



HAL
open science

Maladies émergentes et réémergentes chez l'Homme : concepts, facteurs d'émergence, alertes, riposte mondiale : dossier de synthèse

Hélène Fagherazzi-Pagel

► **To cite this version:**

Hélène Fagherazzi-Pagel. Maladies émergentes et réémergentes chez l'Homme : concepts, facteurs d'émergence, alertes, riposte mondiale : dossier de synthèse. [Rapport de recherche] Institut de l'Information Scientifique et Technique (INIST-CNRS). 2012, 98 p. hal-01457410

HAL Id: hal-01457410

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01457410v1>

Submitted on 6 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Maladies émergentes et réémergentes chez l'homme

Concepts
Facteurs d'émergence
Alertes
Riposte mondiale

Dossier de synthèse

Rédigé par Hélène Fagherazzi-Pagel,
Docteur en médecine, Ingénieur de recherche CNRS
Dernière mise à jour : avril 2012 (*première version en 2006*)



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	4
FAITS MARQUANTS 2010-2011- 2012... ..	5
1. CONCEPTS	6
1.1 Histoire d'un concept.....	6
1.2 Définitions	7
1.3 Classifications	8
1.3.1 Nouvelle maladie.....	8
1.3.2 Maladie connue.....	10
1.3.3 Vraies émergences ?	14
2. FACTEURS D'EMERGENCE	17
2.1 Facteurs humains et environnementaux.....	17
2.2 Facteurs médicaux.....	19
2.2.1 Sécurité transfusionnelle et risques émergents.....	19
2.2.2 Affections liées aux techniques médicales	20
2.2.3 Programmes de prévention et surtout moindre vaccination.....	20
2.2.4 Lutte dans les pays en développement.....	21
2.3 Facteurs liés à l'agent.....	22
2.3.1 Apparition d'un nouvel agent	22
2.3.2 Modifications antigéniques.....	23
2.3.3 Introduction dans une nouvelle région	24
2.3.4 Expansion d'un agent ancien	25
2.4 Facteurs liés aux vecteurs.....	25
2.4.1 Nouveau vecteur pour la région	25
2.4.2 Vecteur avec des propriétés différentes	25
2.5 Facteurs liés à l'hôte vertébré.....	26
2.5.1 Hôte réservoir ou amplificateur	26
2.5.2 Propriétés de l'hôte.....	27
2.6 Facteur géographique.....	28
3. ALERTES	29
3.1 Maladies d'origine alimentaire	29
3.2 Maniement des antimicrobiens	31
3.2.1 Résistance aux antimicrobiens	31
3.2.2 Maladie nouvelle : Clostridium difficile	34
3.2.3 Infections opportunistes	35
3.3 Viroses	36
3.3.1 Arboviroses émergentes et réémergentes.....	36
3.3.2 Fièvres hémorragiques.....	37
3.3.3 Risques d'émergence	39
3.4 Bactérioses	40
3.4.1 Zoonoses bactériennes	40
3.4.2 Bactérioses endémiques réémergentes	41
3.5 Parasitoses	42
3.5.1 Protozooses.....	42
3.5.2 Helminthiases	42
3.6 Autres maladies non infectieuses a priori.....	43

4. RIPOSTE MONDIALE	45
4.1 Détecter le risque d'émergence	45
4.1.1 Collaboration multisectorielle.....	45
4.1.2 Les réseaux de veille épidémiologique	46
4.1.3 Sources d'information	48
4.1.4 Veille microbiologique et entomologique	49
4.2 Riposte et action.....	50
4.2.1 Droit international	50
4.2.2 Déclaration obligatoire.....	51
4.2.3 Le Règlement sanitaire international	51
4.2.4 Alerte et action : réseau mondial.....	52
4.3 Perspectives	53
4.3.1 Renforcement des moyens et de la préparation	53
4.3.2 Recherche scientifique	53
4.3.3 Communication	55
4.3.4 Solidarité	56
CONCLUSION	58
ANNEXES	59
WEBOGRAPHIE	78
BIBLIOGRAPHIE.....	85

Introduction

Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative, d'une population donnée, dans une région donnée, par rapport à la situation habituelle de cette maladie¹[1].

Les instances officielles françaises (et les médias) abordent ce thème des « maladies émergentes » depuis moins de 10 ans²...

Les maladies émergentes chez l'homme seraient des zoonoses dans plus de 60 à 70 % des cas[2-3]³⁴. Le nombre d'espèces animales, sauvages ou d'élevage, d'agents pathogènes mieux différenciés sont les acteurs innombrables de l'écologie des maladies transmissibles à l'homme, homme indissociable de son écosystème[4].

Depuis les années 1980, des dizaines de microorganismes⁵ pathogènes nouveaux ont été isolés, des dizaines d'épidémies ont émergé ou réémergé.

Ces événements ont été plus ou moins médiatisés, selon la nature de l'agent (nouveau ou connu) et le territoire atteint : pays riches ayant une communication efficace ou pays pauvres où les maladies sont dites négligées[5]. Ces dernières suscitent depuis moins de 20 ans une mobilisation sans précédent (laboratoires, et philanthropes réunis dans des Fondations⁶). Dans le monde entier, la pauvreté et les mauvaises conditions d'hygiène, de même que les conflits armés font redouter des flambées de maladies infectieuses réémergentes. Sont en cause également la promiscuité, la richesse de vecteurs animaux dans des populations dites à risque. Les crises économiques mondiales successives depuis 2008 fragilisent les populations les plus pauvres des pays les plus développés. En France, mal-logés, sans-abri, immigrés payent en France un « lourd tribut » aux résurgences de maladies connues.

On constate aussi des zoonoses émergentes gravissimes pour l'homme, confinées à la lointaine île-continent Australie, décrites en France dans des publications hautement spécialisées.

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), dû à un « nouveau virus », en 2003 a permis de connaître la « problématique des risques infectieux émergents *de novo* », selon le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en 2011[6].

La structure sanitaire mondiale est organisée en conséquence : organisations mondiales de la santé humaine et animale (OMS et OIE⁷), réseaux internationaux, règlement sanitaire international (RSI⁸) [7-8]... La crainte de l'émergence d'un risque biologique intentionnel est moins médiatisée qu'elle ne l'a été au début des années 2000.

La veille microbiologique progresse (et pourrait même permettre un jour d'anticiper un événement épidémique ?). Les virologues réaffirmaient cependant en 2006 : « *La prédiction reste l'un des exercices scientifiques les plus difficiles*[9] »...

1 Voir aussi la définition du Haut Conseil de la santé publique en 2011, en Annexe 1.

2 Présenté sous forme condensée, après cinq ans de mises à jour successives, ce dossier pourrait cependant contenir des imprécisions qui méritent de nous contacter directement par messagerie électronique à cette adresse. : helene.fagherazzi@inist.fr

3 Les termes anthroozoonose et zooanthroponose, que l'on rencontre parfois pour désigner le sens de la transmission ne sont guère utilisés. Zoonoses : « maladies et infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme et réciproquement ».

4 Concernant les aliments, le bilan de l'Union européenne est « excellent » depuis 2010, au prix d'une prévention drastique : seul un total de 25 décès liés à des zoonoses ont été enregistrés en 2010, dont la majorité en Espagne (sept cas) et en Grande-Bretagne (cinq cas), essentiellement à la suite de bactéries bien connues.

5 Un microorganisme peut être une bactérie, un champignon, une levure, une moisissure, un protozoaire, un virus, une algue...

6 Dernière minute le 10 avril 2012 : écoute attentive d'une émission de télévision Thema d'Arte intitulée « Grandes fortunes bon coeur » : <http://www.dailyactu.com/culture/arte-thema-grandes-fortunes-bon-coeur-ce-10-avril-14870.html>.

7 L'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) est l'ex-Office international des épizooties. Il a été créé en 1924, avant l'OMS (1948), dont c'était le soixantième anniversaire en 2008.

8 Les procédures du nouveau règlement sanitaire mondial, entré en vigueur en 2007, a été évalué en 2010.

Faits marquants 2010-2011- 2012...

En cette deuxième décennie du XXI^e siècle, ce sont des infections nosocomiales - c'est-à-dire survenant à l'hôpital - dues à des bactéries multirésistantes aux antibiotiques qui suscitent une inquiétude mondiale constante. L'incitation au moindre usage des antibiotiques peut contribuer à la lutte contre les infections nosocomiales. Le **Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016** paraît en France en novembre 2011[10].

Les vaccins n'ont certes plus la « popularité d'antan », selon les experts de la commission « Maladies transmissibles » du Haut Conseil de la santé publique[6]. Un précieux rapport a été remis par cette instance en mai 2011. Les anthropologues y analysent les résistances des populations vis-à-vis de la prévention vaccinale, et le chemin qu'elles parcourent jusqu'à l'acceptabilité sociale. Le traitement médiatique constant et glaçant d'événements de santé publique (notamment infectieux) est une donnée assez nouvelle durant l'année 2011. On peut citer que les dispositions de riposte face à la nouvelle grippe de 2009-2010 en France mais aussi dans le monde (OMS) se seraient révélées trop draconiennes après une sérieuse analyse politique.

Néanmoins, le Sénat a créé : "Un blog de la délégation à la prospective du Sénat" intitulé « Les nouvelles menaces des maladies infectieuses émergentes » au printemps 2012⁹. En 2012, un colloque médias/santé publique abordera certains de ces thèmes de santé publique : « polyphonie de discours publics », « cacophonie », à suivre¹⁰...

- La **rougeole** est une maladie réémergente en France depuis 2006. La flambée débute en 2008. De nouvelles recommandations vaccinales essayent d'enrayer cette épidémie. La France est, dans l'Europe, gravement touchée par l'insuffisance de vaccination, d'où une campagne à l'automne 2011. Le même scénario est fortement suspecté pour les **oreillons**.

Lorsque l'on envisage les flambées infectieuses en France, on dresse le plus souvent comme ci-dessous un catalogue de maladies connues : agent variant pathogène, apparition dans une nouvelle zone géographique.

- En mai 2011, il aura fallu quinze jours pour qu'une souche rare et très virulente de la bactérie **Escherichia coli entérohémorragique (ECEH)** d'origine bovine soit identifiée en Allemagne[11-13] ; de longues semaines pour déterminer la source de la contamination et enrayer l'épidémie parfois mortelle¹¹ qui a terrorisé les Européens du Nord.

- Des cas groupés d'infections cutanées à staphylocoque doré sécréteur de la toxine **leucocidine de Panton-Valentine (PVL)** provoquent une anxiété des pouvoirs publics ; une de ses atteintes redoutables, la pneumonie, atteint plusieurs personnes « en bonne santé » en automne 2011...

- En Europe, des cas de **dengue** et de **chikungunya** apparaissent en France métropolitaine à la fin de l'été 2010 à cause du moustique vecteur installé dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur depuis quelques années ; de même la Nouvelle-Calédonie devient le nouveau territoire lointain lié à la France scruté pour ces deux arboviroses ; on y retrouve à proximité des Territoires d'Outre-mer (TOM), dont les îles du pacifique¹²...- L'encéphalite à virus **West-Nile** cette maladie passant de l'Ancien Monde au « Nouveau » est désormais endémo épidémique en Europe de l'Est, et présente en Italie (Vénétie, Emilie-Romagne).

- Une épidémie inattendue de **paludisme** survient en Grèce en après 2010, comme dans un lointain passé. Le pays est très fragilisé sur le plan économique, et ceci explique certainement cela...

- La **tuberculose** frappe toujours des personnes mal logées ou sans-abri, particulièrement autour de Paris, de même que la gale, l'hépatite A, la coqueluche...

9 <http://blogs.senat.fr/maladies-emergentes/documentation/votre-deuxieme-categorie/#more-214>

10 Les 18 et 19 octobre 2012 à la Maison des sciences de l'homme d'Aquitaine (MSHA) à Pessac, Dordogne, France.

11 Par insuffisance rénale, due à une complication : le syndrome hémolyse urémie (SHU).

12 Voir ce bulletin de l'InVS, n° 285, http://www.invs.sante.fr/international/bhi/bhi_090311.pdf.

1. CONCEPTS

1.1 Histoire d'un concept

Le terme est un concept que les professionnels comme le grand public éclairent à leur façon¹³.

L'idée d'émergence serait liée à la naissance de l'épidémiologie moderne au XIXe siècle. A cette époque, **John Snow**, un anglais, est considéré comme le précurseur dans cette discipline, en établissant pour la première fois des données chiffrées.

La première pandémie de choléra¹⁴ avance lentement vers l'Europe. Son apparition à Londres, puis à Paris en 1832, de même que sa propagation et sa contagion sont alors étudiées précisément[14] ; son agent est décrypté, bien qu'inconnu. Sept pandémies successives ont émergé et réémergé depuis 1817. Nous vivons la 7^e pandémie depuis 1961.

En 1848, devant l'épidémie de Typhus¹⁵ qui ravage l'Allemagne, Rudolf Virchow prend en compte, dans sa lutte, l'interaction de l'homme avec son environnement ; le vecteur du typhus n'est pas encore identifié¹⁶.

En interrogeant les bases de données bibliographiques, on peut établir une progression.

Avant les années 1990, on parle de concepts pathogéniques émergents¹⁷[15]. Dès les années 1960, on décrit des maladies émergentes en médecine vétérinaire[16], mais aussi des « anthroozoonoses » émergentes[16-18]. Des agents, virus ou pathogènes émergents sont décrits dans la littérature au cours des années 1970[19]. Des épidémies émergentes inquiètent alors les observateurs[20]. **Stephen S. Morse** est l'un des premiers scientifiques à défendre cette notion au début des années 1990 ainsi que celle de réussite émergentielle[21].

Le concept de maladie émergente se serait réellement *crystallisé* aux États-Unis avec la publication d'un rapport officiel sur ce thème, en 1992[22]¹⁸. **Joshua Lederberg** y envisage les maladies émergentes sous ses aspects évolutionnistes¹⁹, environnementaux, sociaux et politiques[23-26]. Lederberg est biologiste, prix Nobel de physiologie en 1958 pour ses recherches sur la génétique bactérienne (recombinaison génétique), et co-auteur de ce rapport sur les maladies émergentes remis à la Maison Blanche.

C'est par un historien des sciences, spécialiste de l'histoire du sida²⁰, **Mirko D. Gmerk**, que le concept de maladie infectieuse émergente entre dans la sphère publique. Il avait écrit l'histoire de cette maladie redoutable dans un livre célèbre paru en 1989 et introduit le terme de pathocénose pour définir les relations d'équilibre que les maladies infectieuses entretiennent les unes avec les autres, ce que les microbiologistes connaissent bien[27-28]. Les épidémiologistes insistent sur cet équilibre dynamique en 2009, démontrant théoriquement l'émergence d'agents cachés[29].

Ce terme s'est révélé utile dans les années 1990 pour attirer l'attention. Il permettait l'imagination et l'interprétation, par l'idée d'apparition menaçante qu'il véhiculait et la curiosité qu'il suscitait. Des expressions comme « les nouvelles menaces », « les nouveaux fléaux » en font encore aujourd'hui

¹³ Nous avons retrouvé : vétérinaires et médecins, agronomes et agriculteurs, épidémiologistes et statisticiens, microbiologistes et généticiens, anthropologues, ethnologues et sociologues, zoologues et conservateurs d'espèces, entomologistes experts, politiques et juristes, officiers de la biosécurité, hygiénistes, biogéographes et climatologues, chasseurs, historiens, informaticiens, journalistes...

¹⁴ Son agent, *Vibrio cholerae*, a été identifié en 1883. Seules les souches fabriquant une toxine peuvent donner le choléra.

¹⁵ Le typhus exanthématique (ou épidémique) est une bactériose (rickettiose à *Rickettsia prowazekii*), transmise par les poux du corps.

¹⁶ Le vecteur est l'organisme hôte de l'agent susceptible de transmettre l'agent à un organisme différent. « Vecteur » se réfère au mode de transmission : piqûre d'insecte ou contact de sang, aérosol de rongeur, expositions aux sécrétions de l'hôte.

¹⁷ Relatifs au mécanisme causal des maladies.

¹⁸ Rapport de l'Institute Of Medicine (IOM) intitulé : *Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States* (document non examiné).

¹⁹ Evolutionnisme : théorie scientifique selon laquelle la vie se développe par l'évolution des espèces et la sélection naturelle.

²⁰ Syndrome d'immunodéficience acquise dû au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) - (en anglais HIV, pour *Human Immunodeficiency Virus*).

un concept médiatique. Son usage est cependant de plus en plus large. Le terme devient familier aux personnes qui travaillent dans le domaine de la santé, il a été utilisé facilement par les journalistes. Ce concept fut aussi largement utilisé pour d'autres maladies, non infectieuses et non transmissibles.

On compte près de 1 500 agents pathogènes²¹ connus pour l'homme, et, parmi eux, près de 180 sont considérés comme émergents ou réémergents[30]²² (voir Annexe 5). Ils présentent en général un faible risque d'épidémie, car ils restent pour la plupart des agents de zoonoses non humanisées.

1.2 Définitions

Pour tous les auteurs, l'augmentation de l'incidence est un préalable[31]²³. D'autres scientifiques insistent sur l'incidence réelle. Certains y incluent le risque d'une augmentation d'incidence. Quelques définitions issues d'organismes scientifiques peuvent être proposées, voir Annexe 1.

En Europe, les vétérinaires Bernard Toma et Etienne Thiry émettent des critiques judicieuses sur ce vaste concept, critiques qu'on peut résumer et commenter de la façon suivante :

- « **ne pas se limiter aux maladies transmissibles, ni infectieuses** » (les scientifiques ne sont pas unanimes sur ce point) ; selon Mohamed M. Fassi-Fehri, vétérinaire, expert à l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) : « Il convient de souligner que les maladies d'origine toxique, nutritionnelle, métabolique ou immunologique ne font pas partie des maladies émergentes au sens strict du terme » ;
- « **ne pas donner le qualificatif d'émergent à une maladie "nouvelle" dont l'incidence n'augmenterait pas de façon significative** »²⁴ (un pays évolué sur le plan sanitaire peut déceler une nouvelle maladie, et le faire savoir) ;
- « **ne pas se limiter à l'homme** » (d'autant qu'il existe des réservoirs animaux²⁵ de maladies humaines, et que cette notion est issue de la médecine vétérinaire et de la phytopathologie²⁶ ; par exemple, les maladies dites « émergentes » sont surveillées au niveau européen et mondial en aquaculture ou en élevage[32-33]) ;
- « **ne pas considérer le "risque émergentiel" comme une maladie** ». Sur ce risque de potentielle émergence, le bémol peut être apporté par les organismes de santé publique qui souhaitent prévenir les maladies, et qui développent des outils de prédiction ; la surveillance de la grippe aviaire chez l'homme entre dans ce cadre[34]. En Australie, on cite les virus *Murray Valley (Flavivirus)*, identifié en 1951, causant des épidémies depuis 1917, et le très proche virus *Kunjin (Flavivirus)*, identifié en 1960 ; ces virus sont très surveillés (moustiques vecteurs, poulets réservoirs) car ils sont réellement agents d'épidémies potentielles (1974 fut une année où tous les États d'Australie furent touchés). On cite aussi *Barmah* et

Les recommandations de Toma et Thiry[1] quant à l'emploi du terme sont les suivantes :

« Avant d'utiliser l'expression "maladie émergente", toujours essayer de vérifier si l'augmentation apparente de l'incidence de cette maladie n'est pas simplement due :

- à l'amélioration des outils de diagnostic et de dépistage de cette maladie au cours des dernières années ;
- ou/et à l'amélioration des modalités de son épidémiologie-surveillance (par exemple, création d'un réseau dédié à une maladie particulière ;
- ou/et au développement de sa médiatisation.

²¹ Qu'il s'agisse de virus, de bactéries, de fungi (champignons et levures), de parasites, de prions.

²² Espèces d'agents (leurs souches et leurs sous-types étant bien plus nombreux) ; pour avoir un ordre d'idée, les espèces vivantes connues et décrites s'élèvent à près de deux millions, mais notre connaissance actuelle ne concernerait que 2 à 30 % des espèces.

²³ Pourcentage de cas dans une population par unité de temps.

²⁴ Qualificatif rétrospectif où l'évolution au cours du temps est constatée.

²⁵ Un réservoir est un animal ou un homme, hôte intermédiaire ou définitif, porteur de l'agent pathogène, malade ou non. L'absence de signes évolutifs chez un animal le désigne comme réservoir potentiel, par exemple : les carnivores pour l'échinococcose alvéolaire (à *Echinococcus multilocularis*).

²⁶ Etude des pathologies des végétaux.

Dans la mesure du possible, réserver l'usage de l'expression "maladie émergente" à des maladies pour lesquelles l'augmentation réelle de l'incidence s'est faite de manière inhabituelle ». Ce n'est pas le cas par exemple de la grippe saisonnière, mais ce fut le cas de la première apparition de la grippe A H1N1v : l'augmentation réelle de l'incidence de la première se faisait de manière habituelle, chaque année, la deuxième entraîna une nouvelle pandémie.

« Ne jamais utiliser l'expression "maladie émergente" (ou maladie réémergente) sans préciser les caractéristiques de temps et d'espace correspondantes. »

Une classification possible des situations d'émergence ou de réémergence est envisagée, par Stephen S. Morse[13]. On trouve, parmi les maladies émergentes, réémergentes ou résurgentes, de nombreuses maladies infectieuses. Elles figurent parmi les premières causes de décès sur la planète, selon les dernières estimations publiées par l'OMS[35, 36, 37-38].

Il est bien sûr très difficile de connaître les étiologies des décès dans le monde (systèmes administratifs étatiques variables). L'OMS dégage des catégories. Plus elles sont larges, plus il est probable qu'elles figurent parmi les toutes premières cause de mortalité sur la planète. En 2004, ces causes ont été : les maladies cardiaques et cérébrales vasculaires, les maladies pulmonaires chroniques et les infections pulmonaires, puis les cancers. Pour la première fois, en France, le nombre de décès par cancers se situe juste avant les maladies cardiovasculaires en 2007.

1.3 Classifications

1.3.1 Nouvelle maladie

1.3.1.1 Maladie inconnue

On ne connaissait pas l'agent pathogène, ou bien encore les conditions environnementales n'existaient pas avant les premières manifestations cliniques détectées.

Des fièvres hémorragiques nouvelles sont régulièrement découvertes ; par exemple, on peut évoquer dans le passé l'épidémie de syndromes cardio-pulmonaires à Hantavirus (virus **Sin nombre**²⁷) aux États-Unis en 1993 (voir Annexes 3 et 4), virus retrouvés dans les échantillons de sérum humain des années 1970. Ces maladies sont dues à des virus à ARN ayant un taux de mutation rapide.

Le sida[39] est emblématique des années 1980, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) du début du XXI^e siècle, la pandémie de grippe A/H1N1 de la fin de cette décennie.

Le **VIH**, pour virus de l'immunodéficience humaine, aurait réellement franchi la barrière d'espèces et se serait humanisé[40]²⁸. Il est la première cause de décès par maladie infectieuse dans le monde. La tuberculose est la maladie opportuniste par excellence associée à l'immunodéficience du sida dans le monde pauvre. En 2006, l'Onusida déclare que l'incidence la plus élevée a été atteinte à la fin des années 1990... Les chercheurs en paléovirologie situent au début des années 1900 sa première apparition chez l'homme[41]. Il est retrouvé sur des échantillons humains datant de 1959.

Le virus responsable du SRAS (**SARS-CoV**, pour *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus*), aurait vu sa virulence tout à coup amplifiée[42-43] ; la sélection du virus chez l'animal, provoquant une souche plus virulente est une hypothèse sérieuse. La présence vraisemblable du SRAS, sporadiquement, avant la pandémie de 2003 était passée inaperçue, car sa gravité était sans doute moindre. Des situations à « très

²⁷ Ce qui, en espagnol, signifie le virus sans nom.

²⁸ Ce qu'a expliqué Benoit Delaporte, co-auteur de l'article en source : ce sont les analyses des fèces animaux et les progrès de la génétique qui ont permis ces recherches. En effet, les singes, protégés, n'ont, dit-il, jamais été utilisés à des fins expérimentales (France Inter, le 8 février 2011, émission la « La tête au carré », animée par Mathieu Vidard). Il y a des singes qui vivent bien avec des rétrovirus. Mais il a été démontré que certains chimpanzés peuvent développer la maladie.

haut potentiel de contagiosité » ont existé. Le rôle des sujets qui ont été des super-contaminateurs serait fondamental dans la compréhension de la transmission du SRAS.

La nouvelle variante (le nouveau variant du prion) de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (**vMCJ** et l'anglais **vCJD**) a émergé en 1995. Des modèles mathématiques estimaient l'incidence future de cette maladie, en fonction d'hypothèses de durées d'incubation variables[44-45]. Jusqu'en 2007, on compte 150 morts survenues par vMCJ au Royaume-Uni. Les prédictions sont rassurantes en 2007-2008[46]. Les modèles mathématiques sont constamment « pris en défaut »[9]... Le modèle ne fonctionne qu'en fonction des connaissances déjà acquises... Evidemment, les chiffres sont fournis par l'humain, scientifique, au modèle informatique. Dans le monde, on décrit moins de quelques cas de vMCJ ces dernières années. En France : « vingt-cinq cas de vMCJ certains ou probables ont été identifiés en France. Tous sont décédés à ce jour », selon l'Institut de veille sanitaire (InVS)²⁹.

La rage et ses maladies apparentées sont des zoonoses à Paramyxovirus. De nouveaux virus ont été identifiés durant les années 1990 à l'origine d'encéphalites humaines, parfois mortelles : virus **Nipah** et **Hendra**. L'*Australian bat lyssavirus* (ABLV) (*Lyssavirus*, *Paramyxoviridae*) a été la cause d'encéphalites sévères, transmises par des chauves-souris, en 1996 et 1998. Les deux nouveaux virus décrits depuis les années 1990 sont proches de ces virus de la rage : **Nipah** et **Hendra** déterminent un nouveau genre, les *Henipavirus* (*Paramyxoviridae*).

La première épidémie à virus **Hendra** (cas humains mortels). Deux cas à virus **Hendra** chez l'homme furent constatés après des épizooties équine parfois fatales, dans l'État du Queensland (2008 et 2009).

Le virus **Nipah** a été à l'origine d'une importante épidémie en Malaisie en 1999 (environ 100 cas humains mortels), après épizootie porcine. L'épidémie à virus **Nipah**[47] en Australie, à Singapour, au Bangladesh (2001) et en Inde (pays frontalier) représente un risque émergent, en particulier chez les éleveurs de ces régions. L'intensification de l'élevage porcin est mise en cause dans la survenue de ces épidémies répétées (douze en 2008)[48]. Mais les neuf épidémies au virus **Nipah** qui ont eu lieu au Bangladesh depuis 2001, dont la dernière en 2011, sont hélas attendues chaque année.... Le dernier mécanisme connu : des chauves-souris contaminant des dattes, et transmission par le jus de datte puis transmission interhumaine par contact rapproché. Cet agent est par ailleurs classé dans la catégorie des germes présentant un danger biologique, c'est-à-dire des microorganismes devant être manipulés dans un laboratoire P4 de haute sécurité biologique (haute dangerosité de ce virus, Pathogène classe 4).

Le 29 juin 2007, on a identifié en Malaisie un nouveau réovirus (Orthoreovirus) : le virus Melaka, transmis par une chauve-souris, et de transmission interhumaine limitée (le premier cas à l'origine de la transmission d'homme à homme, dit cas index, est identifié en 2006)[48]. Ce virus est à l'origine de symptômes respiratoires non mortels à ce jour.

1.3.1.2 Maladie nouvelle pour l'espèce humaine

Maladie qui n'a jamais existé dans une population humaine mais seulement chez l'animal, et qui se transmet en général difficilement d'homme à homme.

On peut citer par exemple l'épizootie actuelle³⁰ de **grippe aviaire souche H5N1**, hautement pathogène, qui atteint l'homme. Dernière minute, février 2012 : la peste aviaire revient en force dans certains pays.

²⁹ Voir le dossier thématique au 1er février 2012 sur son site : <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob/Donnees-epidemiologiques/Maladie-de-Creutzfeldt-Jakob.-Nombre-de-cas-decedes-certains-ou-probables-en-France.-Donnees-mises-a-jour-au-31-janvier-2012>.

³⁰ Un nouveau variant apparaît actuellement, résistant aux vaccins donnés aux volailles qui s'en trouvent plus souvent affectées (Chine, Vietnam), selon la FAO (*Food and Agriculture Organisation*) des Nations Unies en août 2011. *ISID Avian Influenza, Human* (57) : *Alert. ProMEDmail, publiée le 29 août 2011. Archive Number 20110829.2654, OMS Global Alert and Response.* http://www.who.int/csr/don/2011_08_19/en/index.html

Une vingtaine de vingt pays sont touchés en 2011 et 2012. Si les cas humains de grippe aviaire rapportés se multiplient depuis les années 1990, aux virus H7N7, H9N2, H7N3 et H7N2 (grippe bénigne), la grippe aviaire H5N1 a fait aujourd'hui des victimes dans de nombreux pays. Avant 1995, seule la souche de virus de la grippe aviaire H7N7 aurait contaminé l'homme accidentellement (meilleure détection ce jour, cependant). La grippe aviaire H5N1, qui reste une maladie animale devient grave ou mortelle quand elle atteint l'homme. Le virus déclencherait une réaction immunitaire violente. De 2003 au 13 mars 2012, les cas humains confirmés biologiquement et notifiés à l'OMS étaient de 596 cas, 350 décès³¹, selon le Bulletin Hebdomadaire International (BHI) n°337, en ligne. On discerne un pourcentage de décès très important (« létalité » de près de 60 % déclarée) ? Cependant, les formes cliniques bénignes seraient peut-être très fréquentes et les estimations du taux de létalité se situeraient entre 14 % et 33 %. L'Égypte, pays en pleine crise politique, voit son nombre de cas humains augmenter (2011-2012).

C'est en effet une nouvelle « grippe du poulet » internationale... Asie (épizootie au Bhoutan en 2010). Le Népal en 2012. Ces flambées surviennent de façon habituelle partout dans le monde (sauf dans les pays où la vaccination est répandue).

La fièvre **Ebola**, en partie responsable de la raréfaction des grands singes d'Afrique, a provoqué des épidémies humaines identifiées depuis 1976[49-50]. On reconnaît aujourd'hui l'immunité innée de certains sujets, selon l'Institut de recherche pour le développement (IRD), qui a mené des enquêtes sérologiques au Gabon (contact avec la maladie dans le passé [51] ?).

Beaucoup d'infections qualifiées de nouvelles pour l'espèce humaine auraient en fait un long passé de zoonose. C'est par exemple le cas du **sida**[40]. L'accès à un nouvel hôte est souvent le résultat de facteurs d'émergence, que nombre d'activités humaines favorisent[13, 52].

1.3.2 Maladie connue

1.3.2.1 Maladie sans entité nosologique connue

La maladie a vraisemblablement existé avant qu'elle ne soit différenciée et reconnue comme entité nosologique³².

C'est le cas le plus fréquent de maladie qualifiée de nouvelle : une maladie existante nouvellement mise en évidence chez l'homme. Classiquement, on cite les légionelloses et la maladie de Lyme³³, qui sont en émergence depuis les années 1970, aux États-Unis et en Europe.

L'extension de zones urbaines très peuplées aux frontières de forêts, fragmentant les écosystèmes, semble être la cause principale de la borréliose de Lyme aux États-Unis, car la pullulation d'un petit rongeur, réservoir apte à transmettre facilement la maladie aux tiques a été prouvée. L'homme peut être un hôte lors d'une simple morsure de cet acarien.

Les immeubles collectifs climatisés ont fait croître les légionelloses. Cependant, leur accroissement est parallèle aux progrès diagnostiques. De même, les hépatites virales B et C sont maintenant diagnostiquées et deviennent un problème mondial de santé publique.

La maladie existait sans être liée à un agent infectieux.

Ces maladies sont parfois qualifiées d'émergentes, alors qu'elles ne le sont pas. En réponse à la question 1 de Toma et Thiry : « La reconnaissance récente de leur cause infectieuse a-t-elle été faite grâce aux progrès des outils diagnostiques ? », la cause infectieuse des maladies suivantes a

³¹ Bulletin Hebdomadaire International N°336 <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-hebdomadaire-international/Tous-les-numeros/2012/Bulletin-hebdomadaire-international-du-29-fevrier-au-6-mars-2012> (ce document est mis en référence ici, du fait de la mise à jour du dossier « Maladies émergentes » en continu).

³² Nosologie : classification et distinction des maladies.

³³ Bactériose (borréliose, spirochètose) responsable de manifestations neurologiques chroniques sans traitement, due à certaines bactéries spirochètes du complexe *Borrelia burgdorferi*.

en effet été faite grâce aux progrès des outils diagnostiques : *Helicobacter pylori* et gastrite et/ou ulcère gastroduodénal, *Tropheryma whipplei* et maladie de Whipple, *Bartonella henselae* et maladie des griffes du chat ; les bartonelloses différenciées sont de plus en plus nombreuses, comme leurs hôtes (chats, chiens comme hôtes accidentels) ou leurs vecteurs (puces, tiques et mouches). Huit d'entre elles (espèces ou sous-espèces) sont qualifiées de zoonoses émergentes - *Bartonella henselae* peut être aussi cause d'angiomatose bacillaire et/ou de péliose hépatique chez l'immunodéprimé.

Les cancers d'origine infectieuse en font partie, comme ceux du col de l'utérus (le vaccin est sur le marché) et, décrit récemment, de l'oropharynx (*Human papillomavirus*), mais aussi du nasopharynx (**virus d'Epstein-Barr**, *Herpesviridae*), du foie (hépatites virales), le sarcome de Kaposi dans le sida (**Human Herpesvirus 8**) et certains lymphomes (**virus HTLV-1³⁴**). On parle dans les médias médicaux sur Internet de *Fusobacterium* dans les cancers du colon, en octobre 2011.

1.3.2.2 Changements significatifs qualitatifs ou quantitatifs

Changements qualitatifs

Il peut s'agir de l'émergence d'agents infectieux variants qui induisent :

- une **moindre sensibilité** aux agents antimicrobiens (gènes de résistance, par exemple) ;
- un **échappement aux vaccins utilisés** ; ce phénomène potentiel est discuté pour le vaccin contre l'hépatite B (seule infection sexuellement transmissible (IST) évitable par la vaccination), la coqueluche et une nouvelle grippe, provoquée par *Influenzavirus A H1N1v* en 2009 (le vaccin fut rapidement sur le marché, englobant cette grippe dès 2010).
- une **moins bonne sensibilité** des tests de dépistage ;
- des **modifications de pathogénie** (plus haute virulence, production de toxines nouvelles), nouvelle forme clinique)

On peut citer des mutations chez des **Norovirus** (par exemple le virus Hunter, identifié en 2005), et chez certains **Rotavirus³⁵**. Ces virus sont les agents principaux des épidémies de gastroentérites

Par exemple, la « maladie de la vache folle » aurait induit une nouvelle forme d'encéphalopathie spongiforme chez l'homme : après l'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) au Royaume-Uni en 1986, on signale de façon sûre en 1996 une nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (**vMCJ**) - maladie décrite au début du siècle. Dès 1991, des auteurs publient sur ce sujet, selon un rapport en 2008[53]. C'est la nouvelle variante de l'une des cinq encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles chez l'homme (ESST). Le prion PrP-P, agent de cette nouvelle variante, différait de celui des formes habituelles de la maladie, mais correspondait à celui observé chez les bovins. Vingt-cinq cas de vMCJ certains ou probables ont été identifiés en France depuis le début des années 1990 jusqu'en 2009. Au niveau européen, les autorités verraient la fin de cette maladie en juillet 2010...

- La réémergence de fièvres **Ebola** en Ouganda en automne 2007 fut due à une nouvelle souche dont la létalité était grande. La dernière épidémie en Ouganda remontait à 2000 et avait fait près de 200 morts. Il faut garder à l'esprit que ce n'est pas seulement le contrôle des malades qui fait s'éloigner ce type d'épidémies mais que les virus responsables de zoonoses deviennent moins virulents en se transmettant d'homme à homme.

La nouvelle grippe à **Influenzavirus A H1N1v**, dont la virulence s'atténua au fil des mois, était due à un virus étudié depuis avril 2009[54]. Elle a entraîné une pandémie selon la définition de l'OMS en 2009 : atteinte de deux régions du monde en moins de deux mois ; les pandémies précédentes

³⁴ Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1

³⁵ Virus contre lesquels un vaccin existe depuis 2006, et n'est pas présent dans le calendrier vaccinal, donc n'est pas encore remboursé en France. Un avis défavorable du Haut conseil de la santé publique (HCSP) est paru en septembre 2010.

avaient mis plusieurs mois à se constituer. Plutôt bénigne, elle restait une grippe, qui pouvait être gravissime en cas de pneumopathie virale. Les premières estimations donnent le chiffre de un cas sur 10 000, soit cent fois plus de formes graves que dans la grippe saisonnière[55]. Mais la rareté des cas graves en France et la relative immunité des anciens, la fit surnommer « grippette ». Les études des tissus pulmonaires faits a posteriori notent toutefois en janvier 2010 que nombre de surinfections bactériennes, passées inaperçues, avaient affecté les sujets morts de la grippe en hiver 2009-2010[56]. Faute de vaccination des personnes fragiles (maladies intercurrentes, grossesse débutante, obésité), ce type de complication est attendu en 2010-2011.

Changements quantitatifs

Des épidémies ou des cas groupés peuvent être nouvellement détectés ; c'est le cas par exemple des maladies bactériennes à tiques[57-58] et des maladies transmises par des aliments. Par exemple, la tique *Ornithodoros sonrai* transmet une maladie due à la bactérie *Borrelia crocidurae* : la **fièvre récurrente d'Afrique de l'Ouest**, bénigne[58] ; après exploration, sa fréquence chez le vecteur et l'incidence de la borreliose qu'elle induit dans la population générale s'est révélée énorme : 1^{re} bactériose et 2^e cause de maladie infectieuse derrière le paludisme dans les pays d'Afrique étudiés...

Certaines zoonoses connues depuis 150 ans comme la **trichinose** resurgissent régulièrement malgré les tentatives d'éradication.

La dissémination délibérée de bacilles du **charbon**³⁶ aux États-Unis en 2001 fut largement médiatisée. On surveille de très près : le charbon, la peste, la variole mais aussi le botulisme ou le choléra.

Par ailleurs, parmi les flambées très inquiétantes : la **rougeole** dans les pays développés. Après 44 cas déclarés en 2006, 40 en 2007, 566 en 2008, on dénombre des milliers de cas dès 2010 en France. L'épidémie s'intensifie en 2010-2011 (plus de 20 000 cas certains en 2010, et peut-être 30 000 cas en 2011[59]). On déplore des morts d'enfants non vaccinés par encéphalite en Europe, dont plusieurs en France. La vaccination fut accusée à tort en 1998, par une étude médicale frauduleuse, de provoquer l'autisme... dans une revue à fort Impact Factor (traduit par facteur d'impact). Cette défiance envers la vaccination fut immédiate.

