépatite E (VHE) chez le porc: cinétique de séroconversion et de l'excrétion fécale. Schéma réalisé à partir des résultats de prévalence du VHE en élevage

Figure 1. Diagram representing natural time course of HEV infection in pigs: seroconversion and fecal excretion kinetics. Adapted from results of HEV seroprevalence in pig herds

Tableau 2 : Virus de l'hépatite E dans la faune sauvage

Table 2: Hepatitis E virus in wild animals

Pays	Animaux	Sérologie	ARN VHE Génotype 3	Nature des échantillons
Japon	Cerfs Yezo	34,8 % (181/520)	nd	Sérum
Japon	Sangliers	9 % (n=35)	nd	Sérum
	Cervidés	2 % (n=117)	nd	Sérum
Japon	Sangliers: - sauvages	25 % (100/392)	nd	Sérum
	- d'élevage	71 % (10/14)	3 %	Sérum
Hongrie	Sangliers	nd	12,2 % (9/74)	Foie
	Cerfs Roe	nd	34,4 % (11/32)	Foie
Allemagne	Sangliers	nd	5,3 %	Sérum
Allemagne	Sangliers	nd	15 %	Foie
Italie	Sangliers	nd	25 % (22/88)	Bile
Espagne	Sangliers	42,7 %	19,6 %	Sérum
Pays-Bas	Sangliers	nd	4 %	Fécès
France	Sangliers	nd	2,5 % (7/285)	Foie

nd: non déterminé.

Conclusion

Actuellement, les données de prévalence élevée du VHE dans les réservoirs animaux, et plus particulièrement chez le porc, confirment qu'il s'agit d'une source potentielle de contamination pour l'Homme. Parmi les mesures à mettre en œuvre, afin de limiter les cas d'infection humaine d'origine zoonotique, une surveillance active de tous les réservoirs animaux doit être menée, en plus de celle des porcins qui est en cours. La présence du VHE dans les organes d'animaux doit aussi renforcer l'intérêt de développer des méthodes de diagnostic dans les denrées alimentaires et la mise en place des mesures de gestion des procédés de transformation, permettant de limiter les contaminations des aliments, ou des modalités pratiques de cuisson afin d'inactiver le virus avant consommation.

Remerciements

À l'Agence nationale de la recherche pour le soutien du programme HEVZOOEPI: Évaluation du risque zoonotique du virus de l'hépatite E par l'alimentation.

Références bibliographiques

- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* 2008;48:494-503.
- Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic Hepatitis E: Animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res.* 2010;41:46.
- Rose N, Boutrouille A, Fablet C, Madec F, Eloit M, Pavio N. The use of Bayesian methods for evaluating the performance of a virus-like particles-based ELISA for serology of Hepatitis E virus infection in swine. *J Virol Methods.* 2010;163(2):329-35.
- Meng XJ. Recent advances in Hepatitis E virus. *J Viral Hepat.* 2010;17(3):153-61.
- Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of Hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003;362:371-3.
- Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1958-60.
- Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol.* 2007;88:912-7.
- Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of Hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010 Aug 9. [Epub ahead of print].
- Bouwknegt M, Rutjes SA, Reusken CB, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K, de Jong MC, et al. The course of Hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *Vet Res.* 2009;5:7.

Nom : DAHEL BOURAIB
Prénom : Asmaa

Titre de la thèse : Maladies infectieuses émergentes chez l'homme
Concept et facteurs de l'émergence

Etude de cas : Hépatite E et coronavirus

Mots-clés : maladies émergentes, zoonoses, barrière d'espèce, réussite émergentielle, facteurs de l'émergence, biodiversité, SRAS, hépatite E.

Résumé :

Au cours des dernières décennies l'apparition du SIDA et la découverte de nouveaux agents infectieux ont remis en cause la thèse de la disparition des maladies infectieuses grâce à la progression des connaissances et à l'essor technologique et économique. Ce constat a donné naissance au concept de « maladies infectieuses émergentes ». Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence augmente en un lieu donné. Plusieurs situations peuvent se présenter : soit la maladie est nouvelle, soit elle apparaît dans une nouvelle zone géographique, soit elle existait sans pouvoir être diagnostiquée ou rattachée à un agent infectieux. Les agents infectieux émergents sont principalement d'origine zoonotique et ont réussi à franchir la barrière d'espèce. L'émergence de ces maladies résulte de l'interaction entre l'agent infectieux, l'hôte et leur écosystème dans une dynamique complexe influencée principalement par des modifications environnementales, technologiques, démographiques et sociales. Après avoir défini ce qu'est l'émergence, nous illustrerons ce travail par deux exemples de maladies infectieuses émergentes très différents. La première maladie grave émergente du XXI^{ème} siècle est le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS). Le SRAS est causé par un nouveau coronavirus hautement contagieux transmis par voie respiratoire, qui a émergé à partir d'un réservoir animal et s'est rapidement répandu par voie aérienne d'Asie en Europe et au continent américain. Cette émergence a eu un impact humain, socio-économique et politique considérable. Une coopération mondiale a été nécessaire afin de stopper l'émergence du virus. Le second exemple concerne l'hépatite E qui est une autre maladie d'origine virale connue depuis une quarantaine d'années comme étant liée au voyage dans les zones où les conditions d'hygiène sont insuffisantes. Dans les pays industrialisés, la maladie sévit à l'état sporadique. Le virus s'y transmet principalement par voie alimentaire à partir de réservoirs animaux. L'hépatite E est considérée dans ces pays comme une maladie autochtone émergente en raison de l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués ces dernières années.

Présidente : Madame Anne Goffard, Maître de Conférences en Virologie, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au CHRU de Lille.

Directrice, conseillère de thèse : Madame Cécile-Marie Aliouat-Denis, Maître de Conférences en Parasitologie et Mycologie médicale, Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Madame Briquet Prescilla, docteur en pharmacie, pharmacie Voltaire, Roubaix.