Les flambées d'**oreillons** débutent en France en 2011.

Enfin, en cas de bioterrorisme, des émergences intentionnelles pourraient voir le jour.

1.3.2.3 Changement de territoire géographique

C'est une maladie qui a existé dans une région particulière du monde avant son introduction dans d'autres régions.

- L'apparition de l'encéphalite à virus **West Nile** (*Alphavirus, Togaviridae*) dans le Nouveau Monde en 1999 est un mystère et un danger (les oiseaux migrateurs sont toutefois une hypothèse de propagation de cette maladie sur ce continent. L'Ancien Monde est désormais en alerte sérieuse : Europe de l'Est, et surtout bassin méditerranéen, si proche de la France.

- La « minivariolo » due au virus **Monkeypox** (*Poxvirus*) aux États-Unis est expliquée par l'apport de réservoirs animaux depuis l'Afrique. Depuis les années 2000, le nombre d'épidémies signalées en Afrique (République démocratique du Congo (RDC)) est en hausse, qu'on expliquerait par l'interruption de la vaccination antivariolique qui assurait une protection croisée contre ce virus[60].

- On doit citer aussi l'arbovirose³⁷ due au virus **Chikungunya** (*Alphavirus, Togaviridae*), endémique en Afrique (et dans le Sud-Est asiatique), frappant l'Océan indien (Madagascar, îles des Comores, dont Mayotte, Seychelles...) et l'Inde en 2005 et 2006 (populations non immunisées)[61-63]. L'endémicisation de cette virose à Madagascar, Mayotte, La Réunion est observée aujourd'hui.

³⁶ Bactériose à *Bacillus anthracis*.

³⁷ Le préfixe « arbo » signifie « arthropode borne ». Les arboviroses peuvent donner classiquement et cliniquement trois grands syndromes : fébriles aigus (**dengue-like**), hémorragiques, encéphalitiques (neurologique).

Après une période inter-épidémique, le chikungunya revient aux printemps 2010, 2011, 2012 à La Réunion, sous forme de redémarrage épidémique (quoique si 35 % de la population avait été atteinte de fin 2005 à printemps 2007, on n'attend plus la même proportion de malades). La présence d'un vecteur adéquat dans les zones géographiques touchées fut le facteur d'émergence du chikungunya. On comprend le facteur socio-spatial à surveiller[63] : « un Réseau de surveillance et d'investigation des épidémies (RSIE) » a été lancé en 2009 entre les membres de la Commission de l'océan Indien (COI³⁸).

On signale en 2011 une épidémie au Yemen. Vu la létalité observée, une infection associée à cette maladie virale est soupçonnée (50 % de cas positifs pour le chikungunya),

Le moustique vecteur est désormais installé dans le sud de l'Europe (et de la France). L'est de l'Italie a connu une petite épidémie (300 cas maximum) en 2007 (un patient porteur revenait d'Inde).

Les femmes enceintes représentent une population à risque, du fait des séquelles neurologiques, non connues jusqu'alors, qui ont « émergé » chez le fœtus. Cette extrême virulence, constatée sous les tropiques par des formes graves et inhabituelles non décrites dans la littérature jusqu'à ce jour, pourrait amener à conclure à une « modification de pathogénie »[64]. Une souche plus virulente contenant une mutation dans la protéine d'enveloppe a été isolée.

Durant l'été et l'automne, des épidémies émergent depuis 2007[65]. On décrit en Inde des manifestations oculaires variées (iridocyclite, uvéite, neuropathie, etc.), et réversibles[66]. En France, au plus fort de l'épidémie à La Réunion (2006), 254 certificats de décès mentionnant le chikungunya ont été comptés, concernant en majorité des personnes âgées[67].

Classiquement, c'est une fièvre dite algo-éruptive (douleur + éruption cutanée) qui atteint les victimes. Un pourcentage de chronicisation existe, car le virus resterait tapi dans les macrophages, cellules des défenses immunitaires de l'hôte, selon la découverte d'une équipe française en 2010[68].

Le déclenchement de polyarthrites rhumatoïdes - ou plutôt de manifestations articulaires ? - et de maladies auto-immunes à distance de cette virose sont décrits.

En Australie, le virus **Ross River**, cousin du *Chikungunya*, est désormais endémique[69].

1.3.2.4 Maladies infectieuses réémergentes

Ce sont d'une part des maladies transmissibles connues qui réapparaissent, souvent sous une forme différente, plus sévère, avec par exemple des microorganismes multirésistants aux anti-infectieux. C'est le cas des mycobactérioses comme la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) et la lèpre (*Mycobacterium leprae*). La prévalence récente de la tuberculose au Japon se situe parmi les plus fortes des pays développés. En France, c'est en Guyane, en Île-de-France (surtout dans le département de Seine-Saint-Denis) que l'incidence est la plus élevée (jusque trois fois plus que la moyenne nationale). Une épidémie survient à Clichy-sous-Bois à l'été 2011².

Les maladies réémergentes peuvent revêtir une forme clinique plus alarmante (dengue hémorragique³⁹, manifestations pédiatriques du chikungunya, telles que des atteintes graves cardiaques, neurologiques et dermatologiques (épidermolyse bulleuse) connues depuis 2005)[62, 70] ; les exemples abondent dans les pays tropicaux. La dengue hémorragique est une forme sévère due à certains sérotypes, à des infections consécutives (pas d'immunité croisée) ou encore à l'immunité innée. Du fait de « l'installation » de moustiques vecteurs près de l'homme, on craint à juste titre de plus grosses épidémies de dengue (aux quatre sérotypes présents) dans les Caraïbes après les ouragans.

On peut citer une autre arbovirose : après 35 années d'absence, la fièvre d'**O'nyong-nyong** (*Flavivirus, Togaviridae*) est réapparue en Afrique Noire en 1997[71].

³⁸ Organisation intergouvernementale qui regroupe cinq îles de l'Océan indien (Comores, Madagascar, Maurice, Seychelles, La Réunion (France))

³⁹ La dengue (*Flaviridae*) est une maladie virale transmise par les moustiques (quatre sérotypes : DEN-1, -2, -3 et -4).

Ce sont d'autre part des maladies connues qui sortent plus ou moins rapidement des fluctuations moyennes habituelles (recrudescence d'infections sexuellement transmissibles (**IST**)) On peut citer parmi ces dernières la gonococcie⁴⁰ ou la syphilis⁴¹, quand il y a persistance d'une prise de risque sexuel[72]. Le Japon est touché par des gonococcies résistantes aux traitements classiques. Le Québec constate une forte recrudescence de cette IST, en particulier chez les jeunes.

Dans les pays développés, et en Europe en particulier, certaines **shigelloses** sont sexuellement transmissibles par voie anale. Elles sont considérées comme réémergentes quand elles provoquent des épidémies[73].

Les infections à ***Mycoplasma genitalium***, provoquant des urétrites non gonococciques (UNG) chez l'homme sont considérées comme émergentes aux États-Unis[74].

1.3.3 Vraies émergences ?

Selon Toma et Thiry, on doit se poser la question de la médiatisation de certaines maladies. S'agit-il de fausses émergences, d'une amplification médiatique, ou bien encore d'un vrai risque d'émergence ?

1.3.3.1 Légionelloses ou amplification médiatique ?

On a dit que certaines maladies, connues et stables, voire en diminution, sont perçues comme émergentes.

La **maladie des légionnaires**, légionellose grave, a été une maladie émergente dans les années 1970, lorsque l'on découvre la pullulation de bactéries du genre *Legionella* dans les environnements urbains humides (systèmes de climatisation). Elle tire son nom du fait qu'elle est observée pour la première fois chez les participants d'un congrès de la Légion américaine atteints d'une forme de pneumopathie nouvelle. Le sérotype le plus pathogène est : *Legionella pneumophila* sérotype 1, responsable de la maladie dans 85 % des cas. Certaines autres espèces de *Legionella* sont peu ou pas pathogènes. La contamination de l'homme se fait par inhalation d'aérosols ou de microgouttelettes. On supposera des échanges de matériel génétique entre les ancêtres des bactéries intracellulaires (*Rickettsia*, *Legionella*) et les amibes vivant dans l'eau. Depuis l'an 2000, les cas déclarés en France ont été multipliés par six (progrès du diagnostic, dosage de l'antigène urinaire, renforcement de la surveillance dans les circuits d'eau par biologie moléculaire), jusqu'en 2007. [75-76]. En 2007, il y eut une incidence de 2,3 nouveaux cas par 100 000 habitants (stable depuis 2005, environ 1000-1500 cas par an). Dès 2008, elle décroît (du fait d'une surveillance accrue ?). La réduction de l'incidence de cette infection est un objectif réalisable grâce au renforcement des contrôles. Elle reste vraiment redoutée du fait du haut taux de létalité chez les personnes fragiles (malades âgés, bien sûr, ou bien patients hospitalisés, soit 10-11 % de létalité). Quatre cas groupés à Paris en 2008 ont déclenché la désinfection de quatre-vingt-huit tours aérofrigorifères dans le 8^e arrondissement. Neuf ans après les cas mortels survenus dans le nouvel hôpital Georges Pompidou, l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) est poursuivie pénalement (homicide involontaire, etc.) D'autres cas groupés en 2009 témoignent de la nécessité de rester vigilants en ville.

1.3.3.2 Listériose et méningites : émergences ?

Listériose

L'incidence de la listériose (à *Listeria monocytogenes*) décroissait puis se stabilisait depuis peu en France en 2004⁴²[77]. Pourtant, une augmentation brusque de l'incidence toute récente, pour atteindre 5 cas/million d'habitants témoigne d'une recrudescence (parmi les plus de 60 ans) : les

⁴⁰ Due à *Neisseria gonorrhoeae*.

⁴¹ Due à la bactérie *Treponema pallidum*, réémergente au Royaume-Uni entre 1997 et 2001.

⁴² La listériose est due à la bactérie *Listeria monocytogenes*, qui se manifeste par des méningites, encéphalites, septicémies, infections périnatales (avortement).

modes de conservation alimentaire (la date limite de conservation (DLC), la teneur réduite en sel, la consommation de nouveaux produits contaminants sont seulement des hypothèses concernant cette hausse, prouvée en 2008[78]). C'est une maladie dont on parle parce qu'elle est grave.

Les bactéries du genre *Listeria* sont présentes partout, dans l'environnement, chez les animaux et chez l'homme. Pourquoi une telle bactérie, saprophyte, devient-elle pathogène ? C'est une donnée élucidée en 2009 par une équipe de l'Institut Pasteur, qui a démontré la modulation du génome de cette bactérie vers la virulence, une fois la barrière intestinale franchie[79]. Présence de *Listeria* ne signifie pas risque de listériose, mais la confusion peut être faite.

Les épidémies sont détectées de plus en plus tôt. Le système français d'épidémiologie-surveillance est très au point[2] : déclaration à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS), enquête de l'Institut de veille sanitaire (InVS), détermination de la souche par le Centre national de référence (CNR), alerte si trois cas génétiquement identiques (identifiés par des puces à ADN). L'articulation entre différents organismes entraîne alerte et investigation agroalimentaires. Les derniers cas dits « groupés » remontent à l'an 2000. Aujourd'hui, en France, on arrive souvent à détecter un phénomène inhabituel dès les premiers cas, et l'alerte est répercutée vers toute l'Europe. Par exemple, un lot de saucisses fumées est retiré du marché en avril 2010.

La listériose atteint les âges extrêmes et fragiles de la vie, ainsi que les personnes immunodéprimées (une équipe française publie dans le célèbre magazine scientifique Nature en juin 2010 quel est le cœur de la cible de la bactérie infectante[80]). Le mécanisme de franchissement du placenta, qui met en danger le fœtus, a été élucidé également par une équipe française en 2008. Ces publications pourraient un jour conduire à de nouveaux traitements, en particulier chez la femme enceinte[81]. Toutefois la forme materno-fœtale est évitée grâce aux mesures de prévention (hygiène alimentaire) délivrées durant la grossesse en France (cette forme de listériose a été divisée par 12 en 20 ans, de 1986 à 2006, et on compte quelques dizaines de cas par an[82]). On rappelle fin février 2011 des salades à base de surimis et d'œufs de truite fumés « toutes prêtes », fournies dans des collectivités, pour un taux anormalement élevé de bactéries.

Les **méningites à méningocoques**⁴³ seraient plutôt rares en France. Des porteurs sains véhiculent la bactérie, logée dans leur oropharynx. Les infections méningococciques sont endémiques dans le monde. On connaît de nombreux sérogroupes, mais on cite en particulier les groupes : A en Afrique et Asie, B et C en Occident et en Asie, et depuis moins longtemps, W135 en Arabie Saoudite en particulier (pèlerinage de La Mecque) et en Afrique. W135 et Y se retrouvent sporadiquement en France (personnes âgées).

Cette maladie parfois mortelle nous sensibilise par la couverture médiatique des cas rapportés : ils ont pour but l'information des sujets contacts. Les dernières alertes en France concernant les années 2008 et 2009 révèlent une présence de cas groupés de méningites du groupe B en Haute-Normandie (Seine-Maritime) et dans la Somme ; ces « hyperendémies » régionales conduisent d'ailleurs à une vaccination élargie efficace (MenCevax®), s'il s'agit de méningocoques de groupe A, C, Y ou W135. Cette vaccination est recommandée jusque l'âge de 24 ans.

Depuis mai 2008, on a annoncé la vaccination contre le groupe B, sérotype pathogène le plus fréquent en France, à l'origine des cas groupés dans notre pays décans les Landes en 2009. En 2009, on importe un vaccin de Norvège, nommé MenBvac®, qui présente des virus ayant une homologie de souche avec celle qui circulait durant l'hiver 2009 (la souche B :14:P1.7,16)⁴⁴.

1.3.3.3 Echec d'émergence

A titre d'exemple, le virus **Hendra** a tout d'abord provoqué trois flambées d'épizootie en Australie en 1994, 1995 et 1999. La connaissance du génome de ce virus a stimulé les recherches en phylogénie

⁴³ *Neisseria meningitidis* (ou méningocoque) est un pathogène humain.

⁴⁴ En mars 2010, le vaccin Menveo® vaccin tétravalent aux sérotypes A, C, Y, W135 obtient l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Il est destiné à vacciner des sujets à risque.

virale⁴⁵. Quatre cas survenus chez l'homme, ayant entraîné deux décès, ont été notifiés au cours des flambées de 1994 et de 1995. Le virus réapparaît périodiquement chez les chevaux et deux cas humains sont de nouveau surveillés de près en 2008-2009 (une importante épizootie équine en 2004 n'a pas provoqué de contamination humaine) ; l'identification de cas humains symptomatiques témoigne d'une bonne pratique de surveillance plutôt que d'une situation alarmante, selon l'Institut de veille sanitaire (InVS)[83]. On se situe en Australie. Mais la maladie due au virus *Hendra*, du syndrome grippal à l'encéphalite, resterait encore actuellement en échec d'émergence chez l'homme[84]. Cependant, face à la forte présence de la chauve-souris (la roussette), vectrice de ce virus, dans tout le pacifique, l'InVS alerte devant tout nouveau cas équin. Au 27 août 2009 sont rapportés sept cas humains dont deux fatals. Des avancées majeures sont attendues grâce à des anticorps spécifiques contre le virus **Hendra**, sujet de recherche depuis dix ans, et testés chez l'animal.

1.3.3.4 Réémergence d'un risque connu

La réémergence de l'encéphalite à virus **West Nile** dans le bassin méditerranéen en 2000-2001, puis en 2010, 2011 et 2012 : cas humains en Europe de l'Est ; et dans des villes touristiques d'Italie, provoquant quelques décès, épidémie en Turquie (septembre 2011) puis quelques cas en Espagne au même moment. C'est une préoccupation majeure en terme de santé publique[85].

En août 2010 et 2011, des cas humains apparaissent pour la première fois en Grèce (Macédoine Centrale)

L'encéphalite du Nil occidental chez l'homme (*West Nile*) est donc maladie émergente aux États-Unis depuis 1999, puis au Canada (grosse épidémie en 2003, la province du Saskatchewan étant la plus touchée). Cette maladie est réémergente chez l'animal dans le bassin méditerranéen depuis 2000 (par exemple, cas aviaires en Espagne, cas équins en France). Le risque d'émergence subsiste en France.

Par exemple, plusieurs cas chez des chevaux, dans les Pyrénées-Orientales, ont été surveillés de près. Le virus s'est installé en Italie où des cas humains, symptomatiques et asymptomatiques, signent une résurgence depuis 2008, depuis que la maladie est apparue en 1998 en Toscane (cas humains). En septembre 2010, l'étendue des pays touchés révèle une émergence en Europe ; deux personnes âgées en meurent en Roumanie, les cas équins se multiplient en Europe du Sud.

Un exemple de zoonose pouvant avoir un impact sur la santé de l'homme : l'accroissement de la prévalence⁴⁶ de la **rage selvatique**⁴⁷ en Europe de l'Est[86] Au mois d'août 2011, en Meurthe-et-Moselle, on signale une chauve-souris atteinte d'un virus de la rage, comme en 2009, ce qui est somme toute assez peu inquiétant (assez régulièrement constaté), selon la chef du service Santé, protection animale et environnement de la Direction départementale de protection des populations (DDPP), Catherine Nicoley⁴⁸. Les chauves-souris malades du vieux continent sont insectivores et inoffensives.

Des dizaines de milliers de personnes meurent chaque année de cette maladie redoutable dans le monde. Les États-Unis se montrent inquiets en 2010 : les rats laveurs (petits carnivores de la famille de la belette) de Central Park seraient touchés et mourraient de cette maladie. Dans le reste du pays, deux ou trois cas humains sont signalés chaque année. En Russie, des chiens enragés menacent de contaminer la population, selon les *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) étatsuniens (<http://www.cdc.gov/rabies/epidemiology.html>)

⁴⁵ Sorte d'histoire familiale des microorganismes.

⁴⁶ La prévalence est le nombre de cas d'une maladie, ou de tout autre problème de santé, dans une population définie à un moment donné, Voir le Glossaire européen multilingue sur le site de la BDSP (<http://bdsp.ehesp.fr>).

⁴⁷ Rage « selvatique » signifie que des animaux « sauvages » sont atteints.

⁴⁸ <http://www.republicain-lorrain.fr/actualite/2011/08/03/chaue-souris-enragee>

2. FACTEURS D'EMERGENCE

2.1 Facteurs humains et environnementaux

La transmission est au centre de la triade : agent, hôte et environnement[87]. Ce « triangle » prend en compte les aspects sociaux et économiques[13, 22, 88].

Nous assisterions à une troisième transition épidémiologique, après la première, concomitante à l'avènement de l'agriculture il y a 10-15 000 ans – où l'on suppose l'émergence de nouvelles maladies – et la deuxième, il y a un siècle – où l'on constate un effondrement progressif de la mortalité par maladies infectieuses[89]. La complexité des interactions entre les agents pathogènes (virus, bactéries, parasites), leurs vecteurs et l'homme reste à décrypter. L'Institut Pasteur en France compte les meilleurs spécialistes mondiaux et devrait se doter de tous les « moyens de calcul » nécessaires d'ici 2010.

Changements climatiques et atmosphériques, réchauffement de la planète[90-92] ?

Le réchauffement climatique comme les événements climatiques (catastrophes météorologiques, changements soudains de la pluviométrie, le courant chaud El Niño) sont décrits comme cause de pullulation de certains réservoirs ou certains vecteurs. Des experts en biogéographie modèrent ce propos : il serait peu probable que des espèces strictement tropicales colonisent les zones tempérées.

- En octobre 2008, une ONG reconnue historiquement pour sa lutte pour la conservation des espèces, la *Worldlife Conservation Society*, tire la sonnette d'alarme. Son président, très « communicant », déclare : « *La plus grande menace du changement climatique est peut-être la propagation de maladies émergentes* ». Il dresse une liste : « Les douze meurtrières » (*The Deadly Dozen*) ; elle recense plusieurs maladies dont les réservoirs sont dans la faune sauvage, maladies potentiellement mortelles pour l'homme : la grippe aviaire, la fièvre Ebola, la peste, le choléra, la maladie de Lyme, etc. Une hausse des températures et des précipitations pourrait devenir le facteur clé de leur propagation[93]. Ce politique explique que les phénomènes climatiques comme les sécheresses peuvent perturber les mouvements normaux des oiseaux sauvages, porteurs de grippe aviaire, et les amener au contact d'oiseaux d'élevage, afin d'accéder à un point d'eau...

- Un rapport de l'ambassade de France à Washington dresse un panorama très complet de cette problématique potentielle aux États-Unis en novembre 2009. Sont citées les maladies à transmission vectorielle suivantes : l'encéphalite du Nil occidental, la maladie de Lyme et les fièvres hémorragiques à Hantavirus (virus *Sin Nombre* ?), transmises respectivement par moustiques, tiques et rongeurs. Il y est ajouté qu'en raison de facteurs modérateurs tels que la qualité de l'habitat, les programmes de contrôle des nuisibles et l'infrastructure de santé publique, leur développement à grande échelle n'est pas envisagé[92]. En définitive, l'augmentation des maladies d'origine alimentaire et hydrique, comme les pathologies induites par les catastrophes naturelles semblent bien plus visibles.

- En décembre 2009, le séminaire SEARCH 2009 (pour *Seminar for European and American Research on Climate and Health*) a porté sur l'étude des impacts du changement climatique sur les maladies infectieuses et a réuni une trentaine d'experts français et américains. Leurs conclusions concernant la difficulté de tenir compte de l'ensemble des variables et facteurs évidemment complexes furent bénéfiques aux débats sur le climat.

- Les effets des changements environnementaux sur l'émergence des maladies à vecteur en Europe, c'est le thème d'EDEN (pour *Emerging vector-borne Diseases in a changing European environment*), qui organise des conférences et totalise 200 années de recherche... Mais les données manquent en effet sur le long terme. Pour des raisons obscures, les épidémies de grippe saisonnière seraient dépendantes d'El Niño. Certains modèles en tiennent compte pour prédire leur intensité.

Modifications de la diversité biologique

La « biodiversité » englobe la diversité génétique spécifique et écosystémique, érodée par la destruction des habitats. Mais une zoonose émergente peut aussi décimer une population animale !

Mondialisation et démographie

La population en zone tropicale a doublé depuis 1950.

Comportements, voyages et transports internationaux[2]

L'accroissement des mouvements de personnes et de biens, les échanges commerciaux de denrées alimentaires ou d'animaux favorisent la diffusion rapide de pathogènes, potentiellement sur de grandes distances. Par exemple, aux États-Unis, des rongeurs importés ont amené le virus *Monkeypox*, gros problème de santé publique dans ce pays.

C'est par voie sexuelle que le virus du sida s'est propagé en Afrique comme en Haïti, mais sa virulence s'est vue tout à coup amplifiée sur cette île selon des études parues en 2007[94].

C'est par le biais de voyages aériens que l'épidémie de SRAS s'est répandue rapidement sur toute la planète en 2003. En quelques mois, plus de 8 400 personnes en ont été atteintes dans une trentaine de pays, dont plusieurs centaines en décèdent.

On a remarqué l'extension de la grippe aviaire en 2005 en Turquie le long des voies ferrées, fait témoignant du commerce de volailles infectées.

La grippe dite « espagnole » aurait réussi, en 1918-1919, à faire cinq fois le tour du monde en l'espace de dix-huit mois (avec des modifications de pathogénie ?).

Migrations humaines et animales

On s'est intéressé de près aux oiseaux sauvages lors de l'alerte pandémique de grippe aviaire.

Urbanisation et climatisation

Des mégapoles sans infrastructures correctes, telles qu'il en existe beaucoup dans les pays pauvres créent une concentration humaine, un manque d'hygiène, ainsi qu'une promiscuité avec certains animaux. La climatisation demande alors des prélèvements bactériens.

Activités en plein air, retour à la nature [95-96]

On pense bien sûr dans ce cas que les bénéfices l'emportent sur les risques, à l'échelle d'une population !

Déforestation et occupation des sols

La déforestation a été prouvée cause d'épidémies pour certaines fièvres hémorragiques : un des modes de transmission les plus fréquents dans ce cas est l'exposition aux aérosols de rongeurs (excrétions de l'animal inhalées par le sujet). De même, la pullulation d'arthropodes ou de rongeurs près des habitations peut être conséquente de l'élimination de leur habitat naturel.

Gestion des eaux

La mise en eau du barrage d'Assouan en Egypte, en 1977, a favorisé la pullulation des moustiques vecteurs du virus de la fièvre de la vallée du Rift, faisant prendre conscience du risque d'épidémie lié à ce type de construction. L'irrigation et ses canaux sont également décrits comme un risque de maladie émergente au sein de cultures intensives. Des moustiques pulluleraient près des puits maraîchers en Afrique...Élevages intensifs, densité d'animaux fragilisés et contact avec l'homme[37]

Les porcs et les volailles sont en cause dans la grippe mais les virus grippaux ont toujours muté... Les élevages porcins en Asie furent la cause reconnue d'épidémies à virus Nipah.

Technologies de l'agrotaire

Les modifications concernant l'élevage et l'industrie agroalimentaire peuvent sélectionner ou favoriser l'émergence de nouvelles formes d'organismes pathogènes (par des pratiques à risque ou technologies nouvelles).

Pression insecticide et adaptation des vecteurs

Les insecticides sont largement utilisés (santé publique, agriculture, usage domestique). Les vecteurs de certaines maladies mettent en œuvre divers mécanismes de défense pour s'adapter à cette « pression insecticide », voir chapitre 2.4.2.

Guerres, déplacements de population, camps de réfugiés, désinvestissement national

Dans les situations de drames humanitaires, on observe par exemple des flambées épidémiques graves de dysenterie bacillaire (à *Shigella*) pour lesquelles un espoir de vaccin naît en 2009.

2.2 Facteurs médicaux

2.2.1 Sécurité transfusionnelle et risques émergents

L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), dans son bulletin intitulé « Hémovigilance » d'août 2011, signale comment en 2010, la (récente) cellule inter-institutionnelle « éléments et produits du corps humain » (EPCH) a géré des « alertes pour quatre types d'agents émergents[6, 97] :

- **Coxiella Burnetii** (fièvre Q) en Hollande ;
- Le **virus West Nile**[98], présent en Amérique du Nord depuis 2003, et très récemment en Europe[99], notamment en Grèce et en Espagne ;

Elle ajoute : la **dengue** et le **Chikungunya**, puis l'épidémie récente de syndrome Hémolyse-urémie à *Escherichia coli* producteurs de shiga-toxines **STEC** en France en 2011.

Plus généralement, on rencontre les suspicions concernant :

- les **prions**, dont celui de la vMCJ, en Europe, qui n'est plus un souci de santé publique[46, 100] de la même manière que dans les années 2000 ; des cas de patients ayant présenté une vMCJ six à huit ans après transfusion sanguine existent ; ces rares observations expliquent en partie que le débat persiste sur le nombre de futures victimes de cette maladie (les articles scientifiques s'en font l'écho) ;
- les nouveaux virus d'**hépatites** ; le virus G (G/GBV-C) est détecté chez 2 à 4 % des donneurs de sang. Le virus TT à ADN, dont l'agressivité n'est pas démontrée, présente une distribution mondiale, sa prévalence étant très variable (2 à 80 % selon les pays...) ;
- l'**Human Herpesvirus 8** ; aucun cas de sarcome de Kaposi, lié à ce virus, n'a encore été rapporté après une transfusion de produits sanguins ; néanmoins, on s'attend à ce que le sérodiagnostic du HHV-8 soit ajouté à la longue liste des dépistages effectués systématiquement chez les donneurs de sang ;
- **Trypanosoma cruzi** ; agent de la trypanosomiase américaine, protozoaire ; cette protozoose est transmise par une punaise ; l'insuffisance cardiaque qu'elle induit fait sa gravité ; son émergence dans le département français de la Guyane est surveillée ;
- **Babesia microti**, agent de la babésiose américaine ; cette protozoose est due à un piroplasme et a été reconnue responsable, aux États-Unis, d'affections chez des personnes non immunodéprimées (*Babesia divergens*, agent des babésioses en Europe, est particulièrement connu pour provoquer une maladie fulminante chez les immunodéprimés).
- On peut aussi penser à l'**hépatite E**, en augmentation, dont le porc est l'un des hôtes. Les produits biologiques utilisés en santé humaine d'origine porcine ne sont pas une source de contamination connue.

Toutefois les vétérinaires émettent l'hypothèse de recombinaisons virales d'espèces différentes, qui pourraient peut-être émerger[101].

Dans le même temps, **se faire transfuser est de plus en plus sûr** (dépistages virologiques croissants chez les donneurs).

On parle en janvier 2010 de la possibilité de dépister un jour l'ARN du virus de l'hépatite B, à son tout début, dans les dons du sang...

Le risque existe de la même façon pour les receveurs de greffons hématopoïétiques.

2.2.2 Affections liées aux techniques médicales

Outre les résistances aux antimicrobiens, on peut définir plusieurs types de facteurs.

On a fait le lien entre les infections à *Clostridium difficile* et les **sondes gastriques**.

Les cas de bronchiolites à virus respiratoire syncytial chez les nouveau-nés dans les services de néonatalogie (soins intensifs) seraient plus fréquents qu'on ne le supposait. Aujourd'hui, on s'intéresse aux **biofilms**, agglomérats de bactéries adhérant aux surfaces, par exemple celles des cathéters, et aux molécules capables d'empêcher ce processus.

Toutes les techniques représentent une voie de transmission des infections nosocomiales émergentes. Cela a été démontré pour les hépatites virales B et C (VHB et VHC). Par exemple, on a prouvé entre 1984 et 1995 la corrélation entre VHB et **aérosols de sang** lors de biopsies cardiaques, et dans les années 1980 et 1990, la contamination par le VHC lors de **transfusions** - qui a touché presque 100 % des hémophiles en France avant l'inactivation virale, **auto-piqueurs** et **endoscopie**[87]. Aujourd'hui, la plupart des sujets infectés ont eu des comportements à risque (consommation de drogues illicites, pratiques sexuelles) ; dans le passé, la voie de contamination était plutôt inconnue ou hospitalière.

On découvre que la chirurgie récente de la myopie et de l'hypermétropie par le **LASIK** (instrument signifiant *Laser in Situ Keratomileusis*) entraînerait au Canada une *maladie émergente* : la kératite lamellaire diffuse dont la cause exacte est encore inconnue[102].

2.2.3 Programmes de prévention et surtout moindre vaccination

La prévention peut induire de nouveaux risques réémergents. Ces résurgences sont liées à la moindre circulation des microorganismes, limitant les possibilités d'immunisation des sujets non vaccinés, et de stimulation de l'immunité des sujets vaccinés.

Il n'y a plus d'obligation vaccinale depuis 2007 contre la **tuberculose** en France, du fait des données de prévalence (et non de l'arrêt de commercialisation de la bague facilitant l'acte). La politique vaccinale est aujourd'hui différente selon la région d'exercice du médecin : vaccination systématique en Île-de-France ou en Guyane, ou bien vaccination ciblée. Des difficultés existent sur le plan éthique (origine géographique et ethnique de jeunes patients en ligne de mire). On pointe du doigt en juin 2010 le manque de dépistage de sujets contacts... La levée de la vaccination systématique a, selon les experts, désengagé l'État aux yeux de tous, mais aurait une justification scientifique.

La variole⁴⁹ pourrait ainsi, si elle était réintroduite de façon malveillante, se diffuser dans le monde entier. Son éradication n'a été possible que par absence de réservoir sauvage. Les Poxvirus de ce type peuvent avoir une diffusion mondiale, contrairement à des fièvres hémorragiques qui restent

⁴⁹ Virus de la variole : genre *orthopoxvirus*, famille des *Poxviridae*.

géographiquement très localisées. Dans un cas de réémergence, les stocks de vaccins seraient alors renouvelés.

Des épidémies de **rubéole**⁵⁰, **coqueluche**⁵¹, **oreillons**⁵², **rougeole** (Allemagne en 2006, Suisse en 2008)⁵³ sont observées dans les pays riches, dans des populations adultes après plusieurs décennies de campagnes de vaccination. Une impossibilité de *booster* l'immunité par absence de virus circulant (vaccin, maladie) est aussi l'un des mécanismes de ces flambées[103].

L'OMS en 2009 a révélé que la flambée de rougeole en Allemagne durant 2006 ayant entraîné deux décès par encéphalite et 95 hospitalisations concernait des enfants non vaccinés pour au moins 80% des 614 cas notifiés. En mars 2009, profitant de la conférence nationale allemande sur les vaccinations, la ministre fédérale chargée de la santé a appelé tous ses concitoyens à se faire vacciner contre les maladies dangereuses. Au Japon, la vaccination n'était plus obligatoire depuis 1994... Ainsi, seuls 50% des enfants japonais reçoivent la double vaccination et 11 000 cas d'infection rougeoleuse ont été comptés en 2008 ! En Europe, la rougeole est devenue un problème de santé publique à propos duquel l'OMS se doit de communiquer : l'interruption de la circulation « endémique » de cette maladie - qui avait quasiment disparu à la fin du XXe siècle - est souhaitée. Les modifications concernant la vaccination contre la rougeole constituent l'essentiel des nouvelles recommandations vaccinales 2011 en France : tous les sujets nés depuis 1980 non vaccinés sont invités à recevoir deux doses de vaccin. « Jeunes » et « jeunes parents » sont invités à vérifier leur statut vaccinal !

Des épidémies de **rougeole** sont survenues en France en 2007, 2008, et 2009. La rougeole fut choisie comme thème national français de la Semaine européenne des vaccinations en 2009[104]. Des milliers de décès sont évités depuis trente ans grâce à l'immunisation (décès par pneumopathies aiguës, et surtout encéphalite rougeoleuse). La maladie peut être éradiquée en France si on vaccine 95 % de la population avec deux doses. Les spécialistes alertent sur la faible couverture vaccinale vis-à-vis de certaines maladies infectieuses, véritable retour vers le passé, et le gouvernement français lance en 2009 une campagne de promotion de la santé sur ce sujet.

Les oreillons réémergent en France, à Marseille, en 2003. Ils sont à l'origine d'épidémies spectaculaires, au Royaume-Uni en 2004-2005 (près de 60 000 victimes) et aux États-Unis, dans l'Iowa, en 2006 (près de 5 000 victimes).

Le virus de la **poliomyélite** s'éloigne et revient En 2010, quatre pays ont vu se rétablir la transmission du virus sauvage en Afrique. Cependant, on peut lire : une réduction (record) de « 94 % des cas au Nigéria et en Inde, l'extinction des épidémies survenues en 2009, et la quasi-extinction de celles déclarées en 2010 ».[105].

Enfin, on appelle « pression vaccinale » l'émergence de souches vaccinales de virus pathogènes ou bien encore les changements de l'écologie microbienne d'une espèce sous l'effet de vaccins circulants. C'est le cas de la poliomyélite, due à des virus recombinants entre des souches de **poliovirus vaccinal** et d'autres entérovirus circulants.

En 1996, des cas mortels de **fièvre jaune** ont été importés aux États-Unis d'Amérique et en Suisse par des touristes qui avaient voyagé dans des régions où cette fièvre est endémique, sans avoir été vaccinés...

2.2.4 Lutte dans les pays en développement

L'insuffisance des vaccinations et de la lutte antivectorielle dans certains pays est dénoncée. . On découvre cependant en 2011 un nouveau moustique vecteur de la fièvre jaune, qui piquerait à

⁵⁰ Virus de la rubéole : genre *Rubivirus*, *Togaviridae*.

⁵¹ Bactériose due à *Bordetella pertussis* (*Bordetella parapertussis* donne une infection similaire).

⁵² Virus des oreillons : genre *Rubulavirus*, *Paramyxoviridae*.

⁵³ Virus de la rougeole : genre *Morbillivirus*, *Paramyxoviridae*.

l'extérieur des habitations, ce qui expliquerait l'échec des tentatives d'éradication des vecteurs. Le paludisme, la maladie du sommeil ou trypanosomiase africaine, la maladie de Chagas ou trypanosomiase américaine, la fièvre jaune, les leishmanioses, sont, selon les années, considérées comme des maladies réémergentes⁵⁴.

Le **paludisme** est la parasitose endémique en zone tropicale la plus fréquente, de plus en plus résistante aux traitements. Il est dû à des protozoaires du genre *Plasmodium* et ferait de 400 000 à 600 000 nouvelles victimes et peut-être trois millions de morts par an en 2004. Les chiffres semblent meilleurs depuis 2007[106]. La mortalité palustre peut être évitée grâce à la lutte intense menée contre la maladie : antipaludiques, moustiquaires imprégnées d'insecticide. En juin 2008, quasiment tous les pays et territoires « supportant une forte charge de morbidité », ont adopté un traitement de première intention comportant de l'artémisinine (paludisme à *Plasmodium falciparum*), un véritable espoir d'améliorer les résultats sanitaires à court terme[106]. En 2011, une équipe internationale démontre l'origine du paludisme chez le gorille (zoonose qu'on ignorait[107]) (?!). Un vaccin serait à 50 % efficace (est-ce un vaccin ?) en octobre 2011, selon un article très médiatisé, paru dans. Le *New England Journal of Medicine*[108].

La **trypanosomiase africaine** est due à des protozoaires du genre *Trypanosoma brucei* (rhodesiense et gambiense), transmis par la mouche tsé-tsé ou glossine (genre de mouche). Dans les années 1920, l'épidémie a été si meurtrière que la lutte contre son vecteur fut une priorité des colonisateurs en Afrique. Aujourd'hui, on assiste à sa résurgence, faute de prévention par moustiquaires et lutte sanitaire. Son diagnostic est complexe, il n'existe ni traitement sans risque, ni vaccin. C'est une maladie dite « négligée » qui toucherait environ 500 000 personnes et ferait plus de 100 000 morts par an dans le monde. L'OMS constate cependant une diminution du nombre de cas déclarés en 2006.

La **fièvre jaune** fut maîtrisée dans le passé grâce à un vaccin efficace, obligatoire depuis 1941 dans certains pays. Cette maladie réémerge en Afrique, faute de prévention par vaccination, comme en : Côte d'Ivoire (Abidjan, 2008), Cameroun (2009 - et revaccination à l'échelle du pays), Ouganda (2010).

Les **leishmanioses** sont des zoonoses qui constituent un groupe de maladies dues à différentes espèces de protozoaires du genre *Leishmania*. Elles présentent diverses formes cliniques, tégumentaires ou viscérales - ou Kala-azar, dont un réservoir urbain est le chien. Transmises par des insectes (phlébotomes⁵⁵), les changements climatiques influeraient sur leur distribution géographique, mais la lutte contre les insectes est primordiale.

2.3 Facteurs liés à l'agent

2.3.1 Apparition d'un nouvel agent

2.3.1.1 Non connu

Des virus comme **Hendra** en 1994, **Nipah** en 1999 et **SARS-CoV** en 2003 ont pu être différenciés grâce aux nouvelles techniques de biologie[47, 109].

2.3.1.2 Nouveau variant pathogène

Le virus grippal H1N1v ou H1N1 pdm (pour « pandémie) de 2009 est un nouveau variant, résultant d'un réassortiment entre les *Influenzavirus A* porcine, aviaire et humaine. Il est différent. Il devient l'un des virus provoquant « la » grippe, « englobé » dans des vaccins avec différentes autres souches, dès 2010.

⁵⁴ On note que des parasitoses endémiques (filarioses, schistosomiases) sont toujours à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes.

⁵⁵ Egalement agent mais de Bunyaviridae : phlebovirus Toscana (méningite – virale bien sûr, sud de la France).

La contamination par un nouveau variant pathogène d'*Escherichia coli* a paralysé l'Europe d'effroi en 2011 quand la toxine mortelle fut isolée...

L'épidémie de gastroentérite qui atteint chaque année plus de 260 millions de personnes dans le monde aurait été due depuis deux ans à un *Norovirus* hydrique plus agressif et plus contagieux : le **génotype II/4**. Ce fut le cas aux États-Unis, en Grande-Bretagne et au Japon en 2008[110].

La **dengue hémorragique** est une arbovirose transmise par des moustiques, décelée en 1956, qui augmente de façon menaçante depuis dix ans ; elle est devenue ces dernières années un réel sujet de préoccupation (30 000 décès par an)[62]. Depuis le milieu des années 2000, les données de surveillance épidémiologique montrent une augmentation régulière du nombre de cas, signalés chaque semaine dans les Antilles françaises[111]. Parallèlement, l'expansion des moustiques vecteurs (*Aedes aegypti*) est démontrée. *Aedes albopictus* est également un moustique considéré comme « expansionniste » ; on cite le commerce des pneus et des plantes d'ornement, gîtes de prédilection pour ces vecteurs[112]. Aux Pays-Bas, *Aedes albopictus* est découvert comme « passager » de la « canne chinoise » depuis 2005. Aucun des quarante-six employés, en contact avec cette plante décorative, examinés lors d'une étude spécifique en 2009 n'était atteint d'infection à *Flavivirus*[113].

Des sérotypes de méningocoques, plus virulents qu'on ne le pensait, émergent dans certaines parties du monde depuis les années 1980. *Neisseria meningitidis* sérotype **W135** provoque des épidémies de grande magnitude en Afrique ; des sérotypes hyper virulents sont décrits au Brésil.

La protéine prion pathogène **PrP**, responsable de la vMCJ, a été individualisée en 1999.

La production de toxines nouvelles est largement décrite chez des bactéries : la **leucocidine de Panton-Valentine (PVL)**, par exemple, est l'une des nombreuses toxines produites par la bactérie *Staphylococcus aureus*. Elle est découverte en 1936. Pourtant, ce sont trois nouveaux syndromes graves provoqués par cette leucocidine qui ont été reconnus : purpura fulminant, infection profonde des tissus cutanés (en milieu précaire), pneumonie nécrosante chez des sujets jeunes et en bonne santé, sportifs, depuis 1997. Des cas groupés, cutanés, surviennent en France en 2010-2011. Quelques pneumonies sont à déplorer en octobre 2011. Des souches, à la fois résistantes à la méticilline (**MRSA**) et sécrétrices de cette toxine, émergent depuis 2000 en Europe.

Le Bulletin de veille sanitaire de mai 2011 titre : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA) : une pathologie émergente aux Antilles françaises[114] ?

2.3.2 Modifications antigéniques

Les **pandémies de grippe du XXe siècle** sont dues à des modifications antigéniques de souches de l'*Influenzavirus A*.

Récapitulatif pour la France :

- 1918, (**H1N1**) grippe « espagnole », **pandémie** ;
- 1948 (H1N1), grippe « italienne », suites de 1918, glissement antigénique, pandémie, souche en définitive identique ;
- 1957 (**H2N2**), grippe « asiatique », H2N2, **pandémie** ;
- 1968 (**H3N2**), grippe de « Hong-Kong », H3N2, **pandémie** ;
- 1977 (H1N1), pseudopandémie, grippe « russe », n'atteignant que les sujet de moins de 25 ans (virus circulant certaines années depuis 1918) ;

Trois virus majeurs ont donc atteint l'homme. Seules les hémagglutinines H1, H2, H3, et les neuraminidases N1, N2 et N8 (grippe équine, au XIXe siècle et en 1900) ont été identifiés à ce jour chez les virus humanisés[1]⁵⁶.

La **grippe A/H1N1** fut la cinquième pandémie⁵⁷ connue, qui débuta donc au XXIe siècle, en 2009[115]. On a donc constaté *a posteriori* l'importance étonnante des formes asymptomatiques[117,118].

Le paragraphe en note a été écrit suite à l'écoute attentive du professeur honoraire à l'Institut Pasteur Claude Hannoun, virologue, relatant dans une vidéo, sur le site professionnel *Pratis.com*⁵⁸, la saga des virus grippaux, en octobre 2009.

Le virus **H5N1**, connu comme hautement pathogène[116], a émergé en Asie en 1997 et provoque depuis 2003 une **panzootie aviaire** d'importance économique (plusieurs centaines de millions de volailles ont été sacrifiées pour protéger les hommes). Sa transmission à l'homme a été confirmée en 1997, puis depuis 2003 jusqu'aujourd'hui (2012). Une transmission interhumaine très limitée à quelques familles dans la promiscuité aurait été prouvée (?).

Les virus grippaux ont la capacité de muter très rapidement, ils sont en continuelle émergence... Les oiseaux sont considérés comme les hôtes naturels principaux du virus *Influenza A*.

Des variants peuvent ne pas être détectés par les tests de dépistage (on en parle pour un nouveau **VIH** potentiel, pour certains virus des **hépatites B** et C).

Ces variants peuvent induire une **résistance** nouvelle aux traitements.

La population âgée de plus de 25 ans était cependant moins encline à contracter la grippe A H1N1 pdm de 2009/2010, du fait de la rencontre de virus similaires dans le passé[117]. Toute nouvelle grippe échappe, du moins en partie, aux vaccins. Pour mettre au point un vaccin chaque année contre une grippe saisonnière, il faut examiner ce qui se passe dans l'hémisphère sud[118] et connaître les agents en cause : quatre à six mois sont nécessaires. La coexistence de trois types de souches de grippe est réelle en 2011. La grippe B fut étonnamment et particulièrement sévère en 2009-2010.

Les recommandations suivantes : celle de vacciner les femmes enceintes durant toute leur grossesse et les personnes obèses, plus systématiquement, est un fait nouveau. La protection de l'enfant à naître s'en trouve plus généralisée, la fragilité induite par le surpoids est prévenue, ceci en 2012, en toute sécurité, au regard du « médicament vaccinal »⁵⁹ !

2.3.3 Introduction dans une nouvelle région

Introduction par l'homme : atteint de paludisme, par exemple. Alors que le paludisme avait disparu d'Arménie depuis 1960, il est réapparu en 1994. Cette région correspond aux anciennes zones endémiques du paludisme d'Eurasie du Nord et de la Méditerranée. Un cas non importé fut

⁵⁶ On a identifié, pour *Influenza A*, 16 types antigéniques différents d'hémagglutinine (H) et neuf types de Neuraminidase (N) (définissant les sous-types de souche virale).

⁵⁷ L'épidémiologie » est née au 19^e siècle. On décrit cependant des épidémies ou pandémies depuis le Moyen Age. L'année 1890 est marquée par une grippe très meurtrière suite à une grippe nouvelle (1899-1891) ; l'année 1900 fut l'année d'une pandémie moins grave. Le document en ligne cité ici est celui du professeur Jacques Bertillon de 1892.

⁵⁸ <http://www.pratis.com> : « Le virus H1N1 de 1918 fut seul virus de la grippe A jusqu'en 1957, devenu alors virus « saisonnier ». A cette date le virus H2N2 l'a complètement remplacé pour une dizaine d'années, avec des répliques. En 1968 apparut le « virus de Hong-Kong », H3N2, qui élimina le H2N2. Puis en 1977, environ dix ans plus tard, le virus H1N1, un peu différent du précédent, réapparut, « modestement » ; les individus de plus de 20-25 ans étaient immunisés, mais il n'a pas supplanté le virus H3N2. Deux virus *Influenza A* ont ensuite cohabité jusqu'en 2009 : le H1N1 (1977) et le H3N2 (1968). Le H3N2 a « tenu » ou « tient » depuis 40 ans. Désormais H1N1 et H3N2 donnent les gripes saisonnières jusqu'en 2009. Mais le H1N1 dit « saisonnier » n'a rien à voir avec le virus de la grippe A H1N1 dit « mexicain » de 2009. Les deux virus sont différents au niveau immunologique. Il n'y a pas de protection réelle par l'immunisation par le virus H1N1 saisonnier. On observera alors comment les virus vont se remplacer les uns et les autres (...) »

⁵⁹ Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses), 16 février 2012, : http://www.hcsp.fr/docs/pdf/avisrapports/hcspr20120216_grippesaisonfemencobes.pdf

découvert durant l'été 2006 en Corée[119])... **La Grèce, pays instable sur le plan social**, présente une épidémie en selon le Bulletin hebdomadaire international (BHI) n° 314 en septembre 2011.

Introduction par des animaux domestiques et sauvages (la grippe aviaire, par exemple).

2.3.4 Expansion d'un agent ancien

Nous avons cité les bactérioses à tiques, comme la borréliose de **Lyme**, vraisemblablement plus anciennes que leur découverte.

Le cas le plus spectaculaire est celui du **VIH** qui, resté localisé en Afrique depuis le début du siècle (dans l'ex-Zaïre), fut transmis par les rapports sexuels et le sang dans le monde entier. Les études récentes stipulent que sa virulence fut amplifiée en Haïti (voir aussi chapitre 2.1).

On peut d'ailleurs parfois détecter la présence antérieure des microorganismes grâce à des sérums humains stockés pour d'autres raisons (cas du virus **Sin nombre**)[120].

2.4 Facteurs liés aux vecteurs

2.4.1 Nouveau vecteur pour la région

Mécanisme naturel

Les vents, le climat et le déplacement des réservoirs animaux constituent un risque de modification géographique des maladies à transmission vectorielle. Par exemple, l'épidémie à *Hantavirus* aux États-Unis en 1993 (*Sin nombre*) aurait eu comme cause l'explosion des populations d'un petit rongeur, réservoir du virus, à la suite d'une augmentation de la **pluviométrie** due à El Niño, favorisant la pousse d'aliments pour ces rongeurs...

Autre exemple, le moustique *Aedes albopictus*, nommé « moustique tigre », vecteur de plusieurs arboviroses et du chikungunya en particulier s'est fixé en Europe du Sud[121] ; depuis l'Asie, il a beaucoup voyagé et touche désormais tous les continents[122-124], même en zone tempérée ; il vit près des habitations mais à une densité moindre que dans les zones tropicales. Il pique le jour. Quelques cas sont apparus en France (cas autochtones).

Mécanisme anthropique

Les vecteurs du paludisme (moustiques piquant la nuit) – affection humaine ? – ont suivi les mouvements des hommes ; on a assisté dans le passé à l'introduction d'un vecteur du **paludisme**, *Anopheles gambiae*, dans les îles Mascareignes au XIXe siècle, en Egypte et au Brésil au XXe siècle[125]. On signale périodiquement en France des cas de paludisme autochtone dit « d'aéroport ». La cause probable est un vecteur importé d'un pays impaludé via l'aéroport, près duquel des personnes séjournent... Dans les années 1990, environ 10 000 cas de paludisme étaient importés dans la Communauté européenne, dont un quart avaient été déclarés au Royaume-Uni. Sans vecteur adéquat, la maladie ne se transmet pas sous les climats tempérés. Le Haut Conseil de la santé publique, dans ses recommandations aux voyageurs, met chaque année en garde contre les moustiques et affirme la nécessité des traitements prophylactiques.

2.4.2 Vecteur avec des propriétés différentes

Qu'est-ce qu'un vecteur ?

Parmi les animaux, les insectes sont de nombreux vecteurs : moustiques (genre *Anopheles*, *Culex* et *Aedes*), la mouche tsé-tsé ou *Glossina morsitans morsitans*, des phlébotomes, puces, poux, punaises (de type réduve comme le triatome). On trouve aussi des acariens (tiques). Salive, sang et déjections sont le mécanisme de transmission, le grattage chez l'homme constituant une porte d'entrée.

La résistance aux pesticides

Le paludisme et l'encéphalite du Nil occidental inquiètent aujourd'hui les spécialistes de la lutte antivectorielle. Un gène commun aux différentes espèces de moustiques étudiés, issu de la pression de sélection opérée par l'environnement toxique (insecticides), est identifié par l'équipe de recherche menée par Mylène Weil au CNRS[119]. Elle explique : « *Il est important de comprendre que le moustique ne mute pas pour résister aux insecticides ! (...) les moustiques qui ont des mutations favorables à leur survie se reproduisent et les transmettent ainsi à leurs descendants, alors que les moustiques sensibles aux toxiques meurent. [...] les moustiques résistants ne sont pas en grande forme* ».

En septembre 2006, l'OMS recommande de réutiliser le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) – délaissé du fait de son éventuelle toxicité – parce qu'il pourrait réduire de 90 % la transmission du paludisme. L'OMS refait volte face en 2010 ! Le DDT favoriserait, selon de nouvelles recherches, des cancers du foie et du sein...

La virulence.

Les invertébrés pourraient jouer un rôle non seulement comme réservoirs et/ou vecteurs mais aussi dans la modification de la virulence[126].

2.5 Facteurs liés à l'hôte vertébré

2.5.1 Hôte réservoir ou amplificateur

Les sauts hétérospécifiques d'agents pathogènes sont rares. On se rend compte que la maladie de Creutzfeldt-Jakob (à prion) est, elle-aussi, très peu transmissible à l'homme, au fur et à mesure que le temps passe, bien que la durée d'incubation pourrait durer 50 ans...

Le franchissement de la barrière d'espèce serait favorisé par l'évolution de facteurs écologiques, socio-économiques, sanitaires, etc. Les **lentivirus**, par exemple, sont des agents infectieux isolés chez l'homme et chez de nombreuses espèces animales. Ils sont dotés d'une grande capacité à passer cette barrière, caractéristiques qui ont permis l'émergence du lentivirus VIH, responsable du sida. Ce qui caractérise les « anthropozoonoses » émergentes, c'est la grande diversité des réservoirs animaux retrouvés, et, pour certains agents, un spectre plus large qu'il n'était supposé[127]. On a dénombré 288 espèces d'animaux porteurs du *West Nile*, les oiseaux étant un réservoir permanent. La bactérie de la maladie de Lyme a de nombreux réservoirs animaux.

Cela va des **singes** (Virus *Ebola* et *Chikungunya*), aux **chauves-souris** (*Henipavirus*) [30, 50] aux **oiseaux** (*West Nile*), en passant par des **rongeurs** (peste, certaines fièvres hémorragiques virales) et d'autres mammifères. Les **ongulés**⁶⁰[128] et les rongeurs sont en première ligne. On peut citer des **carnivores** (*Bartonella*, *SARS-CoV*, *Echinococcus multilocularis*). Par exemple, la variabilité génétique des souches de coronavirus retrouvées chez les chiroptères (chauves-souris) sont donc étudiées pour comprendre la raison du franchissement de la barrière d'espèce du coronavirus responsable du SRAS. La civette, carnivore, fut d'abord considérée comme réservoir de la « Première maladie émergente du XXIe siècle » - selon l'expression de l'OMS - avant que l'on ne s'intéresse aux chauves-souris.

⁶⁰ « Ongulé » est un terme vague selon la taxonomie moderne (superordre des mammifères marchant sur le bout des doigts ou « ongle »). Il permet toutefois de regrouper à la fois le bétail tel que les vaches, les moutons et les porcs, les chevaux, et les animaux sauvages comme les cervidés et les sangliers. Les ongulés ne joueraient cependant plus le rôle majeur qu'on leur donnait dans le passé pour la borréliose de Lyme. Les cerfs sont cependant des réservoirs de maladies à tiques.

Les **chauves-souris** sont un ordre majeur des mammifères, avec 1 000 espèces différentes (elles occupent la deuxième place après les rongeurs et sont retrouvées partout, sauf en Antarctique) ; elles seraient des réservoirs des microorganismes suivants : *SARS-CoV* (Asie), *Lyssavirus* (tous les continents⁶¹), *Hendra* (Australie), *Nipah* (Asie), *Hantaan* (Corée), *Ebola* et *Chikungunya* (Afrique), *Kasoreko* (Ouganda), virus de l'encéphalite japonaise, *Melaka* (Asie), *Marburg* et *Ebola* (Afrique)...

Les **mammifères marins** ont été très récemment reconnus réservoirs de certaines brucelloses⁶² et de la tuberculose ; des **reptiles** et **amphibiens**, animaux de compagnie, sont en cause dans des cas groupés de salmonelloses aux États-Unis ; 90 % des reptiles seraient porteurs de salmonella et excréteurs temporaires[129] (exploration bactériologique des vivariums et aquariums).

Enfin, des tatous ont été mis en cause dans des cas de lèpre aux États-Unis (150 cas par an). Ces petits échidnés (leur famille) d'Amérique tropicale et subtropicale sont porteurs de *Mycobacterium leprae*. D'ailleurs, ces animaux sont des modèles pour les chercheurs. Il s'agit plutôt de l'explication des 150 cas de lèpre par an aux États-Unis plutôt que d'une maladie émergente proprement dite !

Ce que les vétérinaires appellent NAC (Nouveaux animaux de compagnie) regroupe tous les animaux qui ne sont ni chiens ni chats (lapins, rongeurs, furets, oiseaux, reptiles – mais ces derniers sont ils vraiment des animaux de compagnie ?). Les animaux plus rarement retrouvés chez nos concitoyens (félins, kangourous, voire crustacés (!)) sont désignés NAC à proprement parler). Contact cutané, inhalation des sécrétions sont des modes de contamination. Les rats sont porteurs de *Streptobacillus moniliformis* dans leur cavité buccale ; en cas de morsure, l'homme peut développer une septicémie (écoute du Dr Didier Boussarie, vétérinaire consultant NAC, sur le site Web professionnel Pratis.com, en août 2010).

D'ailleurs, tous les animaux de compagnie (chiens, chats, rongeurs, oiseaux (psittacidés comme les perroquets), poissons et reptiles) sont régulièrement incriminés dans la survenue de bactérioses et parasitoses humaines[96].

Des recherches poussées ne peuvent être effectuées que rarement sur la faune sauvage[130]. Par ailleurs, des études virologiques sur des primates (singes) vivant par tradition à proximité des hommes en Inde sont inquiétantes[131]...

L'amplification se produit lorsqu'un virus s'adapte parfaitement à une nouvelle espèce et s'y multiplie. Les virus **Nipah** et **Hendra** ont émergé chez l'homme à partir des porcs et des chevaux amplificateurs qui le côtoyaient. Toutes les nouvelles gripes humaines résultent de l'interaction et de la transmission réussies entre la faune sauvage, les animaux d'élevage et l'homme, c'est le cas de la grippe A H1N1 pdm.

2.5.2 Propriétés de l'hôte

- **Sujets non immunisés dans une zone d'endémie.** On redoute dans le Pacifique une épidémie possible à **DEN-4**, sur une population non exposée à ce sérotype, nouveau pour la région ;
- **sous-groupes de la population susceptibles** : modifications démographiques, sujets âgés, survie de patients porteurs de maladies chroniques, traitements immunosuppresseurs, VIH/sida et baisse de l'immunité, dénutrition et malnutrition ; le personnel soignant peut contaminer des nouveau-nés non immunisés à l'hôpital, si une épidémie débute parmi eux (par exemple la coqueluche au Texas en 2004). La vaccination contre la grippe A/H1N1 pdm a été très largement proposée en France en 2009, du fait du risque non

⁶¹ On surveille en Europe et en France, les cas potentiels de rage à EBLV-1 et l'EBLV-2 (pour European Bat Lyssavirus), rage des choléoptères.)

⁶² Maladies contagieuses chroniques dues à des *Brucella*, affectant l'homme et divers animaux, notamment les bovins (*Brucella melitensis*).

négligeable de pneumopathie virale (**en nombre de sujets susceptibles** et non pas en pourcentage), entraînant une détresse respiratoire brutale chez des jeunes auparavant en bonne santé.

- **comportements et nouveaux modes de transmission** : épidémies d'hépatites A et E chez les homosexuels, de syphilis, de gonococcies ; épidémie d'hépatite C chez les toxicomanes (des ulcérations rectales en faisant aussi une infection sexuellement transmissible[132]) ;
- **hôte prédisposé** (concept vraisemblablement général) : par exemple, toutes les formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, dont la nouvelle variante, qui frapperait des sujets génétiquement susceptibles, et qui pourraient être « présente » chez des porteurs sains[45] ; ou bien le virus West Nile, qui toucherait aussi plus volontiers certaines personnes[133], de même que la dengue hémorragique (macrophages cutanés – immunité cellulaire de la peau piquée par le moustique)[111].

2.6 Facteur géographique

Le virus grippal *Influenzavirus A H1N1v* (pour variant) de 2009 aurait pris naissance au Mexique...

Des chercheurs ont cartographié en 2008 les **335 maladies émergentes entre 1940 et 2004**. Ils ont étudié leurs relations avec la population, la géographie, le climat et la biodiversité. Les lieux de naissance de futures zoonoses sont pour eux des points chauds à surveiller (Asie du Sud-Est, Afrique)[134]. Par exemple, la Chine comprend 1,33 milliards d'individus. C'est un pays en transition sur le plan économique mais comparable aux pays en développement sur le plan infectieux. Lors de la première épidémie de SRAS⁶³ en 2002-2003, plus de 7 700 cas furent déclarés dans ce pays. Ces chercheurs de tous horizons ont tenté pour la première fois en 2008 de construire une carte prédictive localisant les futures zones géographiques sensibles[134]. Ils préconisaient une réallocation des ressources pour une surveillance intelligente en Afrique tropicale, en Amérique latine et en Asie.

Le consortium déjà ancien « Surveillance spatiale des épidémies » (**S2E**) élargit la surveillance sanitaire des maladies émergentes aux paramètres environnementaux et climatiques grâce aux satellites[135].

⁶³ Plusieurs coronavirus pathogènes pour l'homme sont connus : SARS-CoV (2003), HoCV-229E, HCoV-OC43H, CoV-NL63 (2004)...

3. ALERTES

3.1 Maladies d'origine alimentaire

Les flambées d'infections d'origine alimentaire sont un problème mondial. Le bilan en Europe est excellent, nous l'avons dit. Depuis les années 1980, des bactérioses et parasitoses émergentes étaient décrites comme certaines salmonelloses (diminution en Europe en 2010⁶⁴), shigelloses, la listériose, des yersiniose, des campylobactérioses (en hausse en 2010[136]⁶⁵)[136]. C'est le cas de certaines colibacilloses ou bien de la « bénigne » giardiase, maladie des mains sales, liée au péril fécal[2, 137].

Les trois principales zoonoses bactériennes alimentaires (listériose, salmonellose, campylobactériose) sont à l'origine de plus de 350 000 contaminations dans l'Union européenne en 2007, selon un communiqué de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)[138].

- **Shigellose** : le Danemark, la Suède et la Norvège ont connu des épidémies de shigellose en 2009, du fait de l'importation de pois mange-tout depuis l'Afrique (Kenya)... Les scandinaves consomment ces aliments plutôt crus, et la contamination par voie fécale existe.
- **Typhoïde** : la fièvre typhoïde à *Salmonella enterica* sérotype Typhi est une maladie réémergente au Maghreb. Ce sérotype a un spectre d'hôtes limité : les primates.
- **Yersiniose** : *Yersinia enterocolitica* prolifère dans les aliments réfrigérés.
- **Campylobactériose** : dues au genre *Campylobacter* (*C. Jejuni*), c'est la première cause d'infections intestinales bactériennes, devant les infections à Salmonelles, notamment dans les pays développés où leur incidence augmente.
- **Giardiase** : parasite fréquent à transmission féco-orale.
- **Colibacilloses** : Des viandes hachées en France ont été à l'origine d'infections par *Escherichia coli* O157:H7, en mars 2008 puis en juillet 2011⁶⁶. Les aliments en cause contaminateurs de cette bactérie redoutable sont très divers dans le monde. L'E. Coli O104:H4 (*E.coli* entérohémorragique (Eceh)) est une autre souche, redoutable, décelée en juin 2011, jugulée en juillet, 2011, décelée en Europe du Nord - Allemagne⁶⁷, puis en France.

---> Ces **colibacilloses** donnent en effet dans certains cas **le syndrome hémolyse urémie**⁶⁸, suite aux diarrhées sanglantes. En définitive, des graines germées (graines de fénugrec non germées en provenance d'Egypte) se révèlent être la source de contamination par cet *Escherichia coli* entérohémorragique (ECEH) encore plus dangereuse que celles déjà connues dans ces pays d'Europe.

On cite aussi les **trématodoses** : la cysticercose - ou bien la ténia à *Taenia solium* – est une maladie réémergente, surtout en Asie à ce jour. La neurocysticercose est une des maladies

⁶⁴ Selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

⁶⁵ Ibid.

⁶⁶ Des enfants originaires du Nord et de l'Oise de moins de 18 ans ont été atteints en juin 2011 de diarrhées sanglantes et d'un syndrome hémolyse urémie dus à la consommation de steaks hachés surgelés contaminés par une bactérie *E.coli*. Les analyses conduites sur deux enfants hospitalisés à Lille ont montré que le syndrome dont ils souffraient était conséquent à la souche *E.Coli* O157.

⁶⁷ Une de ses complications gravissime est un syndrome hémolyse urémie (SHU) (anémie, insuffisance rénale, diminution des plaquettes – thrombocytopénie - et problèmes cérébraux parfois irréversibles. On a rapporté en 2011 3 254 cas d'infection à *E. Coli* entero-hémorragique (ECEH) O104:H4, dont 601 cas de SHU confirmés (et 183 cas de SHU suspects), et des dizaines de décès.

⁶⁸ Pour en savoir plus, voir ce site Web du ministère chargé de la santé, France : <http://www.sante.gouv.fr/syndrome-hemolytique-et-uremique-shu.html>

émérgentes et ré-émérgentes les plus graves dans le monde : 50 000 personnes par an en meurent (OMS)⁶⁹.

Parmi les **helminthiases** émergentes, celles liées à la consommation d'invertébrés crus (plats exotiques au cours de voyages) sont fréquemment décrites.

Le nombre d'individus n'ayant pas accès à l'eau potable est désormais inférieur à un milliard, l'Afrique restant à la traîne, selon l'OMS en 2008. La déclinaison des causes agroalimentaires montre une imbrication des différentes situations qui suivent [2].

Elevages intensifs :

- promiscuité (induisant la fragilité des animaux d'élevage) ;
- utilisation d'antimicrobiens (provoquant l'apparition de bactéries résistantes).

Industrialisation de la chaîne alimentaire :

- transports d'aliments et importation d'aliments non conformes ;
- chaîne du froid et rupture de la chaîne du froid (par exemple, l'agent de la listériose est capable de se multiplier à de très basses températures (jusqu'à 2°C).

Restauration collective :

- changements des modes de vie (les repas pris à l'extérieur du domicile multiplient le risque, notamment lors de voyages) ;
- mauvaise hygiène, surtout en ce qui concerne les pays en développement ; on note que le choléra a été émergent en 1991 en Amérique latine, transmis par des aliments contaminés par l'homme en zone côtière (glaces et fruits de mer) ; après une longue absence, il a pu se propager par les systèmes existants d'assainissement et de distribution d'eau, faisant plus de 3 000 victimes ; concernant cette maladie en particulier, les bilans sont incertains ; le nombre de morts déclarés reste en deçà de la réalité ; sa réémergence au Pérou est expliquée par la contamination des zones côtières, favorisée par le courant chaud El Niño ; depuis, propagation à 14 pays d'Amérique latine et atteinte de plusieurs centaines de milliers de personnes.
- eau contaminée ; l'épidémie de choléra de grande ampleur en 2010-2011, suite au tremblement de terre un an auparavant, était prévisible... La létalité, relativement faible grâce aux traitements⁷⁰, fut de moins de 2 % (sur plus de 220 000 personnes atteintes).

Contamination à grande échelle de produits manufacturés

Un pathogène émergent, appelé récemment ***Cronobacter sakazakii***, serait impliqué dans des infections sévères en néonatalogie (infection « nosocomiale », c'est-à-dire survenant à l'hôpital), comme la redoutée entérocolite nécrosante (cette maladie serait-elle dans ce cas d'origine alimentaire ?).

Les toxi-infections alimentaires collectives (**TIAC**) apparaissent en augmentation en France, du fait de leur surveillance exemplaire par la direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS), la direction départementale des services vétérinaires (DDSV), les Centres nationaux de référence (CNR). Certaines bactéries de l'espèce *Salmonella*, *S. enterica subsp. enterica* (sous-espèces seules pathogènes pour l'homme), appelées *Salmonella enterica*, sont connues pour les poussées épidémiques de plus en plus fréquentes qu'elles provoquent, suite en particulier à

⁶⁹ Voir ce cours de médecine tropicale : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/cysticercose.pdf>

⁷⁰ Le choléra, rapidement pris en charge (boisson, perfusion, voire antibiothérapie dans les cas extrêmes), est une maladie relativement bénigne, en particulier chez un individu en bonne santé.

l'ingestion de volaille et d'œufs – et, en 2008, de tomates aux États-Unis (600 000 morts par an dans le monde)[139] ! Plus de 2 000 sérotypes sont identifiés.

En Occident, les sérotypes *Entéritidis* et *Typhimurium* sont devenus les souches prédominantes, depuis leur émergence dans les années 1980 ; les serovar. *Hadar*, *Heidelberg* et *Virchow* suivent. On enquête pour retrouver de quel ingrédient alimentaire provient la souche à l'origine de l'épidémie au sérotype rare *Wandsworth* aux États-Unis en 2009 (près de vingt États atteints). C'était de la poudre de brocolis chinoise qui avait contaminé après cuisson des aliments préparés salés, consommés le plus souvent par des nourrissons et des enfants[140].

Les **hépatites** à transmission entérique, c'est-à-dire dont le virus passe au niveau de l'intestin suite à l'ingestion d'aliments contaminés sont particulièrement surveillées en France. L'hépatite virale E est une zoonose transmise par l'ingestion de certaines viandes crues (saucisses à base de foie de porc comme dans les régions Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Corse en 2009).

La **mycobactériose à *Mycobacterium bovis***, une sorte de tuberculose affectant l'homme par le lait, émergerait dans certains pays d'Europe de l'Est[141]. Régulièrement depuis 2001, on identifie l'infection chez des ongulés sauvages en France[142]. Des cas groupés de transmission interhumaine ont été observés au Royaume-Uni en 2007.

La **cyclospore** (protozoose) causée par *Cyclospora cayetanensis* est émergente dans les pays développés ou non (hygiène). Elle est méconnue.

La **Toxoplasmose** (protozoose) causée par *Toxoplasma gondii* liée à la consommation de viande d'agneau peu cuite devrait être mieux connue, selon les experts de l'Institut de veille sanitaire (InVS)[143].

3.2 Maniement des antimicrobiens

3.2.1 Résistance aux antimicrobiens

3.2.1.1 Résistance aux antibactériens

Dès l'apparition des premiers antibactériens, on constate des souches résistantes aux antimicrobiens[144-145]. En 1945, lors de la remise de son prix Nobel, Alexander Fleming avait mis en garde dans son discours des risques liés à une mauvaise utilisation de sa découverte. On peut retrouver sur l'Internet ce document : « Penicillin, Nobel Price Lecture, 194571 ». Son idée était qu'il fallait tuer les microbes, et donc prendre la juste dose de pénicilline, afin de ne pas « éduquer » les germes à être résistants. On note que la résistance naturelle et innée est un autre versant, compliquant bien sûr les traitements.

Les mécanismes de résistance font l'objet de publications dès 1940[146]. Les premières alertes sont lancées dans les années 1960 et 1970. Les conséquences de maladies non curables par des molécules classiques sont lourdes, d'une part sur la santé des individus, d'autre part sur le plan économique (surcoût lié au développement de nouveaux médicaments)[147]. La France reste en 2006 parmi les nations grosses consommatrices d'antibiotiques antibactériens en Europe[148], mais les efforts entrepris depuis la campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique » ont porté leurs fruits. Le troisième plan interviendra en 2011 pour « Préserver l'efficacité des antibiotiques » (usage moindre).

Depuis 30 ans, seules deux classes d'antibiotiques nouvelles ont été découvertes (famille chimique) : le Linézolid, classe des oxazolidinones, et la Télithromycine, classe des kétolidés.

Aucune innovation n'est donc attendue dans les 10 ans à venir (recherche longue, qui ne semble pas prioritaire). Les nouveaux antiviraux sont récents, alors que des résistances apparaissent. Il n'existe pas réellement d'armes thérapeutiques efficaces et sans risque pour les champignons ou les levures.

Les facteurs incriminés par l'OMS sont :

- usage non contrôlé (la France a réduit de 1/4 sa consommation d'antibiotiques depuis 2005 !)
- élevage et pisciculture (traitements préventifs des animaux) ;
- milieu hospitalier (infections nosocomiales) ;
- mauvais suivi ;
- traitement empirique ;
- automédication dans les pays pauvres.

Les mécanismes de résistance acquise décrits sont de plusieurs types :

- sélection de mutations (verticale) ;
- transfert génétique (horizontal).

On peut noter que la relation causale entre antibactérien et résistance n'a été démontrée que très récemment : on a enfin prouvé scientifiquement l'émergence de souches résistantes, in vivo, chez des sujets soumis à des macrolides[149].

Par ailleurs, une équipe française démontre en 2009 comment une bactérie pathogène détourne les acides gras, nutriments pour leur membrane cellulaire, du sang circulant, chez l'homme : serait-ce un mécanisme de résistance ? La remise en question des tests de sensibilité médicamenteuse, qui ne sont pas faits en présence de sérum humain, compromettrait-elle le développement de nouveaux antibiotiques[150] ?

Utilisation du téléphone portable par les soignants : cas particulier...

Cette voie de transmission, évidente mais mesurée (contamination des appareils par des bactéries, et parfois par des bactéries résistantes), va obliger les professionnels de santé, médicaux et paramédicaux, à adopter dans un avenir immédiat des changements de comportement par rapport à l'hygiène. En effet, les mains devraient être lavées juste avant le soin ou l'examen clinique. Les anglais mettent en garde contre cette voie de transmission depuis quelques années[151].

Parmi les bactéries résistantes émergentes, celles entraînant la plus haute morbidité dans les pays développés, avec des infections invasives⁷² sont décrites ci-dessous.

Le *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) résistant à la Méricilline⁷³ (MRSA ou SARM) ; l'infection à SARM est à la fois une infection nosocomiale émergente très grave depuis 60 ans et une infection communautaire (c'est-à-dire dans la population générale) depuis les années 1990 ; les sportifs seraient des groupes de sujets à risque[152] ; aux États-Unis, les dialysés et les patients grippés sont plus vulnérables[153-154] ; on note toutefois une décroissance en France[155], sinon que la proportion d'infections à staphylocoque doré résistantes reste élevée en France au regard d'autres pays, notamment d'Europe du Nord. C'est pourquoi les efforts entrepris ces dernières années doivent être poursuivis, selon un récent colloque en novembre 2008 à la Direction générale de la santé. Les CDC américains ont lancé sur leur site une campagne d'information pour tous extrêmement complète en février 2009 : brochures, posters, algorithmes thérapeutiques, photos (documents multiformats, multisupports)...

Le *S. Aureus* résistant à la Vancomycine (autre classe d'antibactérien), appelé **VRSA**, émerge depuis la fin des années 1990.

D'autres bactéries comme *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont des pathogènes émergents, parfois résistants chez les patients fragiles (hôpital, chirurgie). Ces entérocoques résistants à la Vancomycine (**EVR**) et à d'autres glycopeptides sont d'actualité (**ERG**) ; une étude

⁷² Dissémination de microorganismes pathogènes à partir d'un foyer infectieux primitif.

⁷³ La Méricilline est une sorte de pénicilline.

faite à Nancy en 2007 montre que les patients porteurs (au niveau rectal) ont été contaminés par une même souche à l'origine d'une épidémie affectant toute la région Lorraine[156] ; ces bactéries multirésistantes sont sous haute surveillance dans les unités de soins intensifs. On craint surtout que le staphylocoque doré, à son contact, déjà très bien armé contre les antibiotiques, ne se mette à résister plus fréquemment à la Vancomycine. Le transfert d'un gène (*vanA*) peut s'observer des EVR aux MRSA[157]. Par ailleurs, l'évaluation du portage digestif d'entérocoques résistants à la vancomycine fut seulement de 0,3 % en Lorraine en 2006[158].

Les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (**ESBLs** ou EBLSE) sont très préoccupantes par leur fréquence, en particulier les *Escherichia coli*[155] ; on peut citer *Klebsiella pneumoniae*, agent de pneumonies, résistante à toutes les bêta-lactamines, y compris à l'Imipénème⁷⁴ en région Île-de-France (2004). Les imipénémases ont d'abord été décrites en 1999 en Italie chez *Pseudomonas aeruginosa* puis ultérieurement chez des entérobactéries (comme les klebsiella). Des abcès au foie à *Klebsiella pneumoniae* résistants apparaissent en Irlande au début de l'année 2011, ce qui n'avait pas été décrit en Europe mais en Asie dans les années 1980...il s'agit donc d'un nouveau risque en Europe. D'autres parties du corps peuvent être atteintes chez les sujets fragiles.

Le *Streptococcus pneumoniae*, agent des otites aiguës et des pneumonies graves résiste à la pénicilline (pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline **PSDP**), aux carbapèmes, aux fluoroquinolones, aux macrolides (Erythromycine), mais aussi à la nouvelle classe des Kétolides (Télithromycine). Le sérotype K, (avec sécrétion de bêta-lactamases) serait en cause dans des endophtalmies⁷⁵ compliquées. Le vaccin est un grand progrès.

Le groupe des bactéries gram négatif⁷⁶ hospitalières, nommées (**ESCaPPM**)⁷⁷[159], cause fréquente d'infections nosocomiales avec émergence de résistances durant le traitement par bêta-lactamines est constatée. En définitive, régulièrement, des études démontrent les résistances bactériennes. La diminution de consommation des antibiotiques en France en 2007-2009, grâce à une campagne de la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), fait espérer des progrès sur ce plan.

Dans les pays en développement, on peut surtout citer : *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, agents de méningites, mais aussi *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Salmonella* serotype Typhi, les *Shigella* et *Vibrio cholerae*⁷⁸.

Parmi les multirésistances, on peut citer :

- **Salmonella** sérotype Typhi (fièvre typhoïde) multirésistante ; on a relevé la propagation à l'échelle mondiale, chez l'homme et certains animaux, d'une souche de *S. Typhimurium* multirésistante définitive phage type 104 (DT 104)⁷⁹ ;
- *Mycobactérium tuberculosis* (ou bacille de Koch), agent de la **tuberculose** : selon l'OMS, une recherche récente portant sur la tuberculose à bacilles ultrarésistants (UR) montre que ces bacilles résistent à tout antituberculeux actuel, dans toutes les régions du monde. Cette tuberculose est fréquente en Asie, mais aussi en Afrique du Sud, où la survenue d'une épidémie pourrait tuer un grand nombre de séropositifs. Mais, c'est dans la région Europe de l'OMS, et notamment dans les pays de l'ex-URSS, que 70 000 personnes meurent chaque année (14 pays sur 20 sont très exposés).

Un fait positif : les cas déclarés de tuberculose diminuent en France[160]. De plus, on annonce en 2009 qu'une classe d'antibiotiques inédits, les nitro-benzothiazinones modifiés structurellement, pourraient limiter l'apparition de bacilles résistants par inhibition du système de régulation du bacille face aux antibiotiques[161]. Toujours en 2009, une étude préliminaire met en évidence l'intérêt des fluoroquinolones

⁷⁴ Classe des carbapèmes (bêta-lactamines).

⁷⁵ Inflammation et/ou infection du contenu oculaire

⁷⁶ La coloration de Gram est un facteur déterminant dans la taxinomie (classification) bactérienne (Gram négatif et positif).

⁷⁷ Pour *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, indole-positive *Proteus spp.*, *Providencia spp.* et *Morganella morganii*.

⁷⁸ Agent du choléra, retrouvé dans l'environnement aquatique au sein d'organismes vivants.

⁷⁹ Eurosurveillance, Volume 2, Issue 20, 14 May 1998 : [p://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=1216](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=1216)

(classe d'antibiotiques) en première intention, dans toute tuberculose[162]...

Dans le même temps, on comprend mieux les lieux cellulaires des mécanismes de latence (ou de dormance), expliquant le possible réveil de cette infection chez un individu[163-164]. Le but de l'OMS est de faire cependant que cette maladie ne soit plus un problème de santé publique en 2050. Le plan mondial de l'OMS intitulé « Halte à la tuberculose » 2006–2015 lutte contre la tuberculose ultra-résistante (UR).

- *Août 2010 : NDM-1, pour New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1)*; une infection nosocomiale majeure sur le plan du risque pour la santé publique mondiale est détectée au Royaume Uni : des entérobactéries gram négatives multirésistantes, et notamment aux carbapèmes, porteuses du gène NDM-1 en Inde et au Pakistan entraîne des cas groupés au Royaume Uni[12]. Tous les patients avaient en commun d'avoir subi une intervention chirurgicale en Inde (ce qu'on désigne par tourisme médical). La vente libre d'antibiotiques dans ces pays semble être la cause de cette sélection dangereuse.

- *Février 2011 :- mais anciennement 2003 - Acinetobacter baumannii*, bactérie nosocomiale, inquiète les observateurs des maladies nosocomiales à Marseille.

Ces alertes ont été médiatiquement trop couvertes selon des spécialistes⁸⁰, elles ne devraient pas : « revêtir le caractère d'une information engendrant la peur au niveau national (...) ». Les personnes touchées, en état de faiblesse sur le plan immunitaire, étaient hospitalisées dans des services lourds.

3.2.1.2 Résistance aux antipaludiques

Parmi les parasitoses, *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme le plus grave, développa rapidement des résistances à la Chloroquine au début des années 1950, d'abord en Asie puis en Afrique, d'où l'échec de son éradication. Certains pays connaissent des taux de 100 % de résistance à ce médicament avec des multirésistances. Une réémergence de la sensibilité peut survenir après arrêt de la Chloroquine à l'échelle d'un pays[165].

Ce qui est nouveau, c'est que *Plasmodium vivax* devient résistant à ce médicament dans les années 1990 (premier cas décrit en 1989), plus particulièrement en Indonésie et Papouasie-Nouvelle-Guinée[166].

Ce paludisme relativement bénin menacerait plus d'un milliard d'individus dans le monde !

3.2.1.3 Résistance aux antiviraux

Parmi les virus, ceux des **hépatites B et C** émergent comme résistants aux antiviraux (Lamivudine, et plus récemment Entecavir). Les échecs thérapeutiques concernant le **sida** en Occident ont été attribués pour un tiers des cas aux phénomènes de résistances virales

3.2.2 Maladie nouvelle : Clostridium difficile

Il est connu que la prise d'antibactériens modifie la flore digestive. On peut citer la maladie émergente décrite dans les années 1970, due à certaines souches de *Clostridium difficile*, bactérie habituellement commensale de l'intestin. Commensal signifie « qui vit avec un autre organisme, d'une espèce différente, et qui se nourrit des surplus de ce dernier sans lui nuire »...

La colite pseudomembraneuse est la forme la plus sévère de l'infection. Selon une recherche effectuée au Canada, en collaboration avec les *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* des États-Unis, la souche de *C. difficile* qui a infesté certains hôpitaux du Québec et qui arrive en Europe (souche dite « 027 »), est vingt fois plus toxique que la plupart des souches de cette bactérie.

⁸⁰ L'Institut de veille sanitaire (InVS) crée le dispositif de télédéclaration de signalement d'une infection nosocomiale en 2011.

Cette bactérie peut se développer et sécréter des toxines, surtout chez des patients sous toute thérapie altérant la microflore intestinale, en particulier sous antibiotique. Une souche très toxique s'étend dans tous les pays industrialisés, en milieu hospitalier face aux actes de soins ou de chirurgie digestive. Cette infection provoque actuellement chez les patients canadiens plus de 200 décès par an[167]. Elle est apparue en 2005 en Europe[168-169].

Les décès sont en majorité recensés chez les sujets âgés (mégacôlon toxique)[170]. Elle serait aussi cause de symptômes digestifs graves aux États-Unis chez des nouveau-nés et nourrissons, constatation faite depuis peu. On décrit un nombre croissant de cas non hospitaliers. La prise de médicaments anti-acides serait l'un des facteurs de risque[171]. Parce que des traitements antibiotiques itératifs peuvent créer la sélection de souches redoutables, telle la souche hypervirulente BI/NAP1/027, de même qu'un risque de récurrence, l'arrivée d'anticorps monoclonaux ciblés contre les toxines (sérothérapie) est une avancée majeure en 2010[172]. En 2011, on commence avec succès en Norvège les instillations de selles fraîches dans le duodénum de patients gravement atteints (*Fecal Donor Instillation Therapy* (FDIT))[173]81. Jusqu'à cette date, la bactériothérapie fécale consistait en une extraction de bactéries de selles de donneurs (amenées par sonde gastrique).

3.2.3 Infections opportunistes

Elles sont surtout la conséquence du sida et des traitements immunodépresseurs (après greffes d'organes), ou myélosuppresseurs (en particulier avant greffe de moelle).

Dans le cas du sida : outre les infections opportunistes bien connues, on peut citer l'émergence inquiétante de **tuberculoses**, d'**amibiases**, de **leishmanioses** avec localisations inhabituelles traduisant la diffusion polyviscérale du parasite, de **syphilis**, de **gonococcies**. Toujours chez les sidéens, sont décrites comme émergentes des infections à certains **fungi**, mais aussi la **poliomyélite antérieure aiguë vaccinale** en Afrique.

Par ailleurs, certaines maladies, infectieuses ou non, ont comme complication l'immunodépression ; c'est le cas de la mucoviscidose, de l'hépatite virale A ou des ehrlichioses (dues à des bactéries intracellulaires qui détruisent des globules blancs, d'où une leucopénie). Dans la mucoviscidose, sont étudiées des bactéries opportunistes du complexe ***Burkholderia cepacia***, un phytopathogène (c'est-à-dire connu comme pathogène des plantes) ; le pronostic des transplantations pulmonaires peut en dépendre. Un antiseptique contenant ce pathogène bénin pour les individus sains a été retiré du marché aux États-Unis en 2008.

Parmi les bactérioses, il faut noter, par exemple, les formes cliniques sévères des **bartonelloses**.

Parmi les protozooses, on peut citer la **cryptosporidiose**⁸², maladie émergente depuis sa découverte (!). Elle est habituellement asymptomatique chez le patient immunocompétent, et très grave chez l'immunodéprimé. On estime que 80 % de la population américaine a été à ce jour infectée. L'**amibiase** invasive, dans ses zones d'endémie (en Asie), est une maladie émergente chez les personnes malades du sida[174]. Des cas d'**isospores**⁸³ et de **cyclosporidioses**⁸⁴ sévères sont observés chez d'autres patients immunodéprimés. Elles sont spontanément résolutive chez l'immunocompétent.

Parmi les viroses, dans le Nouveau Monde, on note des cas de plus en plus fréquents de méningo-encéphalites au virus de la **chorioméningite lymphocytaire** (LCMV, *Arenavirus*, *Arenaviridae*). Cette maladie peut être grave chez les transplantés ; elle peut aussi être cause d'infection

81 Selles d'un proche sans maladie contagieuse transmissible détectable, et non sans en avoir averti les patients, précisent les auteurs.

82 Due à *Cryptosporidium parvum*, découvert en 1976 chez l'homme.

83 Due à *Isospora belli*.

84 Due à *Cyclospora cayetanensis*, notamment.

néonatale. Le nombre de cas augmente, elle est émergente aux États-Unis. Le plus souvent, ce sont des rongeurs, animaux de compagnie du donneur d'organe, qui constituent la source de contamination. On décrit de plus en 2007 en Australie un nouveau virus, provisoirement décrit comme virus CML-like, découvert chez trois receveurs du même donneur d'organe - à suivre, donc. La virose à Human **Cytomegalovirus** est une maladie émergente chez les patients greffés et ceux victimes de sida. La néphropathie associée au **Polyomavirus hominis de type 1** (ou virus BK) est une maladie émergente atteignant les receveurs d'allogreffes ; c'est aussi le cas de l'**Herpesvirus 6**, agent de la roséole infantile, bénigne chez l'enfant immunocompétent.

Parmi les mycoses, toujours chez les transplantés sous immunodépresseurs, on décrit des épidémies récentes de fungémies à un probiotique (supplément alimentaire constitué de bactéries), largement utilisé (**Saccharomyces cerevisiae** sous-type **boulardii** (Ultra-levure®)[175-176]. Les personnes immunodéprimées et les cathéters contaminés en sont la cause. Ce qu'on appelle une « fungémie » ou « fongémie » est la mise en évidence (en culture), d'un fungus dans le sang du patient.

On décrit l'émergence de fungémies à **Fusarium spp.**⁸⁵ Nombre de levures, sous leur forme mycélienne, sont cause d'infections invasives chez ces patients fragilisés.

La prévalence des mycoses endémiques est en augmentation chez les immunodéprimés, comme celles à **Penicillium marneffei** – le sida provoquant des pénicillioses graves dans le Sud-Est asiatique - **Coccidioides immitis**, et **Histoplasma capsulatum**[177], de même que les microsporidioses à **Encephalitozoon** et **Enterocytozoon**, les plus courantes d'entre elles⁸⁶.

L'aspergillose ou la candidose sont des maladies bien connues[178]. Mais des mycoses nouvelles émergeraient chez des immunocompétents. D'autres infections à champignons filamenteux, comme les phaeohyphomycoses disséminées augmentent en nombre[179] ; des colonisations émergentes mettent en danger les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose (multiplication de germes habituellement saprophytes comme **Scedosporium apiospermum** forme asexuée d'un champignon connu sous le nom de **Pseudallescheria boydii** (Ascomycota ou ascomycète)[180].

3.3 Viroses

L'alerte la plus proche concerne la toute nouvelle grippe A H1N1 pdm de 2009-2010, virus humain, résultant d'un triple réassortiment génétique (virus humain, virus aviaire, virus porcin). Les virus grippaux des mammifères sont issus de virus aviaires

Les alertes récentes ont concerné des zoonoses virales, dont le franchissement de la barrière d'espèce est un frein, qui les empêchent le plus souvent d'être transmissibles entre humains[181]...

On peut citer, parmi ces maladies virales, des arboviroses ou des fièvres hémorragiques (que nous écrivons dans ce document sous la forme « f. hém. »), parfois elles-mêmes des arboviroses (voir Annexe 4).

3.3.1 Arboviroses émergentes et réémergentes

On connaît une cinquantaine « d'arbovirus » pathogènes pour l'homme, provoquant en général une infection fébrile bénigne. Seuls quelques uns sont responsables d'affections graves. La piqûre d'un arthropode hématophage dans lequel le virus se multiplie est le mécanisme de leur pouvoir infectant.

La **dengue** est endémique dans une centaine de pays et réémerge en zone tropicale, particulièrement en Asie (Sri Lanka et Inde depuis 1989), et en France, en 2004, à La Réunion.

⁸⁵ Spp. signifie qu'il est fait référence aux autres espèces de cette bactérie.

⁸⁶ L'ingestion de spores de ces « parasites » intracellulaires (espèces très nombreuses) entraîne une diarrhée. Leur appartenance aux fungi est désormais établie (voir Annexes 3 et 5).

Durant l'été 2010, ce sont toutes les Antilles qui sont concernées. Le pic épidémique qui a débuté tôt (fin 2009, début 2010) est encore plus fort qu'en 2009 (en France : Martinique, Guadeloupe, île Saint-Martin). Même la Floride voit des cas autochtones de dengue depuis 2009. Des épidémies majeures ont eu lieu en 2007 en Asie du Sud-Est, et on a craint une flambée particulière en 2008 aux Philippines, du fait d'un typhon, pouvant favoriser la multiplication des vecteurs (cyclone tropical). Elle devient un problème sanitaire grave par l'augmentation des formes hémorragiques, survenant aussi bien dans les Antilles françaises et en Guyane qu'en Polynésie (depuis 2007/2008).

En automne 2009, la confirmation de cas de dengue (sérotypé DEN-3) au Cap-Vert, inquiète les épidémiologistes. Aucune épidémie de dengue n'avait été décrite jusqu'à ce jour dans cet État insulaire lusophone de l'Afrique de l'Ouest. Il s'agit du virus circulant en Côte d'Ivoire depuis 2007. Il n'existe pas de système de surveillance spécifique dans ces régions.

La circulation du virus de la dengue serait largement sous-estimée, mais on peut aussi connaître des épidémies « dengue-like », par exemple celle à virus **Oropouche** au Pérou, en juin 2010, selon le *Bulletin Hebdomadaire International* du n°248, publié par l'Institut de veille sanitaire (voir aussi ce virus signalé dans le tableau des 177 maladies émergentes, en annexe).

La **fièvre jaune**, gravissime, est en réémergence faute de programme de vaccination systématique. On distingue la fièvre jaune urbaine, en Amérique latine (au Paraguay en mars 2008), qui constitue un risque épidémique au sein d'une population non immunisée, et pour laquelle l'homme est l'hôte vertébré et *Aedes aegypti*, le moustique vecteur.

L'encéphalite à Virus **West Nile** a fait 600 morts, entre 1999 et 2003, depuis son émergence en 1999 en Amérique du Nord, au plus fort de l'épidémie. On la redoute en France, sachant qu'elle est déjà présente en Europe de l'Est et en Italie, faisant des victimes en octobre 2010 (par exemple à Venise, ville touristique). En août 2011, la Grèce et Israël comptent des épidémies majeures.

En Australie, le virus **Barmah** a provoqué des épidémies en 2006 et 2008 (réémergence d'un virus identifié chez l'homme en 1986, connu chez le moustique depuis 1974)[48].

Au printemps et été 2007, un virus proche de la dengue, le virus **Zika** (*Flavivirus*), auparavant connu en Ouganda (Afrique) et île de Java (Indonésie), a provoqué une épidémie sans gravité en Micronésie.

L'**encéphalite japonaise**, parfois meurtrière, continue de provoquer des craintes dans les pays de l'Asie de l'Est et du Sud-Est. Des épidémies se succèdent en Inde du nord depuis les années 1990. La zone d'endémie s'étend dans le monde. Une vaccination existe. Elle est proposée plus largement aux voyageurs. Cette arbovirose est favorisée par la mousson.

L'**encéphalite de Saint Louis**, maladie le plus souvent bénigne, due à un flavivirus, est endémique dans toute l'Amérique. On signale cependant des cas groupés début 2010, pour la première fois, en milieu urbain à Buenos Aires (capitale de l'Argentine). La lutte antivectorielle est en marche (il n'existe pas de vaccination). La concentration humaine urbaine fait redouter une épidémie.

Le Brésil, territoire immense, réunit beaucoup des conditions environnementales, climatiques et humaines optimales pour l'émergence ou la réémergence d'arboviroses. L'exemple type est le virus de la dengue, mais d'autres virus, comme celui de la fièvre à virus **Mayaro** - quelques cas en Guyane française en 2010[182]. Les virus **Rocio** et **Ilheus** (causes d'encéphalites) sont surveillés dans ce pays où « se côtoient » : climat tropical, moustiques et humidité, déforestation, bouleversement des écosystèmes, surpopulation et surtout, pauvreté[183].

3.3.2 Fièvres hémorragiques

Emergences

- Des fièvres hémorragiques (f. hém.) virales peuvent être transmises par des arthropodes ou par des rongeurs (voir Annexe 4).
- F. hém. émergentes, dues à des **Hantavirus** (*Bunyaviridae*), vecteurs rongeurs :
 - f. hém. avec syndrome rénal à virus **Puumala** (FHSR), France, émergence (1985), réémergence (années 1990, années 2000), grande recrudescence de cas dans l'Est de la France et les pays avoisinants (18 cas de FHSR ont été notifiés à l'InVS par le Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales pour le seul premier trimestre 2007) ; Ce nombre augmente encore début 2010 ; le quart Nord-Est de la France est surveillé de près par une communication auprès des médecins en juillet 2010.
 - f. hém. avec syndrome rénal à virus **Belgrade/Dobrava** émergeant dans les Balkans (guerre, 1995) ;
 - syndrome pulmonaire à virus **Sin Nombre**, émergeant aux États-Unis (1993) ;
 - f. hém. du Venezuela (1989).

Exemples de f. hém. réémergentes

On peut citer quelques f. hém. devenues endémiques dans certains pays : f. hém. avec syndrome rénal à Hantavirus (**Hantaan**) en ex-URSS, Chine, Corée (2006), f. hém. avec syndrome rénal à virus **Séoul**, en Corée du Sud, Japon, Chine (2006). Deux syndromes différents sont associés aux hantavirus : « rénal » (en Europe) et « pulmonaire » (dans le Nouveau Monde).

- **Fièvre de la vallée du Rift** (*Phlebovirus*, *Bunyaviridae*, vecteur arthropode), réémergente en Afrique (Soudan en 2007, Afrique du Sud en 2010, etc.) ; un cas en France à Mayotte en 2007 puis plusieurs cas en 2009 (maladie qui y sévirait à bas bruit depuis 2006). Au printemps 2009, une coopération exemplaire Sénégal/France : le Centre de suivi écologique (CSE) de Dakar, au Sénégal, collabore avec le Centre national d'études spatiales (CNES) de Toulouse, pour obtenir des images satellitaires des petites mares temporaires ; celles-ci sont les gîtes larvaires de *Aedes vexans* et *Culex poicilipes*, principaux vecteurs de la cette maladie. Les cartes dressent un état des « Zones potentiellement occupées par les moustiques » (ZPOM). Les premiers cas 2011 sont signalés en Tunisie en novembre (Institut Pasteur de Tunis⁸⁷).

On peut citer aussi :

- maladie de **Marburg** (*Filoviridae*), dont la roussette d'Egypte, chauve-souris frugivore, est vecteur et réservoir (fait découvert en 2007[184]) ; cette maladie réémerge en République démocratique du Congo en 1998 et 1999 ; un seul cas est signalé en Ouganda en juillet 2007 ; un cas importé de ce pays chez une femme survient aux Pays-Bas en juin 2008 ;
- fièvre à virus **Ebola**, virus « cousin » du Marburg (*Filoviridae*), les vecteurs et réservoirs vraisemblables étant les carcasses de grands singes et les chauves-souris, réémergente en République démocratique du Congo (2007, 2009), en Ouganda (2007) ; une alerte a concerné les États-Unis en 1996, chez des singes importés des Philippines ; cette souche nommée *Reston* était et reste bénigne pour l'homme : elle est la cause d'une épidémie aux Philippines en 2009 ;
- f. hém. de **Crimée-Congo** (*Nairovirus*, *Bunyaviridae*, vecteur acarien (tique *Hyalomma marginatum*), réémergente en 2001 en Afrique et flambées constatées en ex-URSS et Turquie depuis 1999 (Bulgarie en 2008). une personne en est morte en Grèce en 2008 ; on la détecte en 2011 au Pakistan ; selon le docteur Jean-Claude George, médecin en Lorraine, mettant à jour en continu un site de référence sur les maladies à tiques en France (Voir Webographie, <http://www.maladies-a-tiques.com>) : « *Le changement climatique et l'importation aviportée régulière d'espèces de Hyalomma en Europe occidentale nous exposent à leur naturalisation et au risque émergentiel* » ;
- f. hém. de **Lassa** (*Arenavirus*) : cette maladie à Arenavirus est endémique au Libéria par exemple, mais une épidémie a été décrite en 2006 dans ce pays. Les morts sont attribuées en grande partie à la guerre

civile passée (1989-2003) ; elle a entraîné une pénurie des services de soins, des médecins et des médicaments (et donc de l'antiviral ribavirine). Elle fait des milliers de morts par an en Afrique.

- Et puis, un **nouvel arenavirus** pathogène (?) pour l'homme aurait été découvert en Afrique du Sud en automne 2008, à l'origine de cinq cas et quatre décès[185]...

3.3.3 Risques d'émergence

On peut citer des virus, causes de ces risques :

- le virus de l'hépatite E (**VHE**), dont le porc (ou le sanglier) sont des réservoirs, représente un danger potentiel de par sa distribution planétaire ; c'est un virus de génotype 3 qui représente les cas autochtones humains et porcins en Amérique et en Occident ; sa survenue chez la femme enceinte est dangereuse (bien que les hommes âgés soient le plus souvent atteints) ; la France est le pays où la proportion de VHE constatée parmi les cas d'hépatite aiguë est l'une des plus élevée d'Europe[186] ;
- le **métapneumovirus humain** qui est la cause d'une maladie émergente respiratoire basse (type bronchiolite) chez des nourrissons et des enfants[187-189], et qui provoque des encéphalites avec convulsions[190] ;
- des **coronavirus** (HcoV, HKU1) et un **parvovirus**, le *Human bocavirus* (HboV) qui seraient des agents d'infections respiratoires basses chez les tout-petits durant les mois froids[191] ;
- la grippe aviaire chez l'homme, **souche H5N1** hautement pathogène risque d'émerger chez l'homme dans des pays jusqu'alors exempts d'une transmission animal homme ;
- le syndrome respiratoire aigu sévère (**SRAS**) émergeant en 2002-2003 dans le monde ;
- la variole du singe (**Monkeypox**) chez l'homme, cause d'épidémie aux États-Unis depuis 2003, due à l'importation aux États-Unis de rats et d'écureuils d'Afrique Noire (maladie endémique en Gambie et au Ghana) ; les chiens de prairie (rongeurs américains comme leur nom ne l'indique pas) en sont des réservoirs potentiels[192] ;
- d'autres zoonoses comme la rage et ses apparentés, depuis que les chauves-souris ont été identifiées comme réservoir, peuvent être mentionnées ; les encéphalites à virus **Nipah** et **Hendra** en font partie[98] ; nous avons rapporté que la réussite émergentielle du virus *Hendra* serait à nuancer. Le virus *Nipah* est un danger plus redouté en cas de tentative bioterroriste.
- On note la réémergence de la **rage** chez les animaux dans le monde depuis le début des années 1990 (parfois cinq animaux différents contaminés dans certains pays, notamment les rats-laveurs (petits carnivores, atteints du génotype 1). Des morts humaines surviennent ; en Amérique du Nord, deux épidémies de cas humains dus à des variants viraux habituellement isolés chez la chauve-souris vampire (c'est-à-dire hématophage) *Desmodus rotundus* ont été constatées en Arizona. Des mouffettes, petits carnivores de la famille des emphatisés, proches des mustélidés (et donc de la belette), ont hérité de l'un de ces virus de chiroptère, qui s'est adapté à cette espèce de façon inquiétante[193].
- En mars 2008, en France métropolitaine, trois cas de **rage d'importation** chez des chiens ont été déplorés et un cas humain de rage confirmé en Guyane (premier cas français depuis 1924) ; la source de contamination est activement recherchée (animal domestique ou chauve-souris hématophage ?) De très nombreuses espèces animales propagent cette maladie mortelle - si les premiers symptômes apparaissent en l'absence du traitement : le fameux vaccin thérapeutique rabique de Louis Pasteur..

On assiste à Madagascar à des émergences depuis 2001 de souches de poliovirus recombinantes entre souches vaccinales et souches d'entérovirus circulants. C'est la **poliomyélite vaccinale**. Ces souches dérivées de la vaccination orale rendent les stratégies d'éradication de la poliomyélite plus complexes[194].

On peut citer aussi l'**herpès** génital - et oculaire chez le nouveau-né - dû aux *Herpesvirus hominis* 1 et 2 (Herpesviridae) qui inquiète les observateurs des pays développés depuis les années 1970[195].

Le syndrome mains-pieds-bouches à **Enterovirus Ev71** – avec une létalité faible mais entraînant parfois des séquelles – envahit l'Asie en 2008 (épidémie très intense)[196].

3.4 Bactérioses

3.4.1 Zoonoses bactériennes

De nombreux pathogènes zoonotiques, transmis à l'homme par des tiques, des puces, des poux ou par aérosols de vecteurs sont décrits comme émergents ou réémergents.

Des maladies transmises par des tiques (*Ixodidae*), comme les **borrélioses**, dont celle de Lyme, certaines **rickettsioses**[197]⁸⁸, les **ehrlichioses**⁸⁹[198], dont l'**anaplasmose humaine**, (anciennement appelée ehrlichiose granulocytaire humaine[199]), ou bien encore la **babésiose américaine** sont considérées comme des maladies émergentes en zone tempérée dans le monde (Canada, États-Unis, Europe) depuis les années 1980. L'ehrlichiose américaine est parfois citée dans les médias comme le prototype de maladie émergente, due aux modifications de l'environnement.

D'autres bactérioses, transmises par des arthropodes, sont en augmentation. Une haute prévalence de sérologies positives à **Borrelia recurrentis**, **Rickettsia conorii**, et **Rickettsia prowazekii** et la présence de **Bartonella quintana**⁹⁰ est remarquée en France chez des personnes sans logis[200-201]. La promiscuité avec certains animaux (chiens), une mauvaise hygiène corporelle et un mauvais terrain immunitaire sont en cause.

La découverte de co-infections, transmises par une même tique, et aggravant la symptomatologie chez un même patient, est une donnée scientifique assez nouvelle[202].

Des maladies transmises par des ectoparasites (puces, poux) sont réémergentes, comme la **peste** ; des formes multirésistantes en sont décrites à Madagascar ; transmise par des puces de rongeurs, cette bactériose n'a jamais pu être éradiquée [203]⁹¹ ; elle sévit en Asie (Mongolie et Chine), en Afrique et en Amérique. La peste est transmise aux rongeurs par piqûre de puce dans sa forme bubonique. La forme pulmonaire (par inhalation d'aérosols issus de rongeurs ou de sujets infectés) est mortelle si elle n'est pas traitée (elle est sensible aux antibiotiques). Cette bactérie est potentiellement utilisable pour le bioterrorisme. Une épidémie récente de peste bubonique a été maîtrisée en Algérie en 2003.

On peut citer aussi **Pyemotes ventricosus**, un acarien parasitant un coléoptère xylophage (*Anobium punctatum*), en cause dans une épidémie de dermatite atypique dans le sud-est de la France en 2006[204] ; cette ectoparasitose, qualifiée *a posteriori* d'émergente en 2008, avait en fait déjà été décrite dans les siècles passés (manipulation professionnelle en milieu agricole).

⁸⁸ La fièvre boutonneuse méditerranéenne due à *Rickettsia conorii* est restée longtemps la seule rickettsiose connue en Europe. Cinq rickettsies du groupe boutonneux y ont été décrites comme pathogènes émergents dans la dernière décennie. Sur les 15 agents pathogènes du genre *Rickettsia*, 11 sont transmis par des tiques. On note l'émergence d'une maladie qui guérit spontanément dans les Bouches-du-Rhône, due à la tique *Rickettsia sibirica mongolotimonae* : le LAR (*Lymphangitis-Associated Rickettsiosis*).

⁸⁹ Les ehrlichioses sont des maladies animales et humaines. Les plus connues sont, chez l'homme, l'ehrlichiose monocytique humaine américaine (*Ehrlichia chaffeensis*), et l'anaplasmose humaine (*Anaplasma phagocytophila*).

⁹⁰ Agents respectifs de : la fièvre récurrente (borréliose), de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en France (rickettsiose), du typhus exanthématique - ou historique, ou épidémique - (rickettsiose), de la fièvre des tranchées - et de bactériémies et septicémie, d'endocardites et d'angiomatose bacillaire - chez les immunodéprimés (bartonellose). Le typhus réémerge donc au sein de populations ou nations défavorisées (Afrique et ex-Yougoslavie).

⁹¹ Le bacille de la peste est *Yersinia pestis*.

3.4.2 Bactérioses endémiques réémergentes

Les grandes pandémies du passé refont surface.

La **tuberculose** est une maladie réémergente, du fait de l'augmentation des personnes immunodéprimées et de l'apparition de résistances[205]. Cependant, en France, la distinction entre une réémergence dans les populations à risque et une décroissance dans le reste de la population doit toutefois être faite[87]. La résurgence n'existe que dans des lieux géographiques particuliers (quartiers démunis des grandes villes)[206].

La **lèpre** resurgit à Madagascar.

Le **choléra** est réémergent en Afrique, du fait des conflits, des problèmes d'accès à l'eau potable et des carences politiques sur le plan sanitaire – le Zimbabwe a été montré du doigt fin 2008, la Côte d'Ivoire et ses problèmes politiques fin 2010. Au Cameroun, on dénombre plus de 150 morts en août 2010 (moins de 10 % de décès) et l'épidémie s'intensifie durant l'hiver 2011, du fait de pluies torrentielles qui avaient atteint le nord du pays. La souche qui y circule aujourd'hui et qui provoque des épidémies est due à *Vibrio cholerae* O1, biotype El Tor[207]. Des flambées épidémiques en Asie font craindre une huitième pandémie au nouveau *Vibrio cholerae* O 139 (cas signalés dans le monde jusqu'en 1996 en Inde et au Bangladesh).

L'épidémie de choléra en Haïti (biotype *El Tor*, classique) en 2010-2011 reste très préoccupante, vu les conditions de la reconstruction de l'île après le désastre, et son potentiel de diffusion internationale[208]. Ce sont des militaires népalais qui seraient à l'origine de l'épidémie qui y a sévit (2010-2011).

En Europe, on assiste à des réémergences, à des risques d'émergence, et à des résurgences.

La **coqueluche** est souvent diagnostiquée chez des adultes.

La **rougeole** atteint de nouveau les enfants qui n'ont pas été vaccinés.

La **brucellose** est notifiée chez du bétail en Croatie, d'où un risque accru en Europe.

La **tularémie**⁹², endémique, a provoqué une grave épidémie au Kosovo pendant la période de l'après-guerre (1999-2000) ; les derniers cas groupés en France remontent à 2004 ; avec le risque possible de bioterrorisme, elle est inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire depuis 2002.

La **fièvre Q** a provoqué une remarquable épidémie aux Pays-Bas en 2007-2008. La dernière flambée a eu lieu en France en 1998-1999 et 2002[209]⁹³. Cette maladie transmise par inhalation d'aérosols infectés, endémique dans les zones montagneuses dans le monde, peut donc parfois être considérée comme réémergente. Des facteurs météorologiques comme le vent sont parfois mis en évidence[210]⁹⁴.

En Europe (France, Pays-Bas, Espagne), la résurgence de maladies de Nicolas-Favre ou **lymphogranulomatoses vénériennes** (LGV) se manifeste dans la communauté homosexuelle, en particulier sous forme d'anorectites (à *Chlamydia trachomatis*). Des rapports sexuels anaux non protégés représentent le risque de contracter cette infection sexuellement transmissible[35-36, 211].

Une bactériose est qualifiée de « maladie émergente négligée ». En pleine expansion sous les tropiques, l'**ulcère de Buruli** est la troisième mycobactériose la plus répandue après la tuberculose et la lèpre[212]. Des lésions mutilantes handicapantes en font sa gravité. Son agent, *Mycobacterium*

⁹² Son agent est la bactérie *Francisella tularensis*.

⁹³ Bactériose due à *Coxiella burnetii* (rickettsiaceae) transmise par des bovins, donnant un syndrome pseudogrippal.

⁹⁴ On peut citer aussi un cas très particulier en février 2009 : une épidémie dans une usine de traitement de viande dans le Maine-et-Loire, selon l'Institut de veille sanitaire (InVS) :

http://www.invs.sante.fr/publications/2010/fievre_q_maine_loire/rapport_fievreQ_maine_et_loire.pdf

ulcerans, serait peut être transmis par un insecte aquatique, selon une étude parue en mars 2008[213]. On peut citer le Bénin en Afrique de l'Ouest, où la surveillance est efficace grâce au formulaire *Buruli Ulcer N°2* (BU02), créé par l'OMS, et son recueil informatisé (depuis 2002-2003)[214]. Un traitement antibiotique s'est révélé efficace en janvier 2011, grâce à une équipe française de l'Inserm⁹⁵[215].

3.5 Parasitoses

3.5.1 Protozooses

Sont réémergentes depuis les années 1990, mais en extinction grâce aux dons aux pays « pauvres », la **trypanosomiase africaine** (maladie du sommeil), transmise par une mouche, et la **trypanosomiase américaine**, transmise par une punaise, infestante par ses déjections.

La pandémie de **paludisme** est préoccupante, de par les voyages aériens des moustiques vecteurs, la forme à *Plasmodium falciparum* de plus en plus étendue géographiquement, et les résistances accrues aux traitements. La France reste le premier pays d'Europe pour les cas de paludisme d'importation (départements de la Guyane et La Réunion), en diminution cependant depuis les années 2000, selon l'Institut de veille sanitaire.

Les **giardiases** (dues au genre *Giardia*) et les **cryptosporidioses** (à *Cryptosporidium parvum*) sont émergentes dans tous les pays où on les recherche[216-217] ; le rôle des animaux de compagnie et de l'eau de consommation⁹⁶ est également évoqué dans des pays développés ; la malabsorption et/ou les diarrhées chroniques qu'elles provoquent sont relativement bénignes si elles sont traitées. Une grosse épidémie de cryptosporidiose a eu lieu en Finlande en 2009, la cause étant la salade en sachet importée... Ainsi, la leçon est : il faut aussi rechercher ces parasitoses devant un symptôme de diarrhée chronique inexpiquée en occident.

3.5.2 Helminthiases

Dans les années 1990 en Europe, l'**échinococcose alvéolaire**⁹⁷ et la **trichinose**⁹⁸ sont citées parmi les maladies réémergentes[218]. L'homme en est un hôte accidentel, parfois atteint d'une parasitose grave.

Les mesures de prévention existent. Leur incidence diminue chez l'homme en France. Cependant, la présence d'*Echinococcus multilocularis* est constatée chez le renard, en Europe centrale, là où il n'existait pas[219] ; sa surveillance conclut aujourd'hui à une extension géographique des animaux porteurs du parasite aux confins des villes françaises, le plus souvent dans l'Est, comme à Nancy, selon les résultats présentés en France à l'Académie nationale de médecine en juin 2008[220]. Les carnivores domestiques transmettent ce parasite par leurs selles.

La trichinose, à potentiel épidémique, a connu ses derniers cas groupés en France en 1998 puis en 2005, par hippophagie de viande importée. Cinq cas français d'importation ont été constatés en 2009[221].

On s'est penché en 2000 sur la recrudescence de cas de **dirofilarioses**⁹⁹.

⁹⁵ Institut national de la santé et de la recherche médicale.

⁹⁶ Les oocystes du *Cryptosporidium* pourraient survivre plusieurs mois dans l'eau contaminée par des excréments animaux.

⁹⁷ Parasitose d'évolution lente et pouvant même être fatale en l'absence de traitement, due à un cestode : *Echinococcus multilocularis*, après consommation de baies sauvages (ou légumes de potager), du fait de leur contamination par des carnivores, chiens et chats compris.

⁹⁸ Parasitose domestique ou sauvage due à des nématodes, genre *Trichinella*, après ingestion de gibier ou de cheval (Serbie : épidémie en 2001).

3.6 Autres maladies non infectieuses a priori

Ce chapitre tente de faire le point de ce qu'on trouve dans la littérature sous le vocable « maladie émergente ».

Les maladies cardiovasculaires dont l'incidence augmente depuis les années 1950, « l'épidémie » d'obésité et « diabésité¹⁰⁰ » de la fin du XXe siècle, dont le « syndrome métabolique » et ses complications cardiovasculaires¹⁰¹[222] [223] peuvent être qualifiées d'émergentes.

On peut signaler aussi dans ce cadre de nouvelles entités nosologiques comme la **stéatohépatite non alcoolique**¹⁰², la fibromyalgie¹⁰³ ou un syndrome comme celui de la guerre du Golfe¹⁰⁴. Des controverses existent pour la sensibilité chimique multiple¹⁰⁵[224].

La myofasciite à macrophage, entité émergente depuis 1999, aurait disparu par la « démonstration de son inexistence », selon nos lectures... En revanche, on surveille de près la **stéatose hépatique** méconnue évoluant vers la cirrhose chez les patients traités par antirétroviraux[225], comme certains **cancers professionnels**. Les **glomérulopathies chroniques** semblent affecter un nombre croissant d'obèses en Chine[226].

La **démence à corps de Lewy**, différenciée en 1984, est la deuxième cause de démence selon les anatomopathologistes (une démence sur cinq ?). Il faut garder à l'esprit que l'étiologie d'une démence n'est en définitive vraiment certaine que post-mortem même si on peut tout à fait préjuger de la présence d'une maladie d'Alzheimer en 2011... On lit que la démence à corps de Lewy serait une maladie émergente (?).

Lorsque les conditions de vie sont précaires, des réémergences surviennent. Des carences vitaminiques, entraînant le **scorbut** ou le **rachitisme**¹⁰⁶, chez les sans-abri¹⁰⁷ des pays riches et les populations malnutries des pays pauvres sont des maladies anciennes qui réapparaissent. Ce sont donc des maladies métaboliques : peuvent-elles pour autant être qualifiées d'émergentes ? Voir le paragraphe 1.2. Définitions.

L'allure épidémique de toute maladie non considérée comme infectieuse fait que les chercheurs se penchent sur une étiologie microbienne[227]. Récemment, des microorganismes (des bactéries et l'*Adénovirus* 36) sont de nouveau mis en cause dans l'inflammation au cœur du tissu adipeux, ou bien dans la cavité buccale, en lien avec l'**obésité** et le **diabète de type 2**[228-230].

Les relations entre des infections et/ou des états inflammatoires chroniques, l'**athérosclérose**, sont depuis longtemps une piste de recherche. Les bactéries *Chlamydomphila pneumophila*, *Helicobacter pylori* et le virus *Human Cytomegalovirus*, ont été recherchés dans la pathogénie des **maladies cardiovasculaires**[227]. Les souches d'*Helicobacter pylori* « cagA positives » (*cytotoxin-associated gene A*), exprimant une protéine cytotoxique de surface (Protéine CagA), seraient préférentiellement associées aux **ischémies** cérébrales ou cardiaques[231].

Une hypothèse infectieuse existe depuis les années 1960 pour la **maladie de Crohn**, entérite liée dans la littérature à *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis*. Plus récemment, un déficit du genre *Clostridium leptum* dans la microflore pourrait avoir été lié à une carence bactérienne en *Faecalibacterium prausnitzii*, à l'origine de la maladie. Cette bactérie anti-inflammatoire absente, la

⁹⁹ Parasitose (filariose due au genre *Dirofilaria*) du chien transmise accidentellement à l'homme.

¹⁰⁰ Association d'obésité et de diabète de type 2 (dû dans ce cas à la surcharge pondérale) dont l'incidence croît de façon exponentielle aux États-Unis.

¹⁰¹ Le syndrome métabolique (syndrome construit artificiellement à partir de maladies connues) associe une altération du métabolisme du glucose et de l'insuline, un surpoids avec distribution abdominale prépondérante et une dyslipidémie et/ou une hypertension artérielle (risque coronarien et risque de diabète). Le risque cardiovasculaire irait au delà du risque cumulé des différents facteurs composants ce syndrome.

¹⁰² Maladie du foie associée au diabète, appelée aussi stéatohépatite métabolique (STHEM).

¹⁰³ Le syndrome de fatigue chronique est une autre entité médicale d'origine inconnue.

¹⁰⁴ Syndrome imprécis, désigne l'ensemble des symptômes ressentis par des anciens combattants après cette guerre.

¹⁰⁵ Le syndrome de sensibilité chimique multiple (SSCM) serait une réponse (?) aux expositions chimiques toxiques.

¹⁰⁶ Carences en vitamines C et D ; le scorbut (carence en vitamine C) a une évolution mortelle.

¹⁰⁷ En France, selon l'Insee, 133 000 personnes sont « sans domicile ».

rupture d'un équilibre pourrait-elle être contrecarrée par un probiotique[232] ? On parle aussi en 2009 du *Human cytomegalovirus*, puis d'un *Norovirus*, déclencheur, en 2010...

Un lien serait retrouvé entre les diarrhées à Rotavirus dans l'enfance et la survenue d'une **maladie cœliaque** (intolérance au gluten). En 2009, le rétrovirus xénotropique de la leucémie murine (XMRV) est étudié dans le syndrome de fatigue chronique (SFC)[233]. Est-il de passage chez des sujets fragilisés ? En définitive, la circulation des virus et des bactéries est citée comme facteur de risque environnemental ou bien encore on détecte la présence de microorganismes dans la plupart des maladies chroniques !

On recherche aussi en 2008 la bactérie *Chlamydomphila pneumoniae* dans le cerveau des malades atteints de démence de type **Alzheimer**... Certaines souches de *Nocardia* (bactéries pouvant provoquer des nocardioses), semblent de moins en moins rares et sont étudiées dans la survenue de maladies de **Parkinson**[234]...

On peut citer aussi, de façon anecdotique, une affection qualifiée d'émergente dans la littérature scientifique, nommée en anglais **endotipsitis**¹⁰⁸[235]. Certaines autres entités connues rencontrent un regain d'intérêt, comme l'**œsophagite à éosinophiles**[236]¹⁰⁹...

¹⁰⁸ Ce néologisme non retrouvé en français est issu de la technique chirurgicale appelée TIPS, pour « *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt* » (shunt portosystémique intrahépatique en français), traitement de l'hypertension portale, elle-même complication de la cirrhose hépatique, qui soulage la circulation dans ce territoire ; avec quelques cas décrits, l'*endotipsite*, infection, ne saurait constituer une menace pour la santé publique.

¹⁰⁹ Inflammation de l'œsophage (d'origine inconnue) dont l'incidence serait sous-estimée.

4. RIPOSTE MONDIALE

4.1 Détecter le risque d'émergence

4.1.1 Collaboration multisectorielle

Organismes institutionnels

Depuis le sida et le SRAS en 2002-2003, l'émergence/réémergence de l'encéphalite à virus du Nil occidental et le danger du bioterrorisme dans certains pays, riposter à ces menaces sont une évidence[237].

Mais dès 1995, les « Centers for Disease Control and Prévention » américains (CDC) élaborent un plan stratégique pour lutter contre les maladies infectieuses émergentes. La société savante *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* a été chargée de développer un réseau. C'est durant le premier trimestre 1995 que paraît le premier numéro du périodique *Emerging Infectious Diseases*. Le réseau de surveillance active des maladies transmises par les aliments était déjà opérant aux États-Unis (**FoodNet** pour « *Foodborne Diseases Active Surveillance Network* »). La même année, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) adopte une résolution afin de détecter les maladies réémergentes et d'identifier les maladies nouvelles¹¹⁰[238]

En Europe, les institutions nationales et internationales se dotent de programmes spécifiques sur ce thème. Les réseaux sur les maladies transmissibles sont restructurés en 2003, suite à l'épidémie de SRAS. Enfin, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, *European Centre for disease Prevention and Control (ECDC)* fut opérationnel fin 2005[138].

En France, une réflexion stratégique sur les maladies émergentes et la « grippe aviaire » a lieu au ministère français chargé de la recherche en 2005. On installe le 20 février 2006, le « *Comité de coordination de lutte contre les maladies émergentes et, en particulier, le chikungunya* ». Le ministère chargé de la santé propose que tout citoyen accède à l'information sur le **site interministériel traitant des menaces pandémiques grippales** (site proposant toute l'information et le plan pandémie, depuis 2004 (virus H5N1), rebaptisé en 2009 : **Info'pandémie grippale** (grippe A H1N1 en 2009), puis **Portail interministériel de prévention des risques majeurs** en 2011. La flexibilité et l'information en temps réel furent exemplaires pour cette nouvelle grippe.

Les critiques persistent cependant, et l'OMS fait une sorte d'autocritique au printemps 2010. Après une commission d'enquête au Parlement, le rapport préconise en juin 2010 différentes mesures pour le futur : implication immédiate des généralistes, vaccins unidoses[239]. L'OMS fut montrée du doigt et son auto-analyse, argumentée de données fiables, fut l'objet d'une énième vague de critiques en été 2010 dans les médias français.

Disciplines scientifiques

L'étude des émergences et réémergences rassemble les recherches en santé publique (épidémiologie, modélisation mathématique et environnementale, sociologie de la santé), en microbiologie (dont en phylogénie pour mieux connaître les ancêtres des souches retrouvées) et en écologie[31, 240].

Des recherches sur la dynamique des maladies infectieuses se font grâce aux modèles mathématiques toujours plus élaborés, en passant par la génétique et les satellites de surveillance, pour surveiller climat, points d'eau, oiseaux migrateurs (c'est la télé-épidémiologie, c'est-à-dire l'épidémiologie à distance)... Les deux espèces de virus HIV (1 et 2) menant au sida ont eu un

¹¹⁰ Résolution WHA48.7, 1995.

parcours spatial dans les années 1970 mieux connu : les résultats d'études géographiques couplées aux études génétiques virales déterminent un *paysage phylogénétique*.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur développent avec succès une puce à ADN (biopuce), permettant de détecter tout phénomène émergent[241].

Pour le SRAS, des modèles pronostiques issus des observations permettraient de faire face à sa réémergence. Les épidémies peuvent en effet toucher l'ensemble de la planète (pandémies, comme celle de la grippe A H1N1 PDM). Leur propagation au niveau mondial est déterminée essentiellement par les déplacements à grande échelle, que l'on tente de modéliser pour en prédire l'expansion[242].

Sciences humaines

Les experts réclament la collaboration de spécialistes en sciences humaines et sociales. En France, une nouvelle revue en ligne paraît en 2007 : *Pandémiques, Pandémies, Ethique et Société* (les comportements humains face à une menace épidémique seraient assez mal connus[2]).

En 2007, en France, on s'intéresse aux craintes et aux attitudes de la population ; la relative sérénité constatée à distance de toute crise réelle intéresse les recherches futures dans ce domaine[243]. Les désordres inhérents aux modifications sociales demandées par le niveau 6 du plan pandémie sont assez bien expliqués aux concitoyens français. Mais entre la connaissance, les attitudes et les comportements, les spécialistes font bien la différence. La fin de la pandémie de grippe H1N1 le 10 août 2010 ne fait plus de bruit dans les médias et suscite des moqueries quant au traitement politique de cette maladie infectieuse nouvelle.

Une grande étude sur l'acceptabilité sociale des vaccinations eut lieu durant plusieurs années en France, ouvrant de nouvelles perspectives quant aux stratégies de prévention des individus et aux attitudes à l'égard des vaccinations[244].

Une étude historique sur les troubles psychiatriques liés à la pandémie de grippe de 1918 aux Pays-Bas (grippe dite espagnole), ne révèle aucune crise sur le plan de la santé mentale à l'échelle de ce pays[245]... Récemment, on a montré que si les survivants du SRAS récupéraient correctement sur le plan respiratoire, ils gardent des symptômes sur le plan psychologique [246-247].

On assistait, selon des rumeurs, à un phénomène « psychosociologique » effarant dès l'épidémie de grippe A H1N1 : les « *Swine flu parties* » dans les pays anglo-saxons. Les plus jeunes profitaient de la relative bénignité du virus pour tenter d'être contaminés, et donc immunisés, au cas où le virus serait devenu plus virulent, lors de fêtes organisées par des personnes anti-vaccinations... L'effet recherché était celui du vaccin, mais avec les risques de contracter... une infection grave !v On ferait même des « Pox party » pour faire contracter les différentes maladies virales infantiles aux enfants. Rougeole, oreillons, rubéole, coqueluche. On démantèle même un trafic de sucettes « contaminées » en 2011¹¹¹.

4.1.2 Les réseaux de veille épidémiologique

Santé humaine

Les réseaux en matière de santé humaine sont nombreux. En France, l'Institut de veille sanitaire (**InVS**) est le cœur du dispositif de surveillance. Il repose sur un grand nombre de laboratoires ou d'hôpitaux qui, sous forme de réseaux, travaillent en coordination avec l'InVS, tels que les réseaux Sentinelles (et l'Inserm).

Après l'épidémie de chikungunya, la France a décidé de mettre en place un centre de recherches spécialisé dans les maladies tropicales basé dans l'océan Indien, le Centre de recherche et de veille de l'Océan Indien (**CRVOI**).

¹¹¹ Entendu sur France 5, émission « C'est à vous », le 22 novembre 2011.

Depuis 1984, les **GROG** (Groupes régionaux d'observation de la grippe) surveillent l'arrivée et la circulation des virus grippaux sur le territoire français.

Les membres du réseau Sentinelles et l'Institut de veille sanitaire (InVS) en France lancent en janvier 2012 le site, **grippenet.fr**, qui s'insère dans **influenza.net** européen (et **Epiwork**, projet européen de surveillance des épidémies). Les Internauts peuvent se connecter pour décrire leurs symptômes. Ce site vise à améliorer en temps et en données la surveillance de la grippe.

Dans les pays en développement, il s'agit donc de détecter suffisamment tôt les flambées de maladies, d'éviter les épidémies et/ou l'endémisation de certaines maladies.

Une surveillance mondiale s'impose, mais les écarts entre les systèmes nationaux de surveillance et les systèmes internationaux sont grands. On peut citer le **Système des trois réseaux** en Chine, efficace dans certaines provinces : le médecin « de village » déclare toute maladie infectieuse menaçante au Réseau de déclaration. Ce dernier demande au Réseau de services d'organiser une intervention clinique, et enfin le Réseau gouvernemental coordonne le tout au niveau administratif[248].

Santé animale

En matière de santé animale, les réseaux de vétérinaires (et notamment ceux de l'armée française), de laboratoires, sont aussi des interventions de terrain. L'Organisation mondiale de la santé animale (**OIE**, 167 pays membres) fournit également ses compétences dans la lutte menée à l'échelle internationale contre les zoonoses émergentes et réémergentes comme la peste aviaire, la rage et la détection d'épizooties.

La **FAO**, avec le concours de l'OMS et de l'OIE, a lancé un système mondial d'alerte rapide et d'intervention (**GLEWS**) qui suit les animaux et les maladies « transfrontières » émergentes ainsi qu'un projet de suivi par satellite des oiseaux sauvages migrateurs[249]. Les questions des normes nécessaires pour assurer la sécurité sanitaire du commerce international des produits d'origine aviaire, par exemple, sont de son ressort.

On peut citer aussi le réseau international **Infosan**[250], regroupant les autorités de sécurité sanitaire des aliments. Ce réseau est intervenu concernant l'ingestion de volailles dans la grippe aviaire, l'ingestion de porc dans la nouvelle grippe A H1N1 (et elle était encore appelée en avril 2009 : grippe porcine²²).

Réseaux spécifiques

Il existe des réseaux spécifiques, par exemple sur la grippe aviaire. Un nouveau réseau scientifique mondial fut créé en 2005 pour le soutien aux services vétérinaires dans la surveillance de l'influenza aviaire (**OFFLU**) ; il réunit des laboratoires de la FAO et de l'OIE. En 1995, un accord sanitaire et phytosanitaire leur permet de manipuler les souches, avant qu'elles ne soient transférées à l'OMS.

Le réseau **ENIVD** (*European Network for diagnosis of Imported Viral Diseases*) rassemble 44 laboratoires dans plus de vingt pays de l'Union européenne. Ces laboratoires sont chargés de surveiller la circulation des agents, notamment de maladies virales aiguës importées hautement contagieuses, depuis 1998[251-252].

Le réseau **Euvac** regroupe les principaux centres nationaux européens qui centralisent les données épidémiologiques pour les maladies transmissibles qui peuvent être prévenues par des vaccins.

Le risque biologique bioterroriste est un cas particulier, des plans lui sont dédiés (en France : **Boïto**).

Sur le territoire, un protocole national standardisé, des réseaux et des centres spécialisés permettent de surveiller et prévenir les infections nosocomiales (**BMR-Raisin**)[155].

Un exemple qui fonctionnerait très bien : la surveillance mondiale de la grippe (**Fluent**) ; elle a été mise en place en 1948 (aujourd'hui 110 laboratoires collaborateurs dans 82 pays occupés à surveiller continuellement les virus grippaux).

4.1.3 Sources d'information

4.1.3.1 Sources officielles

Issus du secteur public dans leur majorité, ces organismes comportent des lacunes géographiques et de population[253] :

- les **CDC** (*Centers for Disease Control and Prevention*), basés à Atlanta (Géorgie, États-Unis), au cœur de cette approche ;
- le CDC européen, appelé l'**ECDC**, opérationnel depuis fin 2005 ;
- les autres États et les centres universitaires d'excellence spécialisés dans les maladies transmissibles (réseau des **instituts Pasteur** français, par exemple) ;
- les centres collaborateurs de l'OMS (**CCOMS**) ; ils contribuent aux activités de surveillance mondiale parallèlement aux réseaux de notification d'autres organismes des Nations unies comme le **HCR**¹¹² et l'**Unicef**¹¹³ ;
- **WHONET**¹¹⁴, créé par l'OMS pour la surveillance des résistances aux antimicrobiens ;
- le réseau mondial des écoles de santé publique et le réseau de formation en épidémiologie et d'intervention en santé publique (**Tephinet**¹¹⁵) ;
- des réseaux militaires internationaux comme le *US Department of Defense Global Emerging Infections System (DoD-GEIS)*, réseau d'observatoires répartis dans le monde, s'appuyant sur des technologies d'analyse ultrarapides et donc de détections précoces ; au cours de l'épidémie de grippe aviaire à virus H5N1 de l'hiver et du printemps 2004, le DoD-GEIS, partenaire du réseau international de l'OMS, a fourni une assistance au Plan de préparation à la pandémie de grippe ;
- des **dispensaires** privés, des scientifiques et des praticiens de santé publique complètent le réseau des sources officielles d'information.

4.1.3.2 Sources dites « informelles » d'information

Web

Google, moteur de recherche sur l'Internet, a proposé de détecter les premières requêtes des internautes concernant les syndromes grippaux (quelle que soit la maladie). C'est Google Flu Trends (*évolution de la grippe*). Certains termes de recherche semblent réellement être de très bons indicateurs de la propagation de la grippe. Ainsi, Google envoie ses données aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC), centres nationaux de surveillance sanitaire et d'épidémiologie étatsuniens.

HealthMap de Google est un autre concept : cette cartographie mondiale d'alertes épidémiques a même une application i-phone ! Il s'agit de l'agrégation de diverses sources d'information : de la presse à l'OMS. C'est une base de données alimentée par les flux d'actualité. Il est aussi possible, en interactivité, de signaler une épidémie non signalée sur la carte mondiale.

Comme nous le notions, c'est très récemment que le moteur de recherche sur Internet **Google** permet d'observer en direct l'ampleur de toute nouvelle épidémie, voire de pandémie. **HealthMap** complète ce tableau.

¹¹² Le Haut Commissariat des Nations Unies pour les réfugiés (HCR).

¹¹³ United Nations Children's Fund.

¹¹⁴ Système d'information mondial sur les résistances aux antimicrobiens.

¹¹⁵ *Training Programs in Epidemiology and Public Health Interventions.*

Les sites **Influenza.net.eu** européen et **grippenet.fr** français naissent respectivement en 2003 et 2012. Ces sites demandent aux internautes de participer aux recueils de données cliniques.

Le réseau mondial d'information en santé publique (GPHIN¹¹⁶) est un système de veille électronique « de deuxième génération », c'est-à-dire du Web 2, mis au point et géré par Santé Canada. Des puissants moteurs de recherche balayent le Web à la recherche de notifications de cas et de syndromes de maladies transmissibles.

On peut citer aussi les sites nationaux comme **SentiWeb** ou le Réseau d'observation des maladies et des épidémies (**OpenRome**) en France. Ces sources sont parfois très réactives[254].

Forums

On peut citer les sites de discussions électroniques internationaux comme **ProMed** (sur l'apparition de cas de maladies transmissibles), **TravelMed** ou **Edisan** spécialisés en médecine des voyages (Travelmed de l'*International Society of Travel Medicine (ISTM)*), **PACNET** dans la région Pacifique.

Associations

Des associations humanitaires jouent un grand rôle (Croix-Rouge et Croissant-Rouge, Médecins sans frontières (MSF), Medical Emergency Relief International (Merlin)). Vétérinaires et agronomes sans frontières ainsi que des missions religieuses mènent aussi des campagnes d'information et de recueil de situations. On dispose, grâce à *The Global Health Cluster*, sous l'égide de l'OMS, des données collectées par une trentaine d'organisations humanitaires internationales. Sur l'île d'Haïti, siège d'un tremblement de terre catastrophique début 2010 (plus de 200 000 morts), ce mode de détection d'une épidémie naissante est primordial.

4.1.4 Veille microbiologique et entomologique

4.1.4.1 Veille microbiologique

Centre nationaux de référence en France

En France, les CNR ont été institués en 1972. Une cinquantaine de CNR et leurs laboratoires associés, hospitaliers et/ou de recherche, experts dans leur domaine, comme ceux des centres hospitaliers universitaires (CHU) et de l'Institut Pasteur, sont désignés pour quatre ans par le ministre chargé de la santé sur proposition de l'Institut veille sanitaire (InVS). Régulièrement, de nouveaux centres sont choisis par le ministère.

L'aspect juridique est basé sur le dernier « **Arrêté du 26 décembre 2011 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés** »¹¹⁷. La modification précédente datait de 2009 (et antérieurement de 2006 et 2002). On y trouve depuis 2002 : ceux qui étudient les virus *Influenzae* (grippe), les arbovirus de la région Antilles-Guyane (*dengue*, *chikungunya*), les agents transmissibles non conventionnels (maladies à prion), les fièvres hémorragiques virales[255]. Parmi les CNR nouveaux en 2009 : un CNR sur les papillomavirus humains, créé en janvier 2009 pour surveiller l'impact des nouvelles vaccinations recommandées chez les jeunes filles. En 2009, la liste désigne le laboratoire responsable du CNR Rougeole et ***Paramyxoviridae*** respiratoires (la rougeole est devenue maladie à déclaration obligatoire en 2005), et le laboratoire responsable du CNR ***Haemophilus influenzae*** (infections ORL, méningites, pneumonies). Ensuite, en 2011 : Arbovirus, Borrelia, Charbon, mais aussi : « Résistance aux antibiotiques » !

Ces laboratoires mettent au point des tests compliqués. Des exemples en médecine vétérinaire montrent combien le manque de spécificité de tests diagnostiques peut entraîner des alertes

¹¹⁶ Global Public Health Intelligence Network.

¹¹⁷ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025055544&dateTexte=&categorieLien=id>.

inutiles[32] (faux positifs). Une trop forte sensibilité pourrait nuire au diagnostic. Les progrès dans les méthodes de génotypage sont essentiels. Biodétecteurs et appareils portatifs se développent.

Singapour, Cité-État autonome situé en Asie, annonce en juillet 2011 un diagnostic de la dengue non invasif, par kit : un simple frottis buccal[256].

L'Institut Pasteur a, de plus, mis sur pied une Cellule d'intervention biologique d'urgence (**CIBU**) en cas d'épidémie, dans un contexte naturel ou de malveillance ; l'objectif est d'épauler les laboratoires spécialisés, en France (CNR) ou à l'étranger. Le CNR de l'Institut Pasteur fait partie du **Comité de lutte contre la grippe**, constitué au niveau national - et présidé par le responsable de la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur. Leur mission d'expertise des souches s'accompagne d'analyse épidémiologique (répartition géographique des souches, renseignements divers si la souche est hospitalière), d'alerte si des cas groupés sont constatés.

Il faut savoir que la grippe est une maladie qui tue de façon sûre quelques centaines de milliers de sujets chaque année dans le monde.

Les centres collaborateurs de l'OMS

Certains laboratoires sont choisis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour apporter leur expertise au sein d'un réseau international de laboratoires qui joue le rôle de référence et de conseil pour cette organisation : les centres collaborateurs de l'OMS (**CCOMS**). Le réseau des instituts Pasteur, situés en France et dans le monde, joue un grand rôle dans ce dispositif international. Ils participent à la *définition de cas* et aux prélèvements d'isolats cliniques.

4.1.4.2 Veille entomologique

La prévention des maladies infectieuses à transmission vectorielle repose sur différentes mesures sanitaires de lutte, mais surtout sur la vaccination, quand elle existe. L'exemple de la **fièvre jaune** illustre bien cette priorité. Mais la veille entomologique considère que les arthropodes sont des outils épidémiologiques. On surveille aussi les pathogènes émergents dans les tiques (acariens), par exemple.

L'organisation de la lutte contre les **arboviroses émergentes** passe par une surveillance accrue de la circulation des virus en zone tropicale, surveillance qui de nos jours serait insuffisante ; le réseau des **instituts Pasteur** et l'Institut de recherche pour le développement (**IRD**, ex-ORSTOM) sont précurseurs dans le monde. En effet, ils ont des laboratoires situés en zone tropicale depuis le début du XXe siècle.

Pour l'épidémie de chikungunya sur le territoire français insulaire, selon les experts, il existait « un déficit massif de connaissances dans les domaines de la biologie des vecteurs », en 2006[257].

4.2 Riposte et action

4.2.1 Droit international

Le droit international s'exerce sur un monde fragmenté en États souverains qui interagissent. Depuis la première conférence sanitaire internationale au XIXe siècle jusqu'aux actuels règlements sanitaires internationaux, le droit international se penche sur les maladies transmissibles. Devant la troisième pandémie de choléra, le gouvernement français prit l'initiative de réunir à Paris, en 1851, une conférence sanitaire internationale, première du genre, où douze pays se firent représenter. Certains décrets de l'époque sur « La police sanitaire » en découlent. Il y a donc aussi obligation du respect des Droits de l'homme, parce que la confidentialité et les libertés peuvent être éprouvées par des mesures autoritaires[258].

Les armes biologiques font aussi l'objet d'une convention mondiale depuis 1972.

Le **Codex alimentarius** est un programme commun entre l'OMS et la FAO : c'est un travail sur les agents pathogènes animaux. Les mesures sanitaires et phytosanitaires de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) et la Commission du *Codex Alimentarius* sont donc, elles aussi, étroitement liées à la santé.

4.2.2 Déclaration obligatoire

Aujourd'hui, la plupart des pays possèdent ce principal instrument. Seuls les pays développés complètent ce dispositif par une veille sanitaire organisée et active (suivi des tendances). Les déclarations obligatoires concernent aussi bien des maladies animales que des maladies humaines.

En France, la déclaration obligatoire, qui s'impose à tout professionnel de santé est faite selon une liste de 30 maladies[259]. Il y a notification de la fiche de déclaration et de recueil des données pour analyse, puis prises de décisions de santé publique (conseil). Seul le saturnisme (intoxication par le plomb) n'est pas une maladie infectieuse.

Ses rénovations récentes ont eu lieu en 2003 (réponse au risque biologique intentionnel, notification « anonymisée » - pour le VIH/sida)[260], puis en avril 2006 (le chikungunya et la dengue en font désormais partie, dans les départements où ces maladies ne sont pas encore surveillées).

La déclaration de la rougeole est obligatoire depuis 2005, la dengue depuis 2006.

Il faut garder à l'esprit que tous les systèmes ne font qu'estimer des incidences, et que d'autres données d'analyses faites a posteriori (sorties hospitalières, par exemple) peuvent conduire à réviser les chiffres à la hausse. Pour toutes les maladies, l'InVS coordonne des enquêtes qui permettent de suivre l'évolution de la prévalence de certaines infections (recherche en épidémiologie). En 2007, des auteurs allemands constataient que la prévalence de l'infection par le virus de la dengue chez les voyageurs pourrait être fautive, ou tout au moins gravement sous-estimée[261]. De plus, les notifications sont parfois faites plusieurs semaines après le début des symptômes, suivant la forme clinique que prend la maladie. Enfin, des vérifications microbiologiques ne sont pas systématiquement pratiquées dans tous les pays.

Par exemple, le constat d'une réémergence de la coqueluche en France a conduit les autorités sanitaires à modifier la politique vaccinale vis-à-vis de cette maladie. Pour avoir un ordre d'idée, l'incidence de cette maladie s'est multipliée par soixante-dix aux États-Unis. Seules des recommandations de vaccination chez les adolescents et les adultes pourraient renverser cette tendance.

La rougeole est très surveillée.

Les gripes ne sont pas des maladies à déclaration obligatoire : la maladie ne doit pas être trop fréquente pour être notifiée, et la grippe est surveillée spécifiquement par des réseaux.

4.2.3 Le Règlement sanitaire international

Le Règlement sanitaire international (RSI) est un instrument juridique, un cadre légal qui fait obligation aux États membres de l'OMS (193 membres) de déclarer les maladies revêtant une importance internationale. Face aux menaces épidémiques, l'OMS a élaboré en 2005 un nouveau Règlement sanitaire international[262]. Il est entré peu à peu en vigueur à partir de 2007, avec 2012 comme année butoir. Le RSI datait de 1969 et ne faisait mention que de trois maladies à déclaration obligatoire (le choléra, la peste et la fièvre jaune)[2]. Il ne couvrait plus les risques multiples et variés pour la santé publique[67, 263, 264, OMS, 2007 #314].

Désormais, le nouveau RSI prend en compte les maladies existantes, émergentes ou réémergentes, ainsi que les situations d'urgence associées à la salubrité alimentaire ou aux zoonoses[238]. Ce nouveau dispositif, avec notification électronique, facilite une mise en alerte rapide et une réponse

internationale appropriée en attendant les vérifications en laboratoire. Tout pays doit déclarer une urgence de santé publique pouvant concerner d'autres nations. Ces urgences de santé publique de portée internationale (**USPPI**) ou Public Health Event of International Concern (PHEIC) signalent à l'OMS qu'un pays est en difficulté pour détecter ou notifier une USPPI. La grippe émergente H1N1 fut signalée ainsi dans le monde, suivant le règlement. Il existe plusieurs listes. Un seul cas de variole, de SRAS, de poliomyélite à virus sauvage¹¹⁸, d'une nouvelle grippe doit être notifié immédiatement à l'OMS. Une deuxième liste de maladies existe, pour lesquelles un algorithme décisionnel modère l'alerte obligatoire.

Devant un cas de peste pulmonaire, de choléra, de fièvre hémorragique virale (Ebola, Lassa, Marburg), d'encéphalite à virus *West Nile*, de fièvre jaune, de dengue hémorragique ou de méningite à méningocoque, la situation est évaluée en analysant le risque pour la santé internationale.

Suite à la pandémie de grippe A H1N1, en avril 2010, durant trois jours, s'est tenue la première réunion du Comité d'examen du Règlement sanitaire international. Selon Margaret Chan, directrice générale de l'OMS, il était utile « d'évaluer dans quelle mesure un instrument international comme le RSI se révèle performant lorsqu'il doit subir l'épreuve extrême d'une pathologie infectieuse généralisée et étroitement suivie ».

Dans la cadre de la mise en œuvre du RSI en France, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a remis un document synthétique à la direction générale de la santé en novembre 2010, après avis du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation (CMVI) concernant : « les maladies transmissibles et leurs agents dont les zoonoses et les maladies vectorielles » (ainsi que la « contamination de produits importés d'origine naturelle ou anthropique »)[265].

4.2.4 Alerte et action : réseau mondial

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) organise l'alerte et l'action au niveau mondial (*Global Alert and Response* (GAR)). Elle coordonne un réseau mondial d'alerte et d'action (anciennement *Global Outbreak Alert and Response Network* (GOARN)), qui s'appuie sur environ 120 institutions (dont l'Institut Pasteur, l'InVS et le Pharo en France) [145]. L'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (**IMTSSA**) (avec l'Ecole du Pharo) est un institut militaire, unique en Europe pour sa spécialisation dans le domaine de la médecine tropicale.

Des réseaux supplémentaires ont été spécialement conçus pour repérer des événements inhabituels, qu'ils soient naturels, accidentels ou délibérés (armes biologiques, bioterrorisme).

Il existe un dispositif d'alerte et d'action en cas d'épidémie et de pandémie pour : le charbon, la grippe aviaire, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, la dengue/dengue hémorragique, la fièvre à virus Ebola, les hépatites virales, la grippe saisonnière et la grippe A H1N1 pdm en 2009-2010, la fièvre de Lassa, la maladie de Marburg, les méningococcies, l'infection à virus Nipah, la peste, la fièvre de la vallée du Rift, le SRAS, la variole, la tularémie, la fièvre jaune.

Dès qu'une flambée de cas de maladie transmissible est confirmée, des informations pertinentes sont diffusées sur le Web et peuvent être consultées par le grand public (*Disease Outbreak News*). Une équipe de l'OMS arrive sur les lieux dans les 24 heures qui suivent la confirmation de la flambée pour procéder à une première évaluation, prendre des mesures de lutte immédiates et préparer au besoin une intervention internationale plus vaste. On parle alors de cas notifiés par l'OMS.

¹¹⁸ Des cas de poliomyélite à virus sauvage surviennent encore périodiquement dans certains pays alors surveillés de près (2011 : Congo, et Chine, où elle n'était pas réapparu depuis 1994).

4.3 Perspectives

4.3.1 Renforcement des moyens et de la préparation

Dans l'idéal, maintenir et développer la surveillance et les acteurs de terrain, les équipements et les laboratoires est une condition. Cinquante-sept pays, situés pour la plupart en Afrique et en Asie, sont confrontés à de graves pénuries en personnels de santé. Selon les estimations de l'OMS en 2006, il faudrait au moins 4 250 000 personnes pour satisfaire véritablement les besoins de santé. C'est l'Afrique subsaharienne qui connaît les plus grandes difficultés [266]. Mais les pays développés ne sont pas exempts d'une remise en question de leur politique de ressources humaines dans le domaine de la santé. Par exemple, au Canada, lors de l'épidémie de SRAS qui a particulièrement touché ce pays par des morts, une insuffisance d'infirmiers a été constatée.

Selon l'OMS, l'association avec le secteur privé, ainsi qu'avec d'autres sources d'information, tels que les laboratoires militaires et les laboratoires de recherche pourrait être renforcée. En France, les vétérinaires de l'armée préconisent de travailler en amont des épidémies au profit de la santé publique. Il serait alors possible de créer une cellule de détection des infections animales, qui collaborerait au sein d'un pôle de recherche tel que « l'Infectiopôle sud » de Marseille (voir 4.3.2. La recherche), et qui réunirait des médecins hospitaliers, des vétérinaires et des laboratoires de microbiologie performants [267].

Un rapport remis en juin 2007 par le professeur François Kourilsky préconise de créer un partenariat public/privé de très haut niveau, interdisciplinaire[268]. L'OMS insiste sur la sécurité sanitaire mondiale pour le XXI^e siècle[264].

Un consortium international nommé Initiative globale pour le partage de l'information sur la grippe aviaire (GISAID), fonctionnant sur le modèle des groupements de recherche en génétique humaine a été créé pour pallier le manque de collaboration scientifique. La plate-forme d'échange de données est accessible en ligne depuis le 15 mai 2008. Elle permet l'accès libre et gratuit à la base de données EpiFlu (séquences génétiques des virus, données virologiques, épidémiologiques et cliniques). En France, en 2007, l'Eprus, « Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires » a été créé pour riposter à toute crise. Il gère l'organisation et les stocks de matériels et de médicaments (masques, antiviraux). Le plan pandémie a été effectif en 2009-2010 (nouvelle grippe).

La restauration d'un enseignement sur les zoonoses et le bioterrorisme dans les cursus médicaux est un des souhaits de l'OMS, comme le renforcement de la recherche, sur les maladies transmissibles. Les thèmes émergents : l'interaction hôte-agent, l'immunité de l'hôte, les vaccins, les nouvelles thérapies, les nouvelles techniques de diagnostic.

4.3.2 Recherche scientifique

La recherche de nouveaux traitements et de nouveaux vaccins doit être continue, sans être effectuée dans l'empressement et la crainte si la maladie est cause d'une mortalité élevée[24]. Les antiviraux sont moins développés que les antibactériens. On recherche ceux qui pourraient être efficaces dans le SRAS.

En mars 2011, c'est contre les virus **Nipah** et **Hendra**, les deux Hénipavirus pouvant provoquer une encéphalite fatale (inflammation du cerveau) chez l'homme (analogie avec la rage) que les études sont innovantes : les auteurs des publications de « biologie synthétique » expliquent : « Les protocellules peuvent être considérées comme des cellules appâts car elles sont utilisées pour capturer les virus[269] ».

Pour le chikungunya, des avancées avaient été attendues sur les plans thérapeutique et préventif depuis 2007.

Plusieurs recherches ont été conduites conjointement : Curachik et Prévenchik, dès 2007. Le professeur Antoine Flahault, spécialiste français de la dengue et du Chikungunya, a organisé des missions en Guyane et à La Réunion sur ces thèmes. On note qu'il n'existe aucun vaccin commercialisé contre ces maladies, ni aucun traitement antiviral spécifique.

En 2009, *Top Institute Pharma* (TI Pharma), entreprise néerlandaise, déclare avoir le projet de développer un vaccin contre le chikungunya, menace européenne... Des équipes françaises prouvent la possibilité d'utilisation d'immunoglobulines humaines à partir de plasma filtré de personnes malades en automne 2009 ; un modèle animal murin permet ces recherches : le sérum de patients infectés fournit des anticorps utilisables pour les cas graves[270].

Aux États-Unis, on teste l'immunogénicité de l'injection de protéines de surface de cet alphavirus. Cette étude, selon les chercheurs, est prometteuse pour des vaccins contre les encéphalites virales, la fièvre d'O'nyong-nyong, l'arbovirose à virus Ross River, toutes à *Alphavirus*. On publie des résultats probants en mars 2010, pour le chikungunya chez des animaux[271].

L'Institut des maladies émergentes et thérapies innovante (Imeti) du Commissariat à l'énergie atomique (CEA) a été en première ligne pour décrypter certains mécanismes du *Chikungunya* et des traitements futurs pourraient voir le jour[68].

La recherche d'un traitement efficace et sans risque contre la **maladie du sommeil** est peu développée ; l'introduction de mouches stériles est une des voies alternatives qui fut choisie pour une île de la Tanzanie (Zanzibar), où l'éradication de ces vecteurs est aujourd'hui constatée[272].

Développer un antimicrobien est un processus long, difficile, coûteux et concurrentiel (quelque 500 millions d'euros pour une molécule)[273]. L'arrivée du sida a stimulé les recherches d'antiviraux. Des médicaments issus des biotechnologies, telles que les molécules antisens, destinées à réguler artificiellement des gènes viraux, sont en développement constant. Les efforts se concentrent sur les virus à ARN. Ils sont responsables, entre autres, des maladies endémiques comme la grippe ou les gastroentérites, de la rage, de la dengue, de la rougeole, des oreillons et des hépatites.

On peut citer à ce sujet le projet européen Vizier (Viral Enzymes Involved in Replication), issu du 6e Programme-Cadre de recherche et développement technologique (PCRDT). La compréhension de la nature des sécrétions de peptides antimicrobiens chez des insectes serait une piste de recherche pour parer les résistances aux antibactériens chez l'homme[274].

La connaissance des remèdes traditionnels est aussi une voie de recherche, c'est l'ethnopharmacologie. On isole en France une molécule antipaludique contenue dans une plante consommée en infusion par les Guyanais autochtones contre le paludisme, *Quassia amara L.* (Simaroubaceae), la simalikalactone D, qui est cependant très cytotoxique.

La mise en place d'un CTRS/RTRS (Centre et réseau thématique de recherche et de soins), nommé « Infectiopôle Sud » à Marseille, intégrant toutes les spécialités du domaine des maladies infectieuses, dont les maladies tropicales et émergentes fut porté par le professeur Didier Raoult. Il a débuté en 2007[275].

En juin 2006, l'Agence française de développement (AFD), établissement public, et l'Institut Pasteur, fondation privée, ont signé une convention de subvention visant à renforcer les laboratoires du réseau international des instituts Pasteur d'Asie du Sud-Est dans leur lutte contre les virus émergents.

Enfin, concernant un nouveau type de **grippe** issu du virus aviaire H5N1, après les vaccins prototypes, les essais cliniques s'accroissent en 2007-2008 pour aboutir à la fabrication d'un vaccin pré-pandémique, puis pandémique[119]. Mais parce qu'une nouvelle pandémie est due à un virus

H1N1 d'un nouveau type, trois vaccins obtiennent tout d'abord l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2009, fabriqués à partir des vaccins prototypes indiqués précédemment. Pourtant, l'OMS fut l'objet d'allégations de conflits d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique. L'institution réagit en ces termes le 22 janvier 2010 : « Dire qu'il s'agit d'une fausse pandémie n'est pas juste et c'est irresponsable¹²⁰ ». L'étude bénéfico-risque est prise au niveau européen. Mais l'AMM peut être nationale. Une recombinaison entre les virus A H3N2 (grippe commune) et H1N1 (le nouveau type) a été signalé au Canada en 2009 et au Cambodge en 2011 (sans suites...);

Une étude espagnole de grande ampleur (plus de 150 000 sujets) paraît en février 2011. L'efficacité de ce vaccin 2010-2011 fut modérée (comme chaque année). Pour prévenir la grippe au niveau individuel, la vaccination annuelle des sujets à haut risque - malades chroniques, femmes enceintes, obèses - est recommandée, si elle est couplée aux gestes d'hygiène et aux mesures d'éviction de base[276].

Mais les recherches portent surtout sur des vaccins grippaux dits « universels », qui ne cibleraient pas les protéines de surface mais des composants internes. Enfin, chaque année, la mise au point annuelle du vaccin contre la grippe est le fruit d'une collaboration réussie entre les secteurs public et privé. Des plans font face chaque année à la pandémie suivante de grippe.

Des controverses existent encore quant au prix d'un nouveau vaccin. Une commission d'enquête du Sénat en France dresse un bilan particulièrement exhaustif sur ce point dans son rapport paru en juillet 2010[277].

L'Institut Pasteur crée un nouveau centre de recherche sur les maladies émergentes en 2008 : « C'est seulement grâce à l'intégration des approches expérimentales et des approches dites *in silico* – modélisation, bioinformatique et calcul scientifique – que pourront être analysées les quantités considérables de données produites » déclare la direction générale de l'Institut Pasteur en septembre 2008, dans un communiqué de presse[278].

Un vaccin contre les *Rotavirus*, principaux agents viraux des gastroentérites, principale cause de mortalité infantile, se devait d'être efficace contre de nombreuses souches (sérotypes), notamment celles qui prédominent dans les pays en développement, d'où sa fabrication récente. Les vaccins ont obtenu une AMM en 2006, la vaccination des nourrissons en France n'est toujours pas universelle en 2009 (attente d'analyse des bienfaits). Ce vaccin n'est donc toujours pas remboursé.

Les recherches concernant la « vaccinologie reverse » représenteraient l'avenir. C'est par la bioinformatique que l'on décrypte les souches pathogènes. Contre le méningocoque B, la vaccination de masse expérimentale eut lieu en Afrique de l'Ouest, sur le trajet de la redoutée ceinture africaine de la méningite, en 2008-2009. Le résultat : on attend l'aboutissement de ces innovations et l'AMM pour le vaccin suisse Bexsero®.

Nous devons faire de cette décennie la décennie des vaccins, a déclaré un célèbre donateur au Forum économique de Davos en janvier 2010¹²¹.

4.3.3 Communication

Le cas de la grippe

L'ONU dénonce au printemps 2008 le peu d'intérêt des médias dans le monde pour le risque d'une nouvelle pandémie de grippe. Pourtant, quand la pandémie de grippe A H1N1 survient en avril 2009, elle fait l'objet de toutes les émissions spéciales, au sein du service télévisuel public comme privé. L'absence de panique fut due à la relative rareté des morts en France en été/automne 2009. On a déploré des décès, notamment au Royaume-Uni et en Espagne durant l'été 2009. Pour ce qui concerne l'Europe, la volonté de communiquer d'une même voix fut proclamée par les représentants,

¹²⁰ Voir le site de l'OMS : http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_pandemic_20100122/fr/index.html

¹²¹ La fondation de Bill Gates, président de Microsoft, et de sa femme Melinda, a promis de verser 10 milliards de dollars dès 2010.

ministres de la santé des 27 pays de l'Union, réunis en conseil extraordinaire pour faire face à la grippe, fin juillet 2009.

Un article historique rappelle combien le contexte de la pandémie de grippe 1918 était bien différent d'aujourd'hui : populations fragilisées, soins efficaces inexistantes, pneumonies de surinfection bien avant l'ère des antibiotiques[279], malnutrition, et inexistence de certaines vaccinations. D'ailleurs, on ne connaissait pas le virus de la grippe, « identifié » en 1933, et « vu » bien plus tard.

La non mobilisation des populations vis-à-vis de la vaccination contre la grippe a surpris l'OMS et les gouvernements en 2009/2010, d'où les stocks importants fin janvier 2010 partout dans le monde. Les médecins eurent le devoir déontologique de se faire vacciner contre la grippe A H1N1 pdm. Extrait du code de déontologie médicale : *Le médecin doit apporter son concours à l'action entreprise par les autorités compétentes en vue de la protection de la santé et de l'éducation sanitaire.*

En 2010, l'Académie de médecine analyse le manque d'adhésion de la population française face à la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1v). Elle encourage a posteriori à une concertation idéale entre tous les acteurs, et demande de mieux associer les médecins libéraux. Les experts sont unanimes sur ce dernier point en juin 2010.

Et, comme conclut le Dr Gilles Haroche, sur le site Internet JIM.fr¹²², le 12 février 2010 : (...) *Il ne faut pas que lors de la prochaine alerte sanitaire qui ne manquera pas de survenir, les professionnels de santé et les populations désabusés se comportent comme dans la fable en se demandant si l'on ne crie pas (encore) au loup.*

Le thème de l'émergence est largement sujet à interprétation. Seule l'expertise de haut niveau, clinique et microbiologique, permet de caractériser ce qui distingue un épisode transitoire d'infections d'une vraie maladie émergente. La communication se fait par l'intermédiaire des médias. Elle peut contribuer à rassurer le public, en temps réel[264, 280]. Maîtriser rapidement sans bouleverser les sociétés est la ligne directrice de l'OMS qui a retenu les thèmes suivants en 2006[280-281].

- Confiance
- Annonce précoce
- Transparence
- Connaissance du public
- Intégration à la planification en santé publique

Et pourtant, en juin 2010, seule l'annonce précoce semble avoir été une promesse tenue. Le rapport parlementaire de juin 2010 en France critique l'OMS sur le plan de sa transparence[239]. Sont remis en cause la compréhension de ses décisions. La confiance du public fut mauvaise. Les définitions amenant aux plans furent critiquées : une pandémie devrait aujourd'hui, selon les observateurs, prendre en compte la gravité en temps réel des maladies. Ce qui est fait en partie par l'OMS, bien sûr ! « L'OMS considère la gravité comme un élément important d'une pandémie et comme un facteur essentiel lorsqu'il faut décider des mesures à prendre. Toutefois, l'OMS n'a pas exigé qu'un niveau déterminé de gravité figure parmi les critères de déclaration d'une pandémie. »[282]

L'Assemblée européenne entame une analyse fin juin 2010 dans le même sens.

4.3.4 Solidarité

La mobilisation politique internationale s'est constituée face au concept mondial de maladie émergente. Les maladies infectieuses furent l'un des thèmes de la réunion du G8 (les sept pays industrialisés et la Russie) en juillet 2006 à Saint-Petersbourg. Le rapport de l'OMS sur la santé

¹²² <http://www.jim.fr>

dans le monde 2007, intitulé « Un avenir plus sûr » s'attache à expliciter comment la maîtrise des événements à la source, *avant qu'ils ne constituent une menace de portée internationale* exige une solidarité mondiale nouvelle au XXI^e siècle[264].

Répondre aux questions posées par des maladies réémergentes transmissibles curables a démontré combien les écarts actuels sur le plan santé dans le monde sont considérables. Par exemple, le **Fonds mondial de solidarité thérapeutique international pour le sida, le paludisme la tuberculose** est efficient. Un accord cadre avec l'OMS permet des coopérations sur le plan de l'accès aux médicaments. Cela demande la contribution des pays les plus riches. Devant les erreurs constatées dans la gestion du projet, ce fonds avait été interrompu dans certains pays d'Afrique (Ouganda, par exemple). La France, qui finance 10 % de ce fonds, a alors envisagé de diminuer son aide en 2008. L'arrivée de Carla Bruni-Sarkozy, femme du président de la République française, comme ambassadrice mondiale pour la protection des mères et des enfants contre le VIH/sida a relancé l'intérêt pour cette cause.

Au Cameroun, en 2009, une recrudescence de la fièvre jaune oblige les autorités à établir une campagne de vaccination de masse. Pour cela, comme dans les pays voisins, grâce au GAVI (*Global Alliance for Vaccines and Immunisation*), son financement est assuré. Dans le cas où cette solidarité n'existerait pas, l'OMS a calculé que cette maladie pourrait faire entre 1,5 et 2,7 millions de morts jusqu'en 2050...

En France, on a commandé près de 100 millions de doses de vaccin (en comptant les réserves) contre la nouvelle pandémie de grippe A H1N1 en 2009. La Société française de santé publique (SFSP) publie un communiqué de presse le 2 octobre 2009 intitulé : *Grippe A (H1N1) 2009 : la SFSP pour une **mobilisation solidaire** et une **communication éducative***. La vaccination prévue a été collective. Les vaccins étant multidoses, l'immunisation fut d'abord faite dans des centres de vaccination. La population, parfois inquiète, devait adhérer à la stratégie mise en place car la perspective de santé publique, c'est instruire et mobiliser, selon la SFSP. Se posait aussi la question des personnes prioritaires.

Tous les États n'ont pas eu la même stratégie. Soignants, femmes enceintes et malades chroniques sont vaccinés en première intention en France ; on note que, outre les malades chroniques identifiés, les femmes enceintes et les obèses morbides sont parmi les plus vulnérables face aux complications de la nouvelle grippe A H1N1. On cite très justement l'entourage des nourrissons et des personnes malades. La solidarité, c'est à l'échelle d'une famille, par exemple, quand l'un des membres, fragile, est protégé par ses proches vaccinés ; c'est aussi à l'échelle du monde entier, pour aider les pays les plus pauvres à acquérir des biens et services de santé.

Les dirigeants du monde décident, en marge d'un sommet sur les **Objectifs du millénaire pour le développement de 2015** (assemblée générale de l'ONU créée en 2000) ont la volonté de sauver plus de quatre millions de vies humaines par une lutte accrue contre le paludisme, d'ici à 2015 (avec des fonds publics et privés). En novembre 2009, les statistiques sanitaires sont encourageantes : par exemple, 27 pays sur les 193 étudiés enregistrent une baisse de 50% de décès dus au paludisme[106]. Cependant, 2015 est une limite proche. Ainsi, l'idée d'Unitaid (lutte contre le sida), en collaboration avec des fondations privées, est d'instaurer le microdon sur tous les billets d'avion dans le monde, en un seul clic (2 euros, 2 dollars) : c'est la campagne *Massivegood*.

L'Académie des sciences publie en 2006 un rapport qui insiste sur la tendance interdisciplinaire de la lutte contre les maladies infectieuses émergentes. Elle réaffirme l'échelle planétaire et l'absence de frontières dans ce domaine[283].

Chaque crise a un coût. La plus-value socio-économique de l'amélioration de la santé des populations est cruciale, de même que les politiques à long terme. La responsabilité environnementale partagée est partie intégrante du « développement durable » dont on parle tant.

Charles Nicolle écrivait en 1930, à propos du combat contre les maladies infectieuses : « *Quels résultats féconds quand les efforts des peuples s'unissent*[284] ».

Conclusion

Y a-t-il plus d'émergences maintenant qu'avant ? Elles sont mieux reconnues, et les actions des hommes sur la nature comme les progrès techniques créent vraisemblablement des conditions propices à l'apparition de nouveaux agents, le plus souvent des virus. La majorité des problèmes émergents concernent donc des maladies infectieuses, avec une composante zoonotique ou iatrogène. Le corollaire à cette constatation est la naissance d'hypothèses infectieuses concernant les maladies chroniques « nouvelles ».

L'intégration de données environnementales ou animales à l'étude de la santé de l'homme est nécessaire à la compréhension de la transmission des infections. Elles seraient normales au sein d'un écosystème sain. L'homme explore depuis peu ce qu'on nomme la « virosphère ». L'étude de l'évolution des microorganismes viraux ou bactériens par la génétique est un sujet de recherche majeur. Le développement de nouveaux agents antimicrobiens à l'ère des maladies émergentes, réémergentes et des résistances accrues aux traitements est un défi.

L'Asie est le continent le plus souvent cité : accroissement de la population ou surpopulation, climat, élevage, modification des écosystèmes. La grippe A H1N1 pandémique de 2009-2010 aurait pris naissance en Amérique latine, zone également surveillée pour son environnement propice à l'émergence.

Les recherches pointent les inégalités en matière de santé, dans le monde et au sein même des métropoles occidentales. Les taux de létalité liés aux maladies négligées, parfois réémergentes, sont considérables dans certains pays tropicaux.

L'accélération de la prise de conscience que les questions de santé publique doivent désormais être appréhendées au niveau mondial a stimulé les stratégies de riposte. La rapide mobilisation face au SRAS en 2003, ou récemment face à la nouvelle grippe de 2009 a montré que des instances du monde entier pouvaient collaborer face à une nouvelle menace, de l'information à l'analyse génétique virale rapide. Aujourd'hui, les biopuces permettent d'identifier tout phénomène infectieux émergent en moins de 24 h ! Ce fut le cas pour la grippe A H1N1 pandémique.

Les systèmes de surveillance primaire, c'est-à-dire sur le terrain, sont améliorés par des détections plus précoces et une communication en constante amélioration. Des informations globales sur l'environnement, y compris l'eau, les insectes vecteurs et les réservoirs animaux sont attendues grâce aux collaborations entre disciplines.

Pour le futur, l'OMS souhaite une augmentation des capacités en personnels et en laboratoires chargés de la surveillance, cette dernière étant étroitement dépendante de la possibilité économique de chaque pays à construire un système sanitaire efficace. La Banque mondiale, point d'accès financier pour les pays en développement, et l'OMS se sont alliés pour une meilleure utilisation des investissements et des résultats sanitaires probants.

Enfin, le chevauchement de déclarations rapides reprises par l'Internet laisse parfois le citoyen perplexe. On fustige encore les politiques concernant l'épisode de grippe A H1N1 pandémique de 2009 en France.

En santé publique, aucune commission, aucun rapport ne règlera un manque de confiance des populations vis-à-vis des décideurs.

Les effets de la communication, comme les infections, semblent difficilement prévisibles. La santé demeure une priorité des politiques et des philanthropes dans le monde.

Annexes

Annexe 1 : Quelques définitions issues d'organismes scientifiques

Institute of Medicine, (États-Unis) ¹²³

IOM Review propose la définition suivante pour les *maladies infectieuses émergentes* : des infections qui sont nouvellement apparues dans la population, cliniquement distinctes, ou ont existé, mais dont l'incidence augmente rapidement dans un territoire géographique donné ou dans une population donnée[285].

Centers for Disease Control et Prévention (CDC), (États-Unis)

Sur le site de la revue *Emerging Infectious Diseases*, on trouve : Des maladies dont l'incidence a augmenté au cours des deux dernières décennies ou qui risque d'augmenter dans un avenir proche.

Haut Conseil de la santé publique 2011 France

« Il a été retenu une définition de l'émergence adoptée par la Cellule permanente des maladies infectieuses émergentes (CP-MIE) (ministère de la Recherche, 2006) : une maladie infectieuse émergente est un phénomène infectieux – ou présumé infectieux – inattendu (en référence à ses propriétés intrinsèques ou aux connaissances de sa biologie), touchant l'homme, l'animal ou les deux. »

Institut national de la recherche agronomique (INRA), (France)

« Une maladie émergente est une maladie dont le taux d'incidence a significativement augmenté dans les vingt dernières années (exemples : sida chez l'Homme, ESB chez l'animal), ou risque d'augmenter dans un avenir proche (selon les CDC américains).

Organisation mondiale de la santé (OMS) (d'après Lederberg)

Les expressions maladies émergentes et maladies infectieuses émergentes sont utilisées indifféremment pour désigner les infections qui apparaissent pour la première fois dans une population ou ont existé mais augmentent (rapidement) en incidence ou gagnent en expansion géographique. Ainsi, elles comprennent les maladies dites nouvelles, les maladie réémergentes ou résurgentes connues et les maladies connues potentiellement épidémiques[262]. »

Nota bene : pour ce dossier, nous avons opté pour la définition des vétérinaires Bernard Toma et Etienne Thiry, voir page 3 : **Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative, dans une population donnée, d'une région donnée, par rapport à la situation habituelle de cette maladie.**

Maladie **infectieuse** émergente :

Cellule permanente des maladies infectieuses émergentes (**CP-MIE**) (ministère de la Recherche, 2006) :

« Une maladie infectieuse émergente est un phénomène infectieux – ou présumé infectieux – inattendu (en référence à ses propriétés intrinsèques ou aux 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 maladie infectieuse connue, dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques (cliniques, évolutives...) se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné.

Elle peut résulter d'une modification qualitative ou quantitative des caractéristiques de l'agent infectieux, de la population touchée ou de son environnement.[6] »

Annexe 2 : Infections et repères historiques

Préhistoire et antiquité

Il y a des millions d'années, certains primates ont certainement contaminé les premiers *Homo*. Plus tard, dans les premières cités, la transmission interhumaine des virus a pu s'effectuer. Les grands empires, égyptien, grec, romain ou arabe ont été victimes d'épidémies reconnues des historiens. Le concept de *maladie contagieuse* daterait de l'Antiquité. Le concept d'épidémie est largement décrit dans les textes anciens. L'idée d'agents contagieux invisibles serait parfois évoquée. Au II^e siècle av. J.-C : Marcus Terentius Varro y ferait allusion, ainsi que des écrivains grecs, arabes et romains[286].

Moyen Age

On retrouve parfois le nom de Roger Bacon dans l'histoire des maladies infectieuses. Ce moine anglais du XIII^e siècle est célèbre pour avoir préconisé la science expérimentale. Dans un ouvrage intitulé « *De l'admirable pouvoir et puissance de l'art & de la nature* » [traduction en français par Jacques Girard de Tournus, 1557][287], on peut lire ceci : « *Certes nous savons que l'homme de mauvaise complexion, et ayant maladie contagieuse comme lèpre [...] qu'il contamine et infecte les autres* »[288]. Le Moyen Age est toutefois une période où ces malades sont impurs. Selon les historiens de la langue, le terme de contagion employé à cette époque est à conceptualiser avec précaution.

- 1492 : la découverte du Nouveau Monde a provoqué la destruction de civilisations amérindiennes précolombiennes. Le transfert rapide de virus à travers l'Atlantique, avec l'émergence de la fièvre jaune et la diffusion planétaire de la variole et de la rougeole est historiquement constaté. Les européens s'inquiètent de la syphilis et du typhus. La théorie selon laquelle la syphilis serait originaire du Nouveau Monde, amenée en Europe par les Espagnols à la fin du XV^e siècle n'est qu'une hypothèse, mais on constate à cette époque une épidémie de très grande ampleur.

Renaissance

- 1530 et 1546 : Girolamo Frascatoro étudie la Syphilis[286] et imagine que des semences sont transmises sexuellement. Il

publie un ouvrage sur les maladies contagieuses : « *De Contagio et contagiosis morbis* ».

- 1683 : Antonie van Leeuwenhoek décrit divers microorganismes qu'il a observés grâce au microscope de son invention. Ses travaux sont contestés.

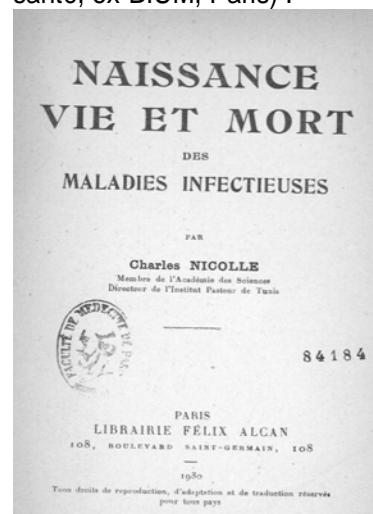
XVIII^e siècle

- 1768 : Lazzaro Spallanzani découvre qu'il n'y a pas de génération spontanée : les microbes « viennent » et peuvent être tués par ébullition.
- 1796-1798 : Edward Jenner utilise la vaccine contre la variole (la variolisation étant utilisée depuis des millénaires).

XIX^e siècle

- 1807 : Isaac Benedict Prevost découvre le microorganisme à l'origine d'une phytopathologie du blé (la carie du blé). D'autres recherches en phytopathologie amènent logiquement la théorie des germes, qui naîtra plus tard avec Pasteur[289].
- 1854 : au Venezuela, un médecin franco-vénézuélien, Louis Daniel Beauperthuy (1807-1871) avait attribué au moustique le rôle d'agent transmetteur de la fièvre jaune et recommandé l'utilisation de moustiquaires, la nuit.
- 1857 : Louis Pasteur publie *Mémoire sur la fermentation appelée lactique*, publication considérée comme fondatrice de la science dénommée aujourd'hui microbiologie (anciennement nommée microbie).
- 1859 : Louis Pasteur évoque le « Cercle indéfini de la vie et de la mort » : « C'est à des causes de cette nature que les maladies virulentes doivent leur existence ». En 1881, à propos de la virulence (le pouvoir pathogène) qu'il arrive à modifier expérimentalement « Et voilà que la virulence nous apparaît sous un jour nouveau qui ne laisse pas d'être inquiétant pour l'humanité à moins que la nature, dans son évolution, à travers les siècles passés, ait déjà rencontré toutes les occasions de production des maladies virulentes ou contagieuses, ce qui est fort invraisemblable »[224, 290].

- 1867 : Joseph Lister prévient les infections chirurgicales par la désinfection.
- 1870 : Louis Pasteur identifie la maladie des vers à soie.
- 1873-1875 : Harmauer Hansen découvre le bacille de la lèpre, bactérie qui portera le nom de ce Norvégien : « Bacille de Hansen ».
- 1878 : Louis Pasteur publie « La théorie des germes » (fin de la « génération spontanée » dans les mentalités et principes de l'asepsie).
- 1880 : Louis Pasteur invente le premier vaccin contre le « choléra des poules ».
- 1881 : L'équipe de Louis Pasteur entreprend une vaccination de moutons contre le Charbon (maladie bactérienne grave qui a fait l'actualité au début des années 2001, par crainte de bioterrorisme (appelée anthrax en anglais).
- 1882 : Robert Koch isole le bacille de la tuberculose Mycobactérium tuberculosis.
- 1883 : Robert Koch isole la bactérie du choléra Vibrio cholerae. On note que Robert Koch (prix Nobel 1905) a donc isolé deux bactéries à l'origine de nombreuses épidémies, toujours d'actualité.
- 1885 : Louis Pasteur, réussit (on dit « invente ») la première vaccination antirabique chez l'homme (vaccin contre la rage). Il acquiert une renommée internationale.
- 1888 : fondation de l'Institut Pasteur. Pierre Paul Emile Roux isole avec Alexandre Emile Jean Yersin la première toxine : celle de la diphtérie.
- 1892 : le virus de la mosaïque du tabac est le premier virus distingué et nommé : il n'était pas encore visible.
- 1894 : En poste en Asie, Yersin envoie à Paris pour analyse le bacille de la peste.
- 1897 : Ernest Duchesne décrit l'inhibition de la croissance des micro-organismes par une moisissure : un pénicillium.
- de l'immunologie ;
- de la biologie moléculaire (étude des être vivants au plan des interactions chimiques et physiques de molécules biologiques) ;
- de la génomique (étude de l'ensemble des gènes d'un organisme vivant (structure, nature, fonction, interaction) ;
- et des techniques de diagnostic grâce à toutes ces découvertes.
- 1921 : Albert Calmette et Camille Guérin conçoivent le BCG.
- 1923 : Gaston Ramon met au point, avec Christian Zoeller, les anatoxines tétaniques et diphtériques.
- 1927 : isolement du virus amaril, responsable de la fièvre jaune.
- 1929 : action antibactérienne du penicillium (Alexander Fleming), voir la publication du début du XXe siècle, en ligne[291] :
- 1930 : Charles Nicolle, prix Nobel en 1928, publie : *Naissance vie et mort des maladies infectieuses*. Dans le titre même de son livre, l'idée actuelle d'émergence est déjà présente. Il écrit aussi : « *Les maladies infectieuses sont les compagnes fatales, constantes de notre vie...* », « *Une maladie infectieuse change, évolue sans cesse...* », « *il y aura donc des maladies nouvelles...* » « *La maladie infectieuse est un phénomène biologique comme les autres. Elle porte les caractères de la vie qui cherche à se perpétuer...* »[284]. Le lien vers ce document est à la Bibliothèque interuniversitaire de santé à Paris (BIU santé, ex-BIUM, Paris) .



XXe siècle

- 1878-1940 : les causes infectieuses de nombreuses maladies sont découvertes, naissance de l'hygiène, de vaccins. Au début du XXe siècle, la médecine préventive puis le développement de nouveaux outils épidémiologiques est un combat permanent. Viendront plus tard les progrès :
- <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?p=2&cote=84184&do=pages%20>

- 1931 : Bodo von Borries et Ernst Ruska construisent en Allemagne le premier ultramicroscope commercial. Peu à peu, des images sont réalisées. C'est le premier microscope électronique, dont la résolution de 10 nanomètres permet de visualiser certains virus.
- 1932 : premier vaccin contre la fièvre jaune.
- 1935 : découverte des sulfamides (comme antibactériens contre la tuberculose).
- 1945 : premier vaccin contre la grippe, vaccin américain, administré aux troupes.
- 1947 : vaccin contre la grippe, Institut Pasteur.

Entre 1940 et 1970, la maîtrise des maladies infectieuses, la prévention et leur traitement semblent acquis. L'idée de les combattre avant l'an 2000 est un défi. La recherche d'antibiotiques et la mise en place d'un programme élargi de vaccination pour faire baisser la mortalité sont efficaces.

- 1941 : première utilisation de la pénicilline.
- 1948 : premier colloque international sur les virus.
- 1953 : Jonas Edward Salk invente le premier vaccin antipoliomyélitique.
- 1967 : l'OMS lance la campagne internationale d'éradication de la variole.

Entre 1975 et 1980, des événements majeurs et symboliques interviennent et modifient les pensées.

- 1976 : découverte de la maladie des légionnaires (une légionellose), de la maladie de Lyme (une borréliose), de la fièvre d'Ebola (une arbovirose)[292] (voir aussi Annexe 3).
- 1978 : les pays membres des Nations Unies signent l'accord intitulé La santé pour tous en l'an 2000.
- 1979 : l'éradication de la variole permet d'émettre l'hypothèse que les infections pourraient être vaincues ; proclamée en 1980, cet événement vient entretenir l'espoir de maîtriser les maladies infectieuses qui existe depuis le milieu du XXe siècle. Cette ambition est vite réfrénée par l'adaptation rapide des microorganismes pathogènes aux antimicrobiens, à leur environnement, à leurs hôtes et aux échanges mondiaux d'hommes et de produits.

Une diminution des budgets de recherche et de surveillance est constatée[32, 293].

C'est peu après cette période qu'on découvre de nombreux agents pathogènes, dont le VIH, les virus des hépatites B et C.

- 1980 : Eradication de la variole.
- 1981 : sida ; 1983 : découverte du VIH.
- 1988 : initiative pour l'éradication mondiale de la poliomyélite (OMS)(GPEI).
- 1989 : Isolement du VIH
- 1995 : création par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de la division « Surveillance et contrôle des maladies émergentes et autres maladies transmissibles ».
- 1996 : hypothèse du lien entre encéphalopathie spongiforme bovine et nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (atteignant des sujets plus jeunes et durant plusieurs mois).
- 1997 : cas humains de grippe aviaire, souche H5N1.
- 1999 : l'encéphalite à virus Nipah émerge.

XXIe siècle

- 2003-2004 : épidémie de SRAS et découverte du Coronavirus SARS-CoV.
- L'OMS écrit en 2003 : « Le SRAS ne sera pas la dernière maladie à profiter des conditions du monde moderne pour faire son apparition. [...] Certaines apparaîtront, causeront une maladie chez l'homme puis disparaîtront pour éventuellement refaire surface plus tard. D'autres apparaîtront, causeront une maladie chez l'homme et se transmettront pendant plusieurs dizaines d'années, avant de s'atténuer et de disparaître elles aussi. D'autres encore surgiront, deviendront endémiques et occuperont une place importante dans l'écologie des maladies infectieuses humaines »[294].
- 2003 : découverte du plus grand virus connu à ce jour, nommé Mimivirus (Mimiviridae), qui bouleverse les idées[295]. De nombreux mégavirus peuplent la biosphère. De taille proche d'une amibe, de mécanisme pathogénique de type Legionella (bactérie intracellulaire, on rapporte des pneumonies dus à des virus « géants » chez l'homme[296].

- 2003-2006 : risque d'émergence d'une grippe humaine d'un nouveau sous-type, par réassortiment génétique entre virus humain et virus aviaire souche H5N1 hautement pathogène.
- Mai 2006 : adoption d'un nouveau Règlement sanitaire international (en avance par rapport à son entrée en vigueur définitive : 2007).
- Juillet 2008 : découverte en France (équipe de Didier Raoult) d'un *Virophage* (nommé *Spoutnik*) dans un virus géant (*Mamavirus*).
- Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, codécouvreur du VIH, sont récompensés par le prix Nobel de médecine en 2008[297].
- Mars-Avril 2009 : la nouvelle pandémie de grippe A H1N1, avec une forte couverture médiatique en novembre 2009. Les spécialistes expliquent très clairement pourquoi une vaccination de masse ne doit absolument pas entraîner une défiance de la part de la population française.

à une époque sans ressources ni services sanitaires efficaces) ;

- la pandémie de sida depuis 1981.
- Cas particulier de la grippe H1N

Le paragraphe suivant a été écrit suite à l'écoute attentive du professeur honoraire à l'Institut Pasteur Claude Hannoun, virologue, relatant dans une vidéo, sur le site professionnel *Pratis.com*¹²⁴, la saga des virus grippaux, en octobre 2009.

Le virus H1N1 de 1918 fut seul virus de la grippe A jusqu'en 1957, devenu alors virus « saisonnier ». A cette date le virus H2N2 l'a complètement remplacé pour une dizaine d'années, avec des répliques. En 1968 apparut le « virus de Hong-Kong », H3N2, qui élimina le H2N2. Puis en 1977, environ dix ans plus tard, le virus H1N1, un peu différent du précédent, réapparut, « modestement » ; les individus de plus de 20-25 ans étaient immunisés, mais il n'a pas supplanté le virus H3N2. Deux virus Influenza A ont ensuite cohabité jusqu'en 2009 : le H1N1 (1977) et le H3N2 (1968). Le H3N2 a « tenu » ou « tient » depuis 40 ans. Désormais H1N1 et H3N2 donnent les gripes saisonnières jusqu'en 2009. Mais le H1N1 dit « saisonnier » n'a rien à voir avec le virus de la grippe A H1N1 dit « mexicain » de 2009. Les deux virus sont différents au niveau immunologique. Il n'y a pas de protection réelle par l'immunisation par le virus H1N1 saisonnier. On observera alors comment les virus vont se remplacer les uns et les autres. On fait le point en fin de saison, chaque année.

Quelques épidémies et pandémies historiques (seule la variole est éradiquée)

Parmi les épidémies historiques[163, 298], on peut citer :

- la peste noire du Moyen Age (XIV^e siècle), importée et associée à l'augmentation du réservoir, le rat, au sein des villes grandissantes ;
- le choléra depuis l'antiquité, la syphilis, depuis le XV^e siècle en Europe, suivant les mouvements des hommes (appelée le « mal de Naples », « mal des Anglais », ou « mal des Français » selon les pays, personne ne voulant en revendiquer la paternité) ;
- le paludisme, la typhoïde ;
- le typhus, pour lequel Charles Nicolle découvre en 1909 le rôle exclusif du pou (vecteur) dans sa transmission ;
- La tuberculose décimant les populations urbaines au XIX^e siècle ;
- la variole, omniprésente, la scarlatine, la rougeole et la diphtérie, qui étaient des maladies infantiles normales, au XX^e siècle en Europe ;
- la grippe espagnole du début du XX^e siècle (quarante millions de morts dans le monde) ; décès par détresse respiratoire ou pneumonie, sur terrain individuel débilisé,

Annexe 3 : Agents pathogènes nouveaux pour l'homme

Exemples d'agents pathogènes identifiés et/ou de maladies infectieuses nouvellement reconnues ou nouvelles depuis les années 1950 chez l'homme.

La littérature peut différencier date de découverte et investigations génétiques plus poussées. Ces données sont variables selon les auteurs. L'interrogation des bases de données permet parfois de retrouver les articles originaux, s'ils sont parus après 1950. Plus de 30 virus pathogènes pour l'homme ont été découverts ces trente dernières années.

Pour les mycoses, la liste des champignons opportunistes en cause en pathologie humaine ne cesse d'augmenter (dus à l'immunodéficience, comme *Cryptococcus neoformans*, connu depuis 100 ans, très fréquent dans ce contexte pathologique). Elles ne sont pas répertoriées ici (sauf les « microsporidioses » qui étaient considérées comme des protozooses jusqu'à une date récente). Pour en savoir plus, l'article consultable en ligne de Dominique Chabasse et de ses collaborateurs propose en 2009 une revue générale des maladies fongiques émergentes[299] : *Le nombre de champignons incriminés en pathologie humaine est passé de moins d'une trentaine d'espèces dans les années 1950 à plus de 400 aujourd'hui*. Il propose un tableau des grandes étapes de l'émergence des infections fongiques (montrant l'accélération des risques de les retrouver depuis 1990 : échanges intercontinentaux, diagnostic moléculaire, diversification des activités sportives et mucoviscidose (terrain particulier)).

Les étapes antérieures décrites sont les suivantes :

- 1950 : l'avènement des antibiotiques, corticoïdes et premiers anticancéreux ;
- 1960 : chimiothérapies, cathéters, voies veineuses centrales ;
- 1970 : transplantation d'organes, immunosuppresseurs ;
- 1980 : sida/VIH, greffes de moelle osseuse, hospitalisations prolongées.

Les auteurs décrivent ainsi l'émergence de nouvelles familles de champignons au fur et à mesure des années.

La colonne « Type » ci-dessous comprend les virus (V), les bactéries (B), les parasites (P), ou agent transmissible non conventionnel ou prion (ATNC), fungi (F).

Année	Microorganisme	Type	Maladie
1951	Virus Murray Valley	V	Encéphalite Murray Valley (en général bénigne)
1952	Virus Mapucho Virus Zika	V V	Fièvre hémorragique de Bolivie Fièvre type dengue
1957	Virus Kyasanur	V	Syndrome myalgique et hémorragique
1958	Virus Junin Virus Monkeypox	V V	Fièvre hémorragique d'Argentine Variole du singe
1959	?? Babesia microti <i>Influenzavirus A H5N1 chez le poulet</i>	?? P V	Fièvre hémorragique de Lassa (Nigeria) Babésiose américaine <i>Peste aviaire hautement pathogène</i>
1960	Virus Kunjin	V	Fièvre et méningo-encéphalite bénigne
1961	Virus Chikungunya Souche <i>Vibrio cholerae</i> 01 Staphylococcus aureus (connu) résistant à la méticilline	V B B	Le chikungunya Choléra épidémique Staphylococce nosocomiale MRSA

Année	Microorganisme	Type	Maladie
1964	Virus d'Epstein-Barr	V	Lymphome de Burkitt
1965	Virus de l'encéphalite japonaise	V	Encéphalite japonaise
1966	Virus Congo-Crimée	V	Fièvre hémorragique du Congo
1967	Virus Marburg	V	Fièvre hémorragique de Marburg
1969	Virus Lassa	V	Etiologie de la fièvre de Lassa
1970	Virus Monkeypox	V	Variole du singe chez l'homme
1971	Virus Ross River	V	Fièvre, arthralgies (bénignes)
1972	Virus de l'hépatite B Campylobacter jejuni (connu)	V B	Hépatite virale B Entérites
1973	Rotavirus	V	Diarrhées aiguës et gastroentérites infantiles (cause majeure)
1974	Babesia divergens (connu)	P	Premier cas humain décrit
1975	Parvovirus B19	V	Exanthème subit, arthrite, anémie aplasique (sujets prédisposés)
1976	Cryptosporidium parvum (connu) Virus Hantaan Virus Ebola Virus Séoul	P V V V	Cryptosporidioses chez l'homme (diarrhées) Fièvre hémorragique avec syndrome rénal Fièvre hémorragique à virus Ebola Fièvre hémorragique de Séoul
1977	Legionella (pneumophila) Virus de la fièvre de la vallée du Rift Cyclospora cayetanensis	B V P	Maladie des Légionnaires Fièvre hémorragique de la vallée du Rift Cyclosporidiose (diarrhées)
1980	Virus HTLV-1	V	Hémopathies malignes, myélopathie (paralyse)
1981	Toxine TSST-1, Staphylococcus aureus (connu)	B	Choc toxique staphylococcique (décrit dès 1978)
1982	Escherichia coli 0157:H7 Borrelia burgdorferi Virus HTLV-2 Acanthamoeba (plusieurs espèces)	B B V P	Syndrome hémolytique et urémique Maladie de Lyme Myéloneuropathies (rares) Kératites amibiennes chez les porteurs de lentilles
1983	HIV (HIV-1) Helicobacter pylori Virus Puumala	V B V	Sida Gastrite/ulcère gastroduodéal Fièvre hémorragique (Europe)
1985	HIV-2 Salmonella enterica sérotype typhimurium DT104 Enterocytozoon bienewisi	V B F	Sida Salmonellose multirésistante aux antibiotiques Microsporidioses chez l'immunodéprimé (diarrhées) <i>Microorganisme en cause considéré antérieurement comme protozoaire</i>
1986	Virus Barmah	V	Fièvre, arthralgie
1988	Virus de l'hépatite E Human Herpesvirus 6 (HHV6)	V V	Hépatite virale E Etiologie de la roséole et autres formes cliniques

Année	Microorganisme	Type	Maladie
1989	Virus de l'hépatite C ??	V ??	Hépatite virale C Fièvre hémorragique du Venezuela
1990	??	??	Fièvre hémorragique du Brésil
1991	Nouvelles espèces de Babesia Encephalitozoon hellem Ehrlichia chaffeensis Virus Guanarito	P F B V	Babésioses atypiques Kératoconjunctivites (microsporidiose chez l'immunodéprimé) Ehrlichiose monocytique humaine Agent de la fièvre hémorragique du Venezuela
1992	Vibrio cholerae 0139 Bartonella henselae	B B	Choléra épidémique, nouvelle souche Maladies des griffes du chat, angiomatose bacillaire
1993	Virus Sin nombre (Hantavirus) Virus de l'hépatite delta Encephalitozoon cuniculi	V V F	Syndrome cardiopulmonaire à Hantavirus Hépatite virale D Infection systémique
1994	Virus Hendra Virus Sabia Virus de l'hépatite F	V V V	Paramyxovirose équine et encéphalite humaine Fièvre hémorragique du Brésil Hépatite virale F
1995	Human Herpesvirus 8 (HHV8) Virus Belgrade/Dobrava Virus Alkhurma	V V V	Maladie de Kaposi Fièvre hémorragique Fièvre hémorragique à virus Alkhurma
1996	Australian bat lyssavirus Hypothèse lien ESB et vMCJ ¹²⁵	V ??	Encéphalite Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
1997	Tropherima whipplei Virus de l'hépatite TT	B V	Maladie de Whipple Hépatite virale TT
1999	Virus Nipah Virus West Nile Virus de l'hépatite G Lien entre ESB et vMCJ : prion PrP mutée	V V V ATNC	Paramyxovirose porcine et encéphalites chez l'homme Encéphalite à virus du Nil occidental Hépatite virale G Étiologie de la nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob
2001	Human Metapneumovirus	V	Bronchiolites (enfants)
2003	Coronavirus du SRAS : SARS-CoV Mimivirus	V V	Syndrome respiratoire aigu sévère Pneumonies
2004	HcoV-NL63 Human metapneumovirus	V V	Syndrome respiratoire sans grande gravité Bronchiolites, encéphalites (nourrisson)
2005	Virus HTLV-3 et HTLV-4 Human bocavirus (HboV) Coronavirus HKU1	V V V	?? Infections respiratoires basses Infections respiratoires basses
2007	Virus Melaka	V	Insuffisance respiratoire Première description d'une maladie symptomatique à <i>orthoreovirus</i>
2008	<i>Pour information : premier Virophage (parasite viral appelé Spoutnik dans un virus géant nommé Mamavirus (type de Mimivirus))</i>	V	<i>Découverte de possibilité de transfert de gènes...</i>

¹²⁵ ESB : encéphalopathie spongiforme bovine.

Année	Microorganisme	Type	Maladie
2009	Virus Lujo	V	Fièvre hémorragique de type Fièvre d'Ebola
2009	<i>Pour information : le virus de la grippe A/H1N1v qui est responsable d'une pandémie est un variant non détecté jusqu'alors, ce n'est pas un nouveau virus.</i>	V	<i>Syndrome grippal</i>
2010	Coronavirus NL63 <i>Sung JY et coll. : Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. Pediatr Infec Dis J., 2010; 29: 822-26</i>	V	Laryngites du nourrisson

Annexe 4 : Fièvres hémorragiques émergentes et réémergentes

Famille	Virus	Maladie	Date	Date maladie	Réservoir/ Vecteur	Processus	Epidémies	Taux de létalité
Bunyaviridae								
Phlébovirus	Rift	Fièvre de la vallée du Rift, mort du bétail	1931	1970	Moustiques, mouches hématophages	Mise en eau des barrages, pullulation de vecteurs, piqûre	Afrique (1977, 1987, 1993, 1997) Yemen (2000) Arabie saoudite (2000), Egypte (2003) Kenya (2006-2007) Mayotte (2007, 2009)	5 à 25 % (dernière épidémie, mortalité en hausse)
Nairovirus	Congo-Crimée	Fièvre hémorragique de Congo-Crimée « La mort noire » Epidémies nosocomiales Personnel d'abattoirs	1966	Ile siècle AV-JC	Lièvres, oiseaux/tiques	Piqûre	Crimée (1945) Kosowo (2001-2002) Albanie, Iran, Pakistan, Afrique du Sud (2001) Mauritanie (2001-2002) Russie (2007 et 2008), Bulgarie (2008) ; Grèce (un décès en 2008)	De 28 % à 2-6 % en 2008 (létalité inférieure à celle initialement décrite)
Hantavirus	Hantaan	f. hém. avec syndrome rénal	1976	Il y 1000 ans (traité de médecine chinoise)	Rongeurs (mulot)	Conditions de vie (militaires américains), rizières, aérosols	Corée (1951-1953) Corée du Sud (1986) Endémique : ex-URSS, Chine, Corée (2006)	10 %
Hantavirus	Séoul	f. hém. avec syndrome rénal	1976	Années 1970	Rongeurs (rat)	Aérosols	Endémique en Corée, Japon, Corée du sud, Chine (2006)	Faible : 0 à 0,4 %

Famille	Virus	Maladie	Date	Date maladie	Réservoir/ Vecteur	Processus	Epidémies	Taux de létalité
Hantavirus	Puumala (le plus fréquent en France)	f. hém. avec syndrome rénal	1980	Années 1930	Rongeurs (campagnol)	Aérosols	Suède (1934) Europe (1939-1945) Europe du nord et France (1985, 1990, 1991, 1993, 1996, 1999, 2007)	Plutôt bénin Séquelles possibles
Hantavirus	Belgrade/Dobrava (virus proches ou semblables)	f. hém. avec syndrome rénal	Années 1990	Années 1990	Rongeurs (mulot)	Guerre, moins de prédateurs, rongeurs, conditions de vie, aérosols	Bosnie-Herzégovine (1995)	10 à 20 % ??
Hantavirus	Sin nombre et apparentés	Syndrome cardio-pulmonaire à Hantavirus	1993	Années 1970 (par étude rétrospective sur des sérums conservés)	Rongeurs (souris)	Pluie, pignons de pin (nourriture pour souris), aérosols	États-Unis (indiens Navajos) (1993). Cas notifiés fréquents États-Unis, et pédiatriques (2010)	30 à 50 % (36 % depuis 1995)
Arenaviridae								
Arenavirus	Junin	F. hém. d'Argentine	1958	1953	Rongeurs (souris des champs)	Culture du maïs intensive, aérosols (amplifiés avec le broiement de rongeurs porteurs)	Argentine (années 1940, 1964) Endémique (printemps et été) Un vaccin existe	5 à 30 %
Arenavirus	Machupo	F. hém. de Bolivie	1952	1952	Rongeurs (souris anthropophile)	Conditions de vie (forêt), souris pénétrant dans maisons	Bolivie (1952, 1963-1964, 1994, (7 cas), endémique (printemps et été), mars 2007.	18 %
Arenavirus	Guanarito	F. hém. du Venezuela	1989	1989	Rongeurs	Déforestation, aérosols	Vénézuela (1989)	25 %

VEILLE

Maladies émergentes et réémergentes chez l'homme

Famille	Virus	Maladie	Date	Date maladie	Réservoir/ Vecteur	Processus	Epidémies	Taux de létalité
Arenavirus	Lassa	F. hém. de Lassa (Nigeria)	1969	1959	Rongeurs	Contact avec rongeurs	Nigeria (1969) Nigeria (1970) Sierra Leone (1993) Endémique (Guinée, en Sierra Leone, Liberia, Nigeria) Epidémie : Libéria (2006) Europe, États-Unis (cas d'importation)	15 % (Ribavirine efficace)
Arenavirus	Sabia	F. hém. du Brésil	1994	1990	Rongeurs	Quelques cas travail agricole	Non	10 à 15 %
Arenavirus	<i>Nouveau</i>	<i>Nouvelle maladie</i>	2008	2008	Rongeurs ?	Cinq cas	Afrique du Sud (cas index venu de Zambie), guide de safari, octobre 2008	Très pathogène 4 morts sur cinq cas
Filoviridae								
Filovirus	Ebola Z, S, R, CI (c'est à dire : Zaïre Soudan Reston (États-Unis) Côte d'Ivoire)	Fièvre d'Ebola Tue les singes	1976	1976	Inconnu (singes ?)	Contact avec carcasses de singes	Afrique du Sud (1976) Gabon (1994) République du Congo (RDC) (1995) Gabon, Afrique du Sud (1996) Gabon, RDC (2001- 2002) RDC (2003) États-Unis (1996), souche Reston (non pathogène pour l'homme) ; Congo et Ouganda (2007)	50 à 80 % (souche Zaïre)

Famille	Virus	Maladie	Date	Date maladie	Réservoir/ Vecteur	Processus	Epidémies	Taux de létalité
Filovirus	Marburg	Maladie de Marburg	1967	1967	Chauves-souris frugivores		Allemagne (1967) Afrique du Sud (1975) Zimbabwe et Kenya (1980, 1987) 1998-1999 épidémie à Durba, en République Démocratique du Congo ; un cas en Ouganda en juillet 2007	30 %
Flaviridae ¹²⁶								
Flavivirus	Amaril	Fièvre jaune, vomis noirs	1883	XVe siècle (Europe)	Singe, moustique	Endémique	Chaque année	70 à 80 %
Flavivirus	Virus d'Omsk	Fièvre hémorragique d'Omsk	Avant 1960	1945	Chasse au rat musqué, tiques, contact direct	Endémique (épidémie en 1944 et 1945)	Période hivernale propice	10 %
Flavivirus	Dengue 1, 2, 3, 4	Dengue hémorragique	1931 mais filtré en 1907	1779	Singe, homme, moustique	Endémique	Chaque année	Cas mortels, en augmentation depuis les années 1990

¹²⁶ Remarque : les agents du groupe des encéphalites à tiques et l'encéphalite West-Nile sont aussi des infections à Flavivirus, mais ne sont pas notées ici car ne provoquent pas de fièvres hémorragiques.

Famille	Virus	Maladie	Date	Date maladie	Réservoir/ Vecteur	Processus	Epidémies	Taux de létalité
Flavivirus	Virus Alkurma[300]	Fièvre ou Méningo-encéphalite d'Alkurma	1995	1995	Singe, Homme musaraigne, tique	Emergence au Moyen Orient	Epidémie Arabie Saoudite (1995) Plusieurs cas dans différentes provinces. Quelques cas en 2000, quatre cas en janv. 2010 dans le district d'Alkurma, province de Makkah (où se trouve La Mecque).	25 %
Flavivirus	Virus de la forêt de Kasyanur (parent du virus Alkurma)	Fièvre et encéphalite de la forêt de Kyasanur (Inde), nommée « la maladie des singes », qui se rapproche davantage du groupe des encéphalites à tiques)	1957	1957	Chameau, mouton, tique	Homme hôte accidentel (déforestation)	Inde (1982-1983)	5 à 10 %

Annexe 5 : 177 pathogènes émergents (2005)

Les listes ci-dessous sont recopiées depuis une annexe de l'article de Mark E.J. Woolhouse et Sonya Gowtage-Sequeria, décembre 2005 [30].

Ces auteurs définissent cinq groupes d'agents pathogènes : les virus et les prions, les bactéries et les rickettsies, les fungi, les protozoaires et les helminthes.

<u>Viruses and prions</u>	<u>Bacteria and rickettsia</u>	<u>Helminths</u>
Andes	<i>Aeromonas caviae</i>	<i>Anisakis simplex</i>
Australian bat lyssavirus	<i>A. hydrophila</i>	<i>Echinococcus granulosus</i>
B19	<i>A. veronii</i> (var. <i>sobria</i>)	<i>Loa loa</i>
Bagaza	<i>Anaplasma phagocytophila</i>	<i>Metorchis conjunctus</i>
Banna	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Onchocerca volvulus</i>
Barmah Forest	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
California encephalitis	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
Cercopithecine herpes	<i>Brucella melitensis</i>	<i>Taenia solium</i>
Chikungunya	<i>Campylobacter fetus</i>	<i>Trichinella spiralis</i>
Crimean-Congo hemorrhagic fever	<i>C. jejuni</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>
Eastern equine encephalitis	<i>Clostridium botulinum</i>	
Tickborne encephalitis	<i>C. difficile</i>	<u>Protozoa</u>
Guama	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	<i>Babesia microti</i>
Guanarito	<i>C. diphtheriae</i>	<i>Cryptosporidium hominis</i>
Hantaan	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>C. parvum</i>
Hendra	<i>E. ewingii</i>	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
Hepatitis A	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Giardia duodenalis</i>
Hepatitis B	<i>E. faecium</i>	<i>Isospora belli</i>
Hepatitis C	<i>Escherichia coli</i>	<i>Leishmania donovani</i>
Hepatitis E	<i>Francisella tularensis</i>	<i>L. infantum</i>

<u>Viruses and prions</u>	<u>Bacteria and rickettsia</u>	<u>Protozoa</u>
Hepatitis G	Haemophilus ducreyi	Plasmodium falciparum
Human astrovirus	H. influenzae	P. vivax
Human enterovirus B	Klebsiella pneumoniae	Toxoplasma gondii
Human herpesvirus 1	Legionella pneumophila	Trichomonas vaginalis
Human herpesvirus 2	Leptospira interrogans	Trypanosoma brucei
Human herpesvirus 3	Listeria monocytogenes	T. cruzi
Human herpesvirus 5	Mycobacterium avium	
Human herpesvirus 8	M. bovis	
Human immunodeficiency virus 1	M. fortuitum	
Human immunodeficiency virus 2	M. haemophilum	
Human papillomavirus	M. leprae	
Human T-lymphotropic virus 1	M. marinum	
Human T-lymphotropic virus 2	M. tuberculosis	
Influenza A	M. ulcerans	
Japanese encephalitis	Neisseria gonorrhoeae	
Kyasanur Forest disease	Pseudomonas aeruginosa	
Laguna Negra	Rickettsia prowazekii	
Lassa	Salmonella enteritidis	
Machupo	S. typhi	
Marburg virus	S. typhimurium	
Mayaro	Serratia marcescens	
Measles	Shigella dysenteriae	
Menangle	Staphylococcus aureus	
Monkeypox	S. epidermidis	
Murray Valley encephalitis	Streptococcus pneumoniae	

<u>Viruses and prions</u>	<u>Bacteria and rickettsia</u>
Nipah	S. pyogenes
Norwalk	Treponema pallidum
O'nyong-nyong	Vibrio cholerae
Oropouche	V. parahaemolyticus
Picobirnavirus	V. vulnificus
Poliovirus	Yersinia enterocolitica
Puumala	Y. pestis
Rabies	
Reston Ebola	<u>Fungi</u>
Rift Valley fever	
Ross River	Aspergillus fumigatus
Rotavirus A	Blastomyces dermatitidis
Rotavirus B	Candida albicans
Rotavirus C	Candida glabrata
Sabia	C. krusei
Salehabad	Coccidioides immitis
Sandfly fever Naples	Cryptococcus neoformans
Severe acute respiratory syndrome coronavirus	Fusarium moniliforme
Seoul	F. oxysporum
Sin Nombre	F. solani
Sindbis	Histoplasma capsulatum
St. Louis encephalitis	Malassezia pachydermatis
Venezuelan equine encephalitis	Penicillium marneffeii
Wesselsbron	Pneumocystis carinii
West Nile	Scedosporium prolificans

<u>Virus</u>	<u>Fungi</u>
Western equine encephalitis	Trichosporon beigelii
Yellow fever	Encephalitozoon cuniculi
Zaire Ebola	E. hellem
Zika	E. intestinalis
Bovine spongiform encephalopathy agent	Enterocytozoon bienewisi
	Nosema connori
	Trachipleistophora hominis

Webographie

SANTE PUBLIQUE

Sites officiels, monde

OMS, Maladies émergentes

http://www.who.int/topics/emerging_diseases/fr

Mediterranean Zoonoses Control Programme

<http://www.mzcp-zoonoses.gr>

Atlas OMS

<http://www.who.int/globalatlas/DataQuery/default.asp>

Epidemic and Pandemic Alert and Response (EPR), OMS

<http://www.who.int/csr>

Organisation mondiale de la santé animale (OIE)

http://www.oie.int/eng/publicat/rt/2302/A_R23023.htm

FluNet

<http://gamapserver.who.int/GlobalAtlas/home.asp>

Promedmail

<http://www.promedmail.org>

TravelMed

<http://www.travelmedicineweb.org>

The International Society of Travel Medicine

<http://www.istm.org>

GeoSentinel

<http://www.istm.org/geosentinel/main.html>

Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)

<http://www.who.int/csr/sars/goarn>

Réseau scientifique mondial conjoint OIE/FAO pour le contrôle de l'influenza aviaire

<http://www.offlu.net>

Déclaration commune des académies des sciences, Juin 2006, grippe aviaire et maladies infectieuses

http://www.academie-sciences.fr/actualites/textes/G8_aviaire_fr.pdf

Global Health Cluster

http://www.who.int/hac/global_health_cluster

Sites informels internationaux

Google Flu Trends

<http://www.google.org/flutrends>

Health Map - Global Disease Alert Map
<http://healthmap.org/outbreaksnearme>

Sites officiels, France

Institut de veille sanitaire (InVS.)
<http://www.invs.sante.fr>

Eprus
<http://www.eprus.fr/home.html>

Liste et coordonnées des CNR 2006-2010
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/liste_cnr_03032010.pdf

BEHWeb de l'Institut de veille sanitaire (complément du Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH))
http://www.invs.sante.fr/beh/actualite_epidemiologique/r-1.html

Institut de veille sanitaire détection et réponse aux risques infectieux émergents en France
24 avril 2007 Maison de la Chimie, Paris
<http://www.invs.sante.fr/publications/2007/colloque%5Femergences>

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)
<http://www.afssa.fr>

SentiWeb
<http://www.sentiweb.org>

Organize and Promote Epidemiological Networks. Réseaux d'observation des maladies et des épidémies (Open-Rome)
<http://www.openrome.org>

Service médical international voyage santé
<http://www.smi-voyage-sante.com>

grippenet.fr
<https://www.grippenet.fr>

Un blog de la délégation à la prospective du Sénat : Les nouvelles menaces des maladies infectieuses émergentes
<http://blogs.senat.fr/maladies-emergentes/documentation/votre-deuxieme-categorie/#more-214>

Sites officiels, Europe

Annnonce de congrès de l'European Society for Emerging Infections (ESEI), 2007, 2008
<http://www.esei2007.com/>

European Food Safety Authority (EFSA)
<http://www.efsa.europa.eu>

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
<http://ecdc.europa.eu/>

Surveillance des maladies transmissibles et intervention
<http://www.euro.who.int/surveillance/NewsArchive?language=French>

European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases (ENIVD)

<http://enivd.de>

Inventory of Resources for Infectious Diseases in Europe (IRIDE)

<http://iride.cineca.org>

Network for Prevention and Control of Zoonoses (MED-VET-NET)

<http://www.medvetnet.org/cms/>

European Working Group for Legionella Infection (EWGLI)

http://www.ewgli.org/data/monthly_reports.htm#pdf

EpiSouth Project

http://www.episouth.org/relevant_documents.html

Epiwork

<http://www.epiwork.eu>

Influenzanet

<http://www.influenzanet.eu>

Sites officiels, États-Unis

DoD Global Emerging Infections System

<http://www.geis.fhp.osd.mil>

National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAD). Emerging Infectious Diseases

<http://www.niaid.nih.gov/dmid/eid/>

Institute Of Medicine (IOM)

<http://www.iom.edu/CMS/3783/3924/4572.aspx>

CDC About the Emerging Infections Programs

<http://www.cdc.gov/ncidod/osr/site/eip>

FoodNet

<http://www.cdc.gov/foodnet>

Sites officiels, Canada

IRSC CIHR, Les maladies émergentes

<http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/28897.html>

Global Public Health Intelligence Network (GPHIN)

http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2004/2004_gphin-rmispbk_e.html

ORGANISMES DE RECHERCHE

Groupements de recherche, France

Recherche sur les maladies vectorielles émergentes (IRD, Institut Pasteur, CIRAD)

http://www.ird.fr/fr/actualites/communiqués/2002/ird_cirad_pasteur.htm

L'Action Transversale INRA EpiEmerge - Epidémiologie & risques émergents
<http://jichevaugon.cirad.fr/jic2004/resumescomm/resumesache.html>

Base de données CRORA sur les arbovirus africains
<http://www.pasteur.fr/recherche/banques/CRORA>

Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA)
(Ecole du Pharo)
<http://www.actu-pharo.com/>

Centre de recherche et de veille sur les maladies émergentes dans l'Océan indien
<http://www.crvoi.org>

Instituts Pasteur

Réseau international des instituts Pasteur
<http://www.pasteur-international.org>

Epidémiologie des maladies émergentes
<http://www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR2004/Epimal.html>

Pasteur Shanghai
<http://www.pasteur.fr/pasteur/international/Dai/shanghai.html>

RFI actualités
http://www.rfi.fr/actufr/articles/058/article_30990.asp

Autres organismes officiels France

Agence nationale de la recherche (ANR) 2007 : Microbiologie immunologie et maladies émergentes
http://www.agence-nationale-recherche.fr/documents/aap/2007/selection/MIME_2007.pdf

Institut de recherche pour le développement (IRD)
<http://www.ird.fr/fr/institut/champs>
<http://www.mpl.ird.fr/suds-en-ligne/fr/virales/histoire/histor3.htm>

Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad)
<http://www.cirad.fr/fr/index.php>

Agence Française de Développement (AFD)
<http://www.afd.fr>

Intitut national de recherche agronomique (INRA) : coordination des recherches sur la maladie de Chikungunya
http://www.inra.fr/presse/inra_recherches_Chikungunya_la_reunion

INRA-Système de détection et de recherche épidémiologique sur les maladies émergentes animales
<http://www2.clermont.inra.fr:8080/emrge/index.jsp>

INRA. Département santé animale - Maladies émergentes
http://www.inra.fr/sante_animale/en_savoir_plus/maladies_emergentes

Zoopôle
<http://www.zoopole.com>

Entente Rage et zoonoses (ERZ)

<http://www.ententeragezoonoses.com>

Autres organismes officiels, États-Unis

International Society for Infectious Diseases

<http://www.isid.org>

Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)

<http://www.icaac.org>

Autres organismes officiels, Monde

Plate forme GISAIID

<http://platform.gisaid.org>

Réseau SAGIR : Office national de la chasse et de la faune sauvage

<http://www.oncfs.gouv.fr/recherch/reseaux/sagir.php>

Wildlife Conservation Society

<http://www.wcs.org/>

SITES DIDACTIQUES FRANÇAIS

Cours

Médecine tropicale

<http://medecinetropicale.free.fr>

Site d'actualité Inist-CNRS

La grippe aviaire chez l'homme

<http://grippeaviaire.veille.inist.fr>

Site spécialisé

Les maladies liées aux morsures de tiques en France

<http://www.maladies-a-tique>

Liste hygiène

Forum « liste-hygiène »

<http://www.liste-hygiene.org/arcnipah.htm>

Dengue

<http://www.liste-hygiene.org/arc dengue.htm>

Hantavirus

<http://www.liste-hygiene.org/archantavirus.htm>

Virus Ebola

<http://www.liste-hygiene.org/arcebola.htm>

SRAS

<http://www.liste-hygiene.org/arcsars.htm>

Paludisme

<http://www.liste-hygiene.org/arcpaludisme.htm>

Varirole du singe

<http://www.liste-hygiene.org/arcvariolesinge.htm>

L'encéphalite japonaise

<http://www.liste-hygiene.org/arcencephalitejaponaise.htm>

Encéphalomyélite équine du Venezuela

<http://www.liste-hygiene.org/arcencephalvene.htm>

Le virus Nipah

<http://www.liste-hygiene.org/arcnipah2.htm>

Chikungunya

<http://www.liste-hygiene.org/arcChikungunya.htm>

Rickettsioses

<http://www.liste-hygiene.org/arcrickettsia.htm>

La maladie de Lyme

<http://www.liste-hygiene.org/arclyme.htm>

Fièvre de la vallée du Rift

<http://www.liste-hygiene.org/arcrift.htm>

La santé animale et les épizooties

<http://www.liste-hygiene.org/arcsantan.htm>

Institut Pasteur

Fiches « Maladies infectieuses »

<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-0000j-0ep/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses>

Divers (sciences humaines)

Une généalogie des grandes épidémies : site du quotidien québécois Le Devoir

<http://www.ledevoir.com/2003/05/10/27342.html>

Plate-forme veille & réflexion "pandémie grippale, éthique, société"

<http://www.espace-ethique.org/fr/grippe.php>

Rare books on plague, smallpox and epidemiology

<http://libdoc.who.int/rare%2Dbooks>

Le Blog d'Antoine Flahault, directeur de l'École des hautes études en santé publique (EHESP)

<http://blog.ehesp.fr>

JOURNAUX SCIENTIFIQUES

Épidémiologie et Santé Animale

<http://aeema.vet-alfort.fr/public/html/publications/revue.html>

Emerging Infectious Diseases

<http://www.cdc.gov/ncidod/EID>

Société de pathologie exotique

<http://www.pathexo.fr>

Emerging infectious diseases

<http://www.cdc.gov/ncidod/eid>

Prévalence

<http://www.invs.sante.fr/publications/prevalence>

Eurosurveillance

<http://www.eurosurveillance.org/index-01.asp>

OMS : Weekly Epidemiological Record (WER)

<http://www.who.int/wer/en/index.html>

ESCIMD News

http://www.escmid.org/sites/index_f.aspx?par=3.1.6

Pandémies, Ethique, Société (PandEmiqueS)

<http://www.espace-ethique.org/fr/grippe.php>

Bibliographie

Les URL indiquées ont été testées le en mars 2012. Tout lien rompu peut nous être signalé : helene.fagherazzi@inist.fr

1. Toma, B., Thiry, E., Qu'est ce qu'une maladie émergente ? *Epidemiol. et santé anim.*, 2003(44): p. 1-11. URL: <http://aeema.vet-alfort.fr/public/pdf/revue/44.01.pdf>
2. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Table ronde : "Santé humaine, santé animale, liens et conséquences sur la sécurité sanitaire". 2006. URL: http://www.academie-medecine.fr/UserFiles/File/rapports_thematiques/maladies_transmissibles/sant_humaine_sant_animale_AFSSA_mars_2006.pdf
3. Toma, B., Fabiani, G., Les zoonoses. Que sais-je ? 1983, Paris: Presses Universitaires de France. 127 p.
4. Guégan, J.F., Renaud, F., Biodiversité et changements globaux, in *Biodiversité. Science et gouvernance*, R. Barbault and B. Chevassus-au-Louis, Editors. 2005, adpf-publication: Paris. p. 100-35. URL: <http://www.adpf.asso.fr/adpf-publi/folio/textes/biodiversite.pdf>
5. OMS, World Health Organization Report on Infectious Diseases 2002 : Scaling up the response to infectious diseases A way out of poverty. 2002. URL: <http://www.who.int/infectious-disease-report/2002>
6. Leport C, Guégan, J.-F., (sous la direction de), Les maladies infectieuses émergentes : état de la situation et perspectives. 2011. p. 200. URL: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110622_maladiesinfectemerg.pdf (version non reliée, sur le site du Haut Conseil de la santé publique)
7. Lashley, F.R., Emerging infectious diseases at the beginning of the 21st century. *Online J Issues Nurs*, 2006. 11(1): p. 2.
8. Formenty, P., Roth, C., Gonzalez-Martin, F., Grein, T., Ryan, M., Drury, P., Kindhauser, M.K., Rodier, G., Les pathogènes émergents, la veille internationale et le Règlement sanitaire international (2005). *Med Mal Infect*, 2006. 36(1): p. 9-15.
9. Vabret, A., Émergence et franchissement de barrières d'espèces : effet papillon ? Editorial. *Virologie*, 2006. 10(5): p. 329-32. URL: http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/vir/e-docs/00/04/26/5F/telecharger.md?code_langue=fr&format=application/pdf&titre=Version%20PDF
10. Ministère chargé de la Santé, Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016. 2011. p. 84. URL: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_DEFINITIF.pdf
11. Institut de veille sanitaire, Epidémie d'infections à Escherichia producteurs de shiga-toxines en Allemagne, mai 2011. Point au 26 mai 2011. URL: http://www.invs.sante.fr/display/?doc=presse/2011/le_point_sur/shu_250511/index.html
12. Kumarasamy, K.K., Toleman, M.A., Walsh, T.R., Bagaria, J., Butt, F., Balakrishnan, R., Chaudhary, U., Doumith, M., Giske, C.G., Irfan, S., Krishnan, P., Kumar, A.V., Maharjan, S., Mushtaq, S., Noorie, T., Paterson, D.L., Pearson, A., Perry, C., Pike, R., Rao, B., Ray, U., Sarma, J.B., Sharma, M., Sheridan, E., Thirunarayan, M.A., Turton, J., Upadhyay, S., Warner, M., Welfare, W., Livermore, D.M., Woodford, N., Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*, 2010.
13. Morse, S.S., Factors and determinants of disease emergence. *Rev Sci Tech*, 2004. 23(2): p. 443-51.
14. Drotman, D.P., Emerging infectious diseases: a brief biographical heritage. *Emerg Infect Dis*, 1998. 4(3): p. 372-3. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol4no3/drotman.htm>
15. Bodian, D., Emerging concept of poliomyelitis infection. *Science*, 1955. 122(3159): p. 105-8.
16. Sencer, D.J., Emerging diseases of man and animals. *Annu Rev Microbiol*, 1971. 25: p. 465-86.
17. Maurer, F.D., Equine piroplasmis--another emerging disease. *J Am Vet Med Assoc*, 1962. 141: p. 699-702.
18. Institut de veille sanitaire, Définition des priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires 2000-2001. 2002. p. 1114-8 URL: http://www.invs.sante.fr/publications/2002/def_priorite_zoonoses/priorites_zoonoses.pdf
19. Thygeson, P., Spencer, W.H., The changing character of infectious corneal disease: emerging opportunistic microbial forms (1928-1973). *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1973. 71: p. 246-53.
20. Okuno, T., An epidemiological review of Japanese encephalitis. *World Health Stat Q*, 1978. 31(2): p. 120-33.

21. Morse, S.S., Schluenderberg, A., From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, the Fogarty International Center of the National Institutes of Health, and the Rockefeller University. Emerging viruses: the evolution of viruses and viral diseases. *J Infect Dis*, 1990. 162(1): p. 1-7.
22. Institute Of Medicine. Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response (2003). 2003. URL: http://books.nap.edu/html/microbial_threats/reportbrief.pdf
23. OMS. Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease. 2006. URL: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventingdisease.pdf
24. Lederberg, J., Infection emergent. *Jama*, 1996. 275(3): p. 243-5.
25. Lederberg, J., Infectious history. *Science*, 2000. 288(5464): p. 287-93.
26. Lederberg, J., Shope, R.E., Oaks, S.C. Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States. 1992. URL: <http://www.nap.edu/catalog/2008.html>
27. Grmek, M.D., Le concept de maladie émergente. *Hist Philos Life Sci*, 1993. 15(3): p. 281-96.
28. Grmek, M.D., The decline and emergence of diseases. *Hist Cienc Saude Manguinhos*, 1995. 2(2): p. 9-32.
29. Pontier, D., Guiserix, M., Fouchet, D., Sauvage, F., Gonzalez, J.P., Emergence of infectious diseases: when hidden pathogens break out. *C R Biol*, 2009. 332(6): p. 539-47.
30. Woolhouse, M.E., Gowtage-Sequeria, S., Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis*, 2005. 11(12): p. 1842-7. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no12/05-0997.htm>
31. Barreto, M.L., Teixeira, M.G., Carmo, E.H., Infectious diseases epidemiology. *J Epidemiol Community Health*, 2006. 60(3): p. 192-5.
32. Moutou, F., Zientara, S., Lautraite, A., Comment détecter l'émergence vraie ? *Epidemiol. et santé anim.*, 2003(44): p. 13-20. URL: http://aeema.vet-alfort.fr/public/pdf/revue/44_02.pdf
33. Barnouin, J., Vourc'h, G., Les maladies émergentes : un défi pour le développement durable des productions animales. *INRA Prod. Anim.*, 2004. 17(5): p. 355-63. URL: <http://www.inra.fr/productions-animales/an2004/tap2004/jb245.pdf>
34. Wolfe, N.D., Daszak, P., Kilpatrick, A.M., Burke, D.S., Bushmeat hunting, deforestation, and prediction of zoonoses emergence. *Emerg Infect Dis*, 2005. 11(12): p. 1822-7. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no12/04-0789.htm>
35. Bremer, V., Meyer, T., Marcus, U., Hamouda, O., Lymphogranuloma venereum emerging in men who have sex with men in Germany. *Euro Surveill*, 2006. 11(9): p. 152-4.
36. Götz, H.M., Ossewaarde, J.M., Nieuwenhuis, R.F., van der Meijden, W.I., Dees, J., Thio, B., de Zwart, O., van de Laar, M.J., A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in Western Europe. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004. 148(9): p. 441-2.
37. Spicuzza, L., Spicuzza, A., La Rosa, M., Polosa, R., Di Maria, G., New and emerging infectious diseases. *Allergy Asthma Proc*, 2007. 28(1): p. 28-34.
38. OMS, World Health Statistics 2008. 2008. p. 110. URL: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf
39. Gachelin, G., Maladies émergentes, in *Dictionnaire de la pensée médicale*, D. Lecourt, Editor. 2004, Presses Universitaires de France: Paris. p. 707-12.
40. Keele, B.F., Van Heuverswyn, F., Li, Y., Bailes, E., Takehisa, J., Santiago, M.L., Bibollet-Ruche, F., Chen, Y., Wain, L.V., Liegeois, F., Loul, S., Mpoudi Ngole, E., Bienvenue, Y., Delaporte, E., Brookfield, J.F., Sharp, P.M., Shaw, G.M., Peeters, M., Hahn, B.H., Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1. *Science*, 2006.
41. Worobey, M., Gemmel, M., Teuwen, D.E., Haselkorn, T., Kunstman, K., Bunce, M., Muyembe, J.J., Kabongo, J.M., Kalengayi, R.M., Van Marck, E., Gilbert, M.T., Wolinsky, S.M., Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature*, 2008. 455(7213): p. 661-4.
42. Lloyd-Smith, J.O., Schreiber, S.J., Kopp, P.E., Getz, W.M., Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*, 2005. 438(7066): p. 355-9.
43. Poutanen, S.M., Low, D.E., Severe acute respiratory syndrome: an update. *Curr Opin Infect Dis*, 2004. 17(4): p. 287-94.
44. Clarke, P.S., Ghani, A.C., A note on parameter estimation for variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic models. *Stat Med*, 2006.
45. Bishop, M.T., Hart, P., Aitchison, L., Baybutt, H.N., Plinston, C., Thomson, V., Tuzi, N.L., Head, M.W., Ironside, J.W., Will, R.G., Manson, J.C., Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol*, 2006. 5(5): p. 393-8.
46. Brandel, J.P., Maladie de Creutzfeldt-Jakob : quoi de nouveau ? *La Revue du Praticien*, 2007. 57(16): p. 1745-7.

47. Mackenzie, J.S., Field, H.E., Emerging encephalitogenic viruses: lyssaviruses and henipaviruses transmitted by frugivorous bats. *Arch Virol Suppl*, 2004(18): p. 97-111.
48. Institut de veille sanitaire. Viroses Emergentes. Océanie-Asie du Sud. 27 mars 2008. 2008. URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/viroses_emergentes_270308.pdf
49. Leroy, E.M., Rouquet, P., Formenty, P., Souquiere, S., Kilbourne, A., Froment, J.M., Bermejo, M., Smit, S., Karesh, W., Swanepoel, R., Zaki, S.R., Rollin, P.E., Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science*, 2004. 303(5656): p. 387-90.
50. Douhi, S., Ebola : des chauves-souris pour réservoir. *Biofutur*, 2006(264): p. 43-5.
51. Institut de recherche pour le développement, D.à.l.i.e.à.l.c.D., Rédaction : Gaëlle Courcoux, c., Une immunité naturelle contre Ebola ? *Actualité scientifique*, 2010. (337). URL: <http://www.ird.fr/toute-l-actualite/actualites/parutions-des-fas/une-immunite-naturelle-contre-ebola>
52. Morse, S.S., Factors in the Emergence of Infectious Diseases. 1995. 1(1). URL: <ftp://ftp.cdc.gov/pub/EID/vol1no1/adobe/morse.vol1no1.pdf>
53. Dealler, S., Lacey, R., Beef and bovine spongiform encephalopathy: the risk persists. *Nutr Health*, 1991. 7(3): p. 117-33.
54. CDC, Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009. 58(15): p. 400-2. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0421a1.htm>
55. Flahault, A., First estimation of direct H1N1pdm virulence: From reported non consolidated data from Mauritius and New Caledonia. *PLoS Curr Influenza*, 2009: p. RRN1010. URL: <http://knol.google.com/k/first-estimation-of-direct-h1n1pdm-virulence#>
56. CDC, Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009. 58(38): p. 1071-4. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58e0929a1.htm>
57. Telford, S.R., Goethert, H.K., Emerging tick-borne infections: rediscovered and better characterized, or truly 'new' ? *Parasitology*, 2004. 129 Suppl: p. S301-27.
58. Vial, L., Diatta, G., Tall, A., Ba, E.H., Bouganali, H., Durand, P., Sokhna, C., Rogier, C., Renaud, F., Trape, J.F., Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: longitudinal study. *Lancet*, 2006. 368(9529): p. 37-43.
59. Institut de veille sanitaire, Epidémie de rougeole en France. Données de déclaration obligatoire en 2010 et données provisoires pour début 2011. 2011. URL: http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole/Point_rougeole_220311.pdf
60. Institut de veille sanitaire. Bulletin Hebdomadaire International N°140 21 mai 2008 - 27 mai 2008. 2008. URL: http://www.invs.sante.fr/international/bhi/bhi_270508.pdf
61. Chastel, C., Le virus chikungunya : son extension récente dans le sud de l'Océan Indien et à l'île de la Réunion (2005-2006). *Bull Acad Natl Med*, 2005. 189(8): p. 1827-35.
62. Baylet, R. Actualité de 3 arboviroses : dengue, encéphalite japonaise, chikungunya. 2007. URL: <http://www.pratiquesensante.info/fichiers/ARBOVIROSES.pdf>
63. Taglioni, F. Chronique d'une catastrophe sanitaire, économique et sociale. L'île de La Réunion face au Chikungunya. Mai 2006. URL: <http://echogeo.revues.org/11168>
64. Schuffenecker, I., Iteaman, I., Michault, A., Murri, S., Frangeul, L., Vaney, M.C., Lavenir, R., Pardigon, N., Reynes, J.M., Pettinelli, F., Biscornet, L., Diancourt, L., Michel, S., Duquerroy, S., Guigon, G., Frenkiel, M.P., Brehin, A.C., Cubito, N., Despres, P., Kunst, F., Rey, F.A., Zeller, H., Brisse, S., Genome Microevolution of Chikungunya Viruses Causing the Indian Ocean Outbreak. *PLoS Med*, 2006. 3(7): p. e263.
65. Institut de veille sanitaire. Chikungunya dans l'Océan Indien. Point de situation au 19 février 2007. 2007. URL: http://www.invs.sante.fr/display/edito_esp?doc=presse%2F2007%2Fle_point_sur%2Fchikungunya_190207%2Findex.html
66. Lalitha, P., Rathinam, S., Banushree, K., Maheshkumar, S., Vijayakumar, R., Sathe, P., Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol*, 2007. 144(4): p. 552-6.
67. Brücker, G., 15 juin 2007 : entrée en vigueur du nouveau règlement sanitaire international. *BEH*, 2007(24): p. 205-16. URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2007/24/beh_24_2007.pdf
68. Labadie, K., Larcher, T., Joubert, C., Mannioui, A., Delache, B., Brochard, P., Guigand, L., Dubreil, L., Lebon, P., Verrier, B., de Lamballerie, X., Suhrbier, A., Cherel, Y., Le Grand, R., Roques, P., Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest*, 2010. URL: <http://www.jci.org/articles/view/40104/files/pdf>
69. Beaman, M.H., Emerging infections in Australia. *Ann Acad Med Singapore*, 1997. 26(5): p. 609-15.

70. Ernould, S., Walters, H., Alessandri, J.L., Llanas, B., Jaffar, M.C., Robin, S., Attali, T., Ramful, D., Combes, J.C., Chikungunya in paediatrics: epidemic of 2005-2006 in Saint-Denis, Reunion Island. *Arch Pediatr*, 2008. 15(3): p. 253-62.
71. Rwaguma, E.B., Lutwama, J.J., Sempala, S.D., Kiwanuka, N., Kamugisha, J., Okware, S., Bagambisa, G., Lanciotti, R., Roehrig, J.T., Gubler, D.J., Emergence of epidemic O'nyong-nyong fever in southwestern Uganda, after an absence of 35 years. *Emerg Infect Dis*, 1997. 3(1): p. 77. URL: <ftp://ftp.cdc.gov/pub/EID/vol3no1/adobe/letters.pdf>
72. Institut de veille sanitaire, Les infections à *Neisseria gonorrhoeae* en France en 2006 : progression importante chez les femmes et augmentation persistante des résistances à la ciprofloxacine. *BEH*, 2008(5-6). URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2008/05_06/beh_05_06_2008.pdf
73. Marcus, U., Zucs, P., Bremer, V., From the Centers for Disease Control and Prevention. *Shigella sonnei* outbreak among men who have sex with men--San Francisco, California, 2000-2001. *Jama*, 2002. 287(1): p. 37-8.
74. Manhart, L.E., Holmes, K.K., Hughes, J.P., Houston, L.S., Totten, P.A., *Mycoplasma genitalium* among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health*, 2007. 97(6): p. 1118-25.
75. Ogata, H., La Scola, B., Audic, S., Renesto, P., Blanc, G., Robert, C., Fournier, P.E., Claverie, J.M., Raoult, D., Genome sequence of *Rickettsia bellii* illuminates the role of amoebae in gene exchanges between intracellular pathogens. *PLoS Genet*, 2006. 2(5): p. e76.
76. Thomas, V., Herrera-Rimann, K., Blanc, D.S., Greub, G., Biodiversity of amoebae and amoeba-resisting bacteria in a hospital water network. *Appl Environ Microbiol*, 2006. 72(4): p. 2428-38.
77. Institut de veille sanitaire. Nombre de cas de listériose déclarés en France de 1999 à 2006. 2004. URL: http://www.invs.sante.fr/surveillance/listeriose/cas_1999_2006.pdf
78. Institut de veille sanitaire, Recrudescence récente des cas de listérioses en France. *BEH*, 2008(30-31): p. 269-72. URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2008/30_31/beh_30_31_2008.pdf
79. Toledo-Arana, A., Dussurget, O., Nikitas, G., Sesto, N., Guet-Revillet, H., Balestrino, D., Loh, E., Gripenland, J., Tiensuu, T., Vaitkevicius, K., Barthelemy, M., Vergassola, M., Nahori, M.A., Soubigou, G., Regnault, B., Coppee, J.Y., Lecuit, M., Johansson, J., Cossart, P., The *Listeria* transcriptional landscape from saprophytism to virulence. *Nature*, 2009(459): p. 950-6.
80. Ribet, D., Hamon, M., Guin, E., Nahori, M.A., Impens, F., Neyret-Kahn, H., Gevaert, K., Vandekerckhove, J., Dejean, A., Cossart, P., *Listeria monocytogenes* impairs SUMOylation for efficient infection. *Nature*, 2010. 464(7292): p. 1192-5.
81. Disson, O., Grayo, S., Huillet, E., Nikitas, G., Langa-Vives, F., Dussurget, O., Ragon, M., Le Monnier, A., Babinet, C., Cossart, P., Lecuit, M., Conjugated action of two species-specific invasion proteins for fetoplacental listeriosis. *Nature*, 2008(455): p. 1114-8
82. Goulet, V., Laurent, E., La listériose de la femme enceinte et du nouveau-né en France : évolution de 1984 à 2006. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2008(14-15): p. 107-10.
83. Institut de veille sanitaire. Notes d'information thématiques sur la situation sanitaire internationale. Cas d'infection par le virus Hendra, Queensland, Australie. 2008. URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/hendra_180708.pdf
84. Eaton, B.T., Broder, C.C., Wang, L.F., Hendra and Nipah viruses: pathogenesis and therapeutics. *Curr Mol Med*, 2005. 5(8): p. 805-16.
85. Durand, J.P., Simon, F., Tolou, H., Virus West Nile: à nouveau en France chez l'homme et les chevaux. *Rev Prat*, 2004. 54(7): p. 703-10.
86. Vallat, B. Les zoonoses émergentes et ré-émergentes. 2004. URL: http://www.oie.int/fr/Edito/fr_edito_nov04.htm
87. Desenclos, J.C. Maladies émergentes : mythes ou réalités ? 2002. URL: <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/CRC/emergence.ppt>
88. Molyneux, D.H., Common themes in changing vector-borne disease scenarios. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2003. 97(2): p. 129-32.
89. Diamond, J., Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*, 2002. 418(6898): p. 700-7.
90. Guillet, P. La colonisation des zones tempérées par des vecteurs d'origine tropicale : réalité ou fiction ? 2001. URL: http://www.eid-med.org/fr/les_Actes/synthese_bas.htm
91. Patz, J.A., Hulme, M., Rosenzweig, C., Mitchell, T.D., Goldberg, R.A., Githeko, A.K., Lele, S., McMichael, A.J., Le Sueur, D., Climate change: Regional warming and malaria resurgence. *Nature*, 2002. 420(6916): p. 627-8; discussion 8.
92. Jouan, R., Magaud, M., Changement climatique et santé aux Etats-Unis : impacts, adaptations et recherche. 2009, Ambassade de France à Washington - Mission pour la Science et la Technologie: Washington. URL: Télécharger le rapport gratuitement : http://www.bulletins-electroniques.com/rapports/smm09_068.htm
93. Wildlife Conservation Society. The Deadly Dozen. 2008. URL: http://www.wcs.org/media/file/DEADLYdozen_screen.pdf

94. Cohen, J., AIDS research. Reconstructing the origins of the AIDS epidemic from archived HIV isolates. *Science*, 2007. 318(5851): p. 731.
95. Gouvernement du Québec. Infections en émergence au Québec. 1998. URL: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/1997/97-210-1.pdf>
96. Chomel, B.B., Belotto, A., Meslin, F.X., Wildlife, exotic pets, and emerging zoonoses. *Emerg Infect Dis*, 2007. 13(1): p. 6-11. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/13/1/6.htm>
97. Carlier, M., Editorial : de l'émergence de pathologies infectieuses à la gestion des alertes sanitaires en hémovigilance. *Hémovigilance*, 2011. p. 1-2. URL: [http://www.afssaps.fr/Activites/Hemovigilance/Hemovigilance/\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Hemovigilance/Hemovigilance/(offset)/0)
98. CDC. West Nile virus transmission through blood transfusion--South Dakota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5604a4.htm>
99. Barzon, L., Franchin, E., Squarzon, L., Lavezzo, E., Toppo, S., Martello, T., Bressan, S., Pagni, S., Cattai, M., Piazza, A., Pacenti, M., Cusinato, R., Palu, G., Genome sequence analysis of the first human West Nile virus isolated in Italy in 2009. *Euro Surveill*, 2009. 14(44). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19384>
100. Martin, M., Legras, J.F., Pouchol, E., Trouvin, J.H., Évaluation du risque transfusionnel vis-à-vis de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France. *Transfus Clin Biol*, 2006. 13(5): p. 298-303.
101. Pavio, N., Eloit, M., Di Liberto, G., Boutrouille, A., Renou, C., L'hépatite E : une zoonose émergente ? *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 2008. 161(2): p. 119-25. URL: <http://academieveterinaire.free.fr/bulletin/pdf/2008/numero02/119.pdf>
102. Bigham, M., Enns, C.L., Holland, S.P., Buxton, J., Patrick, D., Marion, S., Morck, D.W., Kurucz, M., Yuen, V., Lafaille, V., Shaw, J., Mathias, R., VanAndel, M., Peck, S., Diffuse lamellar keratitis complicating laser in situ keratomileusis: post-marketing surveillance of an emerging disease in British Columbia, Canada, 2000-2002. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31(12): p. 2340-4.
103. Baum, S.G., Who cares about mumps? You should! *Clin Infect Dis*, 2008. 46(9): p. 1450-1. URL: <http://cid.oxfordjournals.org/content/46/9/1450.long>
104. Floret, D., Des nouveautés et... la rougeole ! *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2009(16-17): p. 145. URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/beh_16_17_2009.pdf
105. CDC, Progress toward interruption of wild poliovirus transmission--worldwide, January 2010-March 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011. 60(18): p. 582-6.
106. OMS, World Health Statistics 2009. 2009. p. 149. URL: http://www.who.int/whosis/whostat/FR_WHS09_Full.pdf
107. Liu, W., Li, Y., Learn, G.H., Rudicell, R.S., Robertson, J.D., Keele, B.F., Ndjango, J.B., Sanz, C.M., Morgan, D.B., Locatelli, S., Gonder, M.K., Kranzusch, P.J., Walsh, P.D., Delaporte, E., Mpoudi-Ngole, E., Georgiev, A.V., Muller, M.N., Shaw, G.M., Peeters, M., Sharp, P.M., Rayner, J.C., Hahn, B.H., Origin of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in gorillas. *Nature*, 2010. 467(7314): p. 420-5.
108. White, N.J., A Vaccine for Malaria. *N Engl J Med*, 2011.
109. van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M.F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R.J., Wolthers, K.C., Wertheim-van Dillen, P.M., Kaandorp, J., Spaargaren, J., Berkhout, B., Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*, 2004. 10(4): p. 368-73.
110. Iijima, Y., Tanaka, S., Ohishi, H., Multiple outbreaks of gastroenteritis due to a single strain of genotype II/4 Norovirus in Kobe, Japan, 2006: risk factors for norovirus spread in health care settings. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2008. 61: p. 419-21. URL: <http://www.nih.go.jp/JJID/61/419.pdf>
111. Kwan, W.H., Navarro-Sanchez, E., Dumortier, H., Decossas, M., Vachon, H., Dos Santos, F.B., Fridman, H.W., Rey, F.A., Harris, E., Despres, P., Mueller, C.G., Dermal-Type Macrophages Expressing CD209/DC-SIGN Show Inherent Resistance to Dengue Virus Growth. *PLoS Negl Trop Dis*, 2008. 2(10): p. e311. URL: <http://www.plosntds.org/article/info:doi/10.1371/journal.pntd.0000311>
112. Aubry, P., Les épidémies de dengue aux Antilles-Guyane dans un contexte d'émergence et de réémergence des arboviroses. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2008. 192(4): p. 781-93.
113. Hofhuis, A., Reimerink, J., Reusken, C., Scholte, E.J., Boer, A., Takken, W., Koopmans, M., The hidden passenger of lucky bamboo: do imported *Aedes albopictus* mosquitoes cause dengue virus transmission in the Netherlands? *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2009. 9(2): p. 217-20.
114. Stegmann-Planchard, S., Huc-Anais, P., *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : une pathologie émergente aux Antilles françaises ?

115. Bertillon, J., La grippe à Paris et dans quelques autres villes de France et de l'étranger en 1889-1890, in *Annuaire statistique de la ville de Paris pour l'année 1890*. 1892: Paris. p. 101- 32. URL: Le lien vers ce document est à la Bibliothèque interuniversitaire de médecine (BIUM, Paris) <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=20955&do=livre>
116. De, B.K., Brownlee, G.G., Kendal, A.P., Shaw, M.W., Complete sequence of a cDNA clone of the hemagglutinin gene of influenza A/Chicken/Scotland/59 (H5N1) virus: comparison with contemporary North American and European strains. *Nucleic Acids Res*, 1988. 16(9): p. 4181-2.
117. Miller, E., Hoschler, K., Hardelid, P., Stanford, E., Andrews, N., Zambon, M., Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serological study. *Lancet*, 2010.
118. Institut de veille sanitaire, Note actualisée sur l'épidémie 2010 de A(H1N1)2009 en Australie et en Nouvelle-Zélande 21 octobre 2010. 2010. p. 6 p. URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/ah1n1_hemisphere_sud_251010.pdf
119. Armengaud, A., Legros, F., Quatresous, I., Barre, H., Valayer, P., Fanton, Y., D'Ortenzio, E., Schaffner, F., A case of autochthonous Plasmodium vivax malaria, Corsica, August 2006. *Euro Surveill*, 2006. 11(11): p. E061116 3. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3081>
120. White, D.J., Means, R.G., Birkhead, G.S., Bosler, E.M., Grady, L.J., Chatterjee, N., Woodall, J., Hjelle, B., Rollin, P.E., Ksiazek, T.G., Morse, D.L., Human and rodent hantavirus infection in New York State: public health significance of an emerging infectious disease. *Arch Intern Med*, 1996. 156(7): p. 722-6.
121. Vazeille, M., Jeannin, C., Martin, E., Schaffner, F., Failloux, A.B., Chikungunya: a risk for Mediterranean countries? *Acta Trop*, 2008. 105(2): p. 200-2.
122. Tatem, A.J., Hay, S.I., Rogers, D.J., Global traffic and disease vector dispersal. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(16): p. 6242-7.
123. Tatem, A.J., Rogers, D.J., Hay, S.I., Global transport networks and infectious disease spread. *Adv Parasitol*, 2006. 62: p. 293-343.
124. Julvez, J., Ragavoodoo, C., Gopaul, A.R., Mouchet, J., Maladies humaines transmises par les culicidés dans les Îles du sud-ouest de l'Océan Indien. *Bulletin de la société de pathologie exotique*, 1998. 91(1): p. 99-103. URL: <http://www.pathexo.fr/pdf/Articles-bull/1998/1998n1/T91-1-MR96-096.pdf>
125. Killeen, G.F., Fillinger, U., Kiche, I., Gouagna, L.C., Knols, B.G., Eradication of Anopheles gambiae from Brazil: lessons for malaria control in Africa? *Lancet Infect Dis*, 2002. 2(10): p. 618-27.
126. Waterfield, N.R., Wren, B.W., Ffrench-Constant, R.H., Invertebrates as a source of emerging human pathogens. *Nat Rev Microbiol*, 2004. 2(10): p. 833-41.
127. Woolhouse, M.E., Haydon, D.T., Antia, R., Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps. *Trends Ecol Evol*, 2005. 20(5): p. 238-44.
128. Gern, L., Estrada-Pena, A., Frandsen, F., Gray, J.S., Jaenson, T.G., Jongejan, F., Kahl, O., Korenberg, E., Mehl, R., Nuttall, P.A., European reservoir hosts of Borrelia burgdorferi sensu lato. *Zentralbl Bakteriol*, 1998. 287(3): p. 196-204.
129. Mermin, J., Hutwagner, L., Vugia, D., Shallow, S., Daily, P., Bender, J., Koehler, J., Marcus, R., Angulo, F.J., Reptiles, amphibians, and human Salmonella infection: a population-based, case-control study. *Clin Infect Dis*, 2004. 38 Suppl 3: p. S253-61.
130. Artois, M., Fromont, E., Ars, J., La faune sauvage, indicatrice du risque possible de maladie émergente ? *Epidémiol. et santé anim.*, 2003(44): p. 21-31. URL: <http://aeema.vet-alfort.fr/public/pdf/revue/44.03.pdf>
131. Jones-Engel, L., Engel, G.A., Heidrich, J., Chalise, M., Poudel, N., Viscidi, R., Barry, P.A., Allan, J.S., Grant, R., Kyes, R., Temple monkeys and health implications of commensalism, Kathmandu, Nepal. *Emerg Infect Dis*, 2006. 12(6): p. 900-6.
132. van Agtmael, M.A., Perenboom, R.M., Twee HIV-positieve mannen met anorectale lymphogranuloma venereum en hepatitis C: opkomende soa's. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2004. 148(51): p. 2547-50.
133. Seligman, S.J., Single nucleotide polymorphisms in human genes and increased susceptibility to west nile virus disease. *J Infect Dis*, 2006. 193(8): p. 1187-8.
134. Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J.L., Daszak, P., Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 2008. 451(7181): p. 990-3.
135. Observatoire national sur les effets du réchauffement climatique, Changements climatiques et risques sanitaires en France. 2007. URL: <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000568/0000.pdf>
136. European Food Safety Authority, E., Parma, Italy,, ECDC, The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2010 in *EFSA Journal*. 2012. p. 442 pp. URL: <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/2597.pdf>

137. Imirizaldu, L., Miranda, L., Garcia-Gurtubay, I., Gaston, I., Urriza, J., Quesada, P., Neurocysticercosis. An emergent disease. *An Sist Sanit Navar*, 2004. 27(2): p. 201-9.
138. ECDC, EFSA, The Community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial Resistance and Foodborne Outbreaks in the European Union in 2006. 2007. URL: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/DocumentSet/Zoon_report_2006_en.pdf
139. Jones, T.F., Ingram, L.A., Fullerton, K.E., Marcus, R., Anderson, B.J., McCarthy, P.V., Vugia, D., Shiferaw, B., Haubert, N., Wedel, S., Angulo, F.J., A case-control study of the epidemiology of sporadic Salmonella infection in infants. *Pediatrics*, 2006. 118(6): p. 2380-7.
140. Sotir, M.J., Ewald, G., Kimura, A.C., Higa, J.I., Sheth, A., Troppy, S., Meyer, S., Hoekstra, R.M., Austin, J., Archer, J., Spayne, M., Daly, E.R., Griffin, P.M., Outbreak of Salmonella Wandsworth and Typhimurium infections in infants and toddlers traced to a commercial vegetable-coated snack food. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009. 28(12): p. 1041-6.
141. Schubel, N., Rupp, J., Gottschalk, S., Zabel, P., Dalhoff, K., Disseminated mycobacterium bovis infection in an immunocompetent host. *Eur J Med Res*, 2006. 11(4): p. 163-6.
142. Hars, J., Boschirol, M.L., Duvauchelle, A., Garin-Tastuji, B., La tuberculose à mycobacterium bovis chez le cerf et le sanglier en France : Émergence et risque pour l'élevage bovin. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 2006. 159(5): p. 393-401.
143. Ginsbourger, M., Guinard, A., Villena, I., Toxi-infection alimentaire collective à *Toxoplasma gondii*, liée à la consommation d'agneau, Aveyron, novembre 2010. 2011, Institut de veille sanitaire: Saint-Maurice. p. 13 p. . URL: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2011/Toxi-infection-alimentaire-collective-a-Toxoplasma-gondii-liee-a-la-consommation-d-agneau-Aveyron-novembre-2010>
144. Tillet, W.S., Cambier, M.J., Harris, W.H., Sulfonamide-Fast Pneumococci. A Clinical Report of Two Cases of Pneumonia Together with Experimental Studies on the Effectiveness of Penicillin and Tyrothricin against Sulfonamide-Resistant Strains. *J Clin Invest*, 1943. 22(2): p. 249-55. URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=435234>
145. Door, J.P., Blandin, M.C. Rapport sur le risque épidémique. 2005. URL: <http://www.assembleenationale.fr/12/rap-off/i2327-t2.asp>
146. Kirby, W.M., Properties of a Penicillin Inactivator Extracted from Penicillin-Resistant Staphylococci. *J Clin Invest*, 1945. 24(2): p. 170-4. URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=435446&blobtype=pdf>
147. Bergogne-Berezin, E., Medical economics and optimal antibiotic therapy. *Biomed Pharmacother*, 1982. 36(8-9): p. 393-5.
148. Pépin, S., Ricordeau, P., La consommation d'antibiotiques : situation en France au regard des autres pays européens. *Points de repère*, 2006(6). URL: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/pointreperen_6.pdf
149. Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Coenen, S., Van Herck, K., Goossens, H., écrit), D.S.J.C.t., Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2007. 369(9560): p. 482-90.
150. Brinster, S., Lamberet, G., Staels, B., Trieu-Cuot, P., Gruss, A., Poyart, C., Type II fatty acid synthesis is not a suitable antibiotic target for Gram-positive pathogens. *Nature*, 2009. 458(7234): p. 83-6.
151. Brady, R.R., Wasson, A., Stirling, I., McAllister, C., Damani, N.N., Is your phone bugged? The incidence of bacteria known to cause nosocomial infection on healthcare workers' mobile phones. *Journal of Hospital Infection*, 2006. 62(1): p. 123-5.
152. Barr, B., Felkner, M., Diamond, P.M., High school athletic departments as sentinel surveillance sites for community-associated methicillin-resistant staphylococcal infections. *Tex Med*, 2006. 102(4): p. 56-61.
153. Collins, A., Forrest, B., Klevens, R., Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections Among Dialysis Patients --- United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007. 56(9): p. 197-9. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5609a3.htm>
154. CDC, Severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia associated with influenza--Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007. 56(14): p. 325-9. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5614a1.htm>
155. Institut de veille sanitaire. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2005. 2008. URL: http://www.invs.sante.fr/publications/2008/bmr_raisin/RAPP_SCI_BMR-Raisin_Web.pdf
156. Henard, S., Betala, J.-F., Jouzeau, N., Lapique, B., Raclot, I., Barthélemy, M., Rabaud, C., Mise en place d'une mission régionale pour coordonner la prise en charge d'une épidémie de colonisation digestive à entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en région Lorraine, France. *BEH*, 2008(41-42): p. 385-408. URL: <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/BEH/2008/41-42/41-42.pdf?WX1GX-Q3386-773Q3-GW71G-X9340>

157. Weigel, L.M., Donlan, R.M., Shin, D.H., Jensen, B., Clark, N.C., McDougal, L.K., Zhu, W., Musser, K.A., Thompson, J., Kohlerschmidt, D., Dumas, N., Limberger, R.J., Patel, J.B., High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. 51(1): p. 231-8.
158. Fortineau, N., Leclerc, R., Maugat, S., Robert, J., Entérocoques résistants à la vancomycine : données des réseaux de l'ONERBA et résultats de l'enquête nationale trans-réseaux 2006 sur le portage digestif. *Médecine et maladies infectieuses*, 2008. 38(2): p. S65-S7.
159. Boyle, R.J., Curtis, N., Kelly, N., Garland, S.M., Carapetis, J.R., Clinical implications of inducible beta-lactamase activity in Gram-negative bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002. 21(10): p. 935-40.
160. Antoine, D., Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. *BEH*, 2007(11). URL: <http://www.invs.sante.fr/BEH/2007/11/index.htm>
161. Makarov, V., Manina, G., Mikusova, K., Mollmann, U., Ryabova, O., Saint-Joanis, B., Dhar, N., Pasca, M.R., Buroni, S., Lucarelli, A.P., Milano, A., De Rossi, E., Belanova, M., Bobovska, A., Dianiskova, P., Kordulakova, J., Sala, C., Fullam, E., Schneider, P., McKinney, J.D., Brodin, P., Christophe, T., Waddell, S., Butcher, P., Albrethsen, J., Rosenkrands, I., Brosch, R., Nandi, V., Bharath, S., Gaonkar, S., Shandil, R.K., Balasubramanian, V., Balganes, T., Tyagi, S., Grosset, J., Riccardi, G., Cole, S.T., Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science*, 2009. 324(5928): p. 801-4.
162. Conde, M.B., Efron, A., Loreda, C., De Souza, G.R., Graca, N.P., Cezar, M.C., Ram, M., Chaudhary, M.A., Bishai, W.R., Kritski, A.L., Chaisson, R.E., Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*, 2009. 373(9670): p. 1183-9.
163. Institut Pasteur. Dossier : "Les maladies infectieuses", mars 2005. 2005. URL: <http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/malinfecieuses>
164. Institut Pasteur. Communiqué de presse Tuberculose : le bacille se réfugie dans les cellules adipeuses. 2006. URL: <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiques/06Adipeuses.htm>
165. Kublin, J.G., Cortese, J.F., Njunju, E.M., Mukadam, R.A., Wirima, J.J., Kazembe, P.N., Djimde, A.A., Kouriba, B., Taylor, T.E., Plowe, C.V., Reemergence of chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* malaria after cessation of chloroquine use in Malawi. *J Infect Dis*, 2003. 187(12): p. 1870-5.
166. Vinetz, J.M., Emerging chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* (Benign Tertian) malaria: the need for alternative drug treatment. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(8): p. 1073-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575722>
167. McDonald, L.C., Killgore, G.E., Thompson, A., Owens, R.C., Jr., Kazakova, S.V., Sambol, S.P., Johnson, S., Gerding, D.N., An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2005. 353(23): p. 2433-41.
168. Coignard, B., Barbut, F., Blanckaert, K., Thiolet, J.M., Poujol, I., Carbonne, A., Petit, J.C., Desenclos, J.C., Emergence of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease, France, 2006. *Euro Surveill*, 2006. 11(9). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?PublicationType=W&Volume=11&Issue=37&OrderNumber=1>
169. Institut de veille sanitaire. Emergence d'infections digestives liées à *Clostridium difficile* de type 027, France, janvier à septembre 2006. Bilan au 19/09/2006. 2006. URL: http://www.invs.sante.fr/presse/2006/le_point_sur/clostridium_difficile_190906/index.html
170. Calfee, D.P., *Clostridium difficile*: a reemerging pathogen. *Geriatrics*, 2008. 63(9): p. 10-21.
171. Barbut, F., Petit, J.C., Epidémiologie des infections nosocomiales à *Clostridium difficile*. *Presse Med*, 1996. 25(8): p. 385-92.
172. Lowy, I., Molrine, D.C., Leav, B.A., Blair, B.M., Baxter, R., Gerding, D.N., Nichol, G., Thomas, W.D., Jr., Leney, M., Sloan, S., Hay, C.A., Ambrosino, D.M., Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*, 2010. 362(3): p. 197-205.
173. Garborg, K., Waagsbo, B., Stallemo, A., Matre, J., Sundoy, A., Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010. 42(11-12): p. 857-61.
174. Hung, C.C., Chen, P.J., Hsieh, S.M., Wong, J.M., Fang, C.T., Chang, S.C., Chen, M.Y., Invasive amoebiasis: an emerging parasitic disease in patients infected with HIV in an area endemic for amoebic infection. *Aids*, 1999. 13(17): p. 2421-8.
175. Munoz, P., Bouza, E., Cuenca-Estrella, M., Eiros, J.M., Perez, M.J., Sanchez-Somolinos, M., Rincon, C., Hortal, J., Pelaez, T., *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(11): p. 1625-34.
176. Graf, C., Gavazzi, G., *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation. *J Infect*, 2007. 54(3): p. 310-1.
177. Walsh, T.J., Groll, A.H., Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transpl Infect Dis*, 1999. 1(4): p. 247-61.

178. Husain, S., Alexander, B.D., Munoz, P., Avery, R.K., Houston, S., Pruett, T., Jacobs, R., Dominguez, E.A., Tollemar, J.G., Baumgarten, K., Yu, C.M., Wagener, M.M., Linden, P., Kusne, S., Singh, N., Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-Aspergillus mycelial fungi. *Clin Infect Dis*, 2003. 37(2): p. 221-9.
179. Revankar, S.G., Patterson, J.E., Sutton, D.A., Pullen, R., Rinaldi, M.G., Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(4): p. 467-76.
180. Nagano, Y., Millar, B.C., Goldsmith, C.E., Elborn, J.S., Rendall, J., Moore, J.E., Emergence of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 2007. 92(7): p. 607.
181. Institut national de recherche agronomique. Dossier scientifique : "Maladies émergentes". 2005. URL: http://www.inra.fr/la_sciences_et_vous/dossiers_scientifiques/maladies_emergentes
182. Institut de veille sanitaire, 1er juin 2010 - 8 juin 2010. *Bulletin Hebdomadaire International*, 2010. (246). URL: http://www.invs.sante.fr/international/bhi/bhi_090610.pdf
183. Institut de veille sanitaire. Notes d'information thématiques sur la situation sanitaire internationale. Epidémie de fièvre jaune, Brésil 2007-2008. 5 février 2008. 2008. URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/FJ_Brazil_2008.pdf
184. Institut de recherche pour le développement, Le réservoir du virus de Marburg identifié chez une espèce de chauve souris frugivore. *Actualités scientifiques*, 2007(124). URL: <http://www.ird.fr/fr/actualites/fiches/2007/fas274.pdf>
185. Institut de veille sanitaire. Syndrome viral dû à un nouvel arénavirus, Zambie/Afrique du Sud 14 novembre 2008. 2008. URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_nouvel_arenavirus_afsud_141108.pdf
186. Duizer, E. Emerging food-borne Hepatitis E and porcine transmission. in *161st Meeting, SGM. Food, fluids, fingers, faeces and flies – food- and water- borne pathogens. Monday 3 September 2007*. 2007. University of Edinburgh: Society for General Microbiology (SGM).
187. Bach, N., Cuvillon, D., Brouard, J., Lafay, F., Freymuth, F., Legrand, L., Guillois, B., Duhamel, J.F., Acute respiratory tract infections due to a human metapneumovirus in children: descriptive study and comparison with respiratory syncytial virus infections. *Arch Pediatr*, 2004. 11(3): p. 212-5.
188. Freymuth, F., A., V., Tripey, V., Bach, N., Nimal, D., Legrand, L., Dina, J., Brouard, J., Un nouveau virus : le métapneumovirus humain. *La Revue du Praticien*, 2007. 57(17): p. 1909-11.
189. Hayden, F.G., Respiratory viral threats. *Curr Opin Infect Dis*, 2006. 19(2): p. 169-78.
190. Arnold, J.C., Singh, K.K., Milder, E., Spector, S.A., Sawyer, M.H., Galvali, S., Glaser, C., Human metapneumovirus associated with central nervous system infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009. 28(12): p. 1057-60.
191. Bonzel, L., Tenenbaum, T., Schrotten, H., Schildgen, O., Schweitzer-Krantz, S., Adams, O., Frequent Detection of Viral Coinfection in Children Hospitalized With Acute Respiratory Tract Infection Using a Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Pediatr Infect Dis J*, 2008.
192. Hutson, C.L., Lee, K.N., Abel, J., Carroll, D.S., Montgomery, J.M., Olson, V.A., Li, Y., Davidson, W., Hughes, C., Dillon, M., Spurlock, P., Kazmierczak, J.J., Austin, C., Miser, L., Sorhage, F.E., Howell, J., Davis, J.P., Reynolds, M.G., Braden, Z., Karem, K.L., Damon, I.K., Regnery, R.L., Monkeypox zoonotic associations: insights from laboratory evaluation of animals associated with the multi-state US outbreak. *Am J Trop Med Hyg*, 2007. 76(4): p. 757-68.
193. Hance, P., Garnotel, E., Morillon, M., Chiroptères et zoonoses, une émergence sur les cinq continents. *Med Trop.*, 2006. 66(2): p. 119 - 24. URL: http://www.revuedemedecinetropicale.com/119-124_-synth_hance.pdf
194. Rousset, D., Rakoto-Andrianarivelo, M., Razafindratsimandresy, R., Randriamanalina, B., Guillot, S., Balanant, J., Mauciere, P., Delpeyroux, F., Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar. *Emerg Infect Dis*, 2003. 9(7): p. 885-7. URL: <http://www.cdc.gov/NCIDOD/eid/vol9no7/pdfs/02-0692.pdf>
195. Pepose, J.S., Keadle, T.L., Morrison, L.A., Ocular herpes simplex: changing epidemiology, emerging disease patterns, and the potential of vaccine prevention and therapy. *Am J Ophthalmol*, 2006. 141(3): p. 547-57.
196. Institut de veille sanitaire. Epidémie de syndrome mains-pieds-bouche à entérovirus Ev71 en Asie. 6 mai 2008. 2008. URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_ev71_asie_060508.pdf
197. Parola, P., Davoust, B., Raoult, D., Tick- and flea-borne rickettsial emerging zoonoses. *Vet Res*, 2005. 36(3): p. 469-92.
198. Anderson, B.E., Dawson, J.E., Jones, D.C., Wilson, K.H., Ehrlichia chaffeensis, a new species associated with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol*, 1991. 29(12): p. 2838-42.
199. George, J.C., Comment un syndrome grippal estival peut révéler un premier cas d'ehrlichiose granulocytaire humaine en France. *La revue du praticien. Médecine générale*, 1999. 13(475): p. 1715-7. URL: <http://www.maladies-atiques.com/TAP/GeorgeComment%20un%20syndromegrippalEGH.pdf>

200. Brouqui, P., Stein, A., Tissot-Dupont, H.T., Gallian, P., Badiaga, S., Rolain, J.M., Mege, J.L., La Scola, B., Berbis, P., Raoult, D., Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine (Baltimore)*, 2005. 84(1): p. 61-8.
201. Cutler, S.J., Possibilities for relapsing fever reemergence. *Emerg Infect Dis*, 2006. 12(3): p. 369-74.
202. Belongia, E.A., Epidemiology and impact of coinfections acquired from Ixodes ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2002. 2(4): p. 265-73.
203. Alfandari, S. Pathologies émergentes. 2005. URL: <http://www.infectio-lille.com/diaporamas/SA/inf-emerg-arih-29092005.PPT>
204. Del Giudice, P., Blanc-Amrane, V., Bahadoran P, Caumes, E., Marty, P., Lazar, M., Boissy C., Desruelles F., Izri A., Ortonne J.P., Counillon E., Chosidow O., Delaunay P., Pyemotes ventricosus dermatitis, southeastern France. *Emerg Infect Dis*, 2008. 14(11): p. 1759-61. URL: <http://www.cdc.gov/eid/content/14/11/1759.htm>
205. Munsiff, S.S., Li, J., Cook, S.V., Piatek, A., Laraque, F., Ebrahimzadeh, A., Fujiwara, P.I., Trends in drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in New York City, 1991-2003. *Clin Infect Dis*, 2006. 42(12): p. 1702-10.
206. de Pontual, L., Hollebecque, V., Bessa, Z., Camard, O., Lachassine, E., Muller, M.H., Gaudelus, J., Childhood tuberculosis in a low-income Paris suburb: lessons from a resurgence brought under control. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004. 8(8): p. 976-81.
207. Aubry, P. Diplôme Universitaire de Médecine tropicale des pays de l'Océan indien : "Le choléra". 2007. URL: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/cholera.htm>
208. Institut de veille sanitaire, Choléra en Haïti et diffusion internationale. Point au 10 février 2011. 2011. URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_cholera_haiti_100211.pdf
209. Musnier, J., Bientôt du nouveau sur la fièvre Q. *Activéto*, 2003. (25). URL: <http://www.zoopole.com/fr/formations/urgtv2003/doc/presse.pdf>
210. Tissot-Dupont, H., Amadei, M.A., Nezri, M., Raoult, D., Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis*, 2004. 10(7): p. 1264-9. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no7/03-0724.htm>
211. Vall Mayans, M., Caballero E, Garcia de Olalla, P., Armengol, P., Codina, M., Barberà, M., Sanz B, Andreu A, Caylà, A., Outbreak of lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in barcelona 2007/08 - an opportunity to debate sexual health at the eurogames 2008. *Euro Surveill*, 2008(Juin 2008). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18908>
212. Sizaire, V., Nackers, F., Comte, E., Portaels, F., Mycobacterium ulcerans infection: control, diagnosis, and treatment. *Lancet Infect Dis*, 2006. 6(5): p. 288-96.
213. Portaels, F., Meyers, W.M., Ablordey, A., Castro, A.G., Chemlal, K., De Rijk, P., First Cultivation and Characterization of Mycobacterium ulcerans from the Environment. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008. 2(3): p. 1-12. URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2268003&blobtype=pdf>
214. Johnson, R.C., Sopoh, G.E., Barogui, Y., Dossou, A., Fourn, L., Zohoun, T., Mise en place d'un système de surveillance de l'ulcère de Buruli au Bénin : point de 4 années de surveillance. *Sante*, 2008. 18(1): p. 9-13.
215. Chauty, A., Ardant, M.F., Marsollier, L., Pluschke, G., Landier, J., Adeye, A., Goundote, A., Cottin, J., Ladikpo, T., Ruf, T., Ji, B., Oral treatment for Mycobacterium ulcerans infection: results from a pilot study in Benin. *Clin Infect Dis*, 2011. 52(1): p. 94-6.
216. Savioli, L., Smith, H., Thompson, A., Giardia and Cryptosporidium join the 'Neglected Diseases Initiative'. *Trends Parasitol*, 2006. 22(5): p. 203-8.
217. Grzeszczuk, A., Prokopowicz, D., Cryptosporidium parvum: an emerging threat to the man. *Przegl Epidemiol*, 1999. 53(3-4): p. 345-53.
218. Christensson, D., Echinococcus Multilocularis and Trichinella spp. two re-emerging parasites. *Acta Vet Scand Suppl*, 2003. 100: p. 41-3.
219. Sreter, T., Szell, Z., Egyed, Z., Varga, I., Echinococcus multilocularis: an emerging pathogen in Hungary and Central Eastern Europe? *Emerg Infect Dis*, 2003. 9(3): p. 384-6.
220. Giraudoux, P., Raoul, F., Boue, F., Combes, B., Piarroux, R., Bresson-Hadni, S., Vuitton, D.A., Où l'échinococcose alvéolaire sévit-elle ? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2008. 192(6): p. 1119-25; discussion 26-30.
221. Houze, S., Ancelle, T., Matra, R., Boceno, C., Carlier, Y., Gajadhar, A.A., Dupouy-Camet, J., Trichinellosis acquired in Nunavut, Canada in September 2009: meat from grizzly bear suspected. *Euro Surveill*, 2009. 14(44).
222. Dhurandhar, N.V., Infectobesity: obesity of infectious origin. *Journal of Nutrition*, 2001. 131(10): p. 2794S-7S. URL: <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/131/10/2794S>

223. Gami, A.S., Witt, B.J., Howard, D.E., Erwin, P.J., Gami, L.A., Somers, V.K., Montori, V.M., Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 49(4): p. 403-14.
224. Dumit, J., Illnesses you have to fight to get: facts as forces in uncertain, emergent illnesses. *Soc Sci Med*, 2006. 62(3): p. 577-90.
225. Loulergue, P., Callard, P., Bonnard, P., Pialoux, G., La stéatose hépatique : une maladie émergente chez les patients infectés par le VIH. *Pathol Biol (Paris)*, 2006. 54(10): p. 587-90.
226. Chen, H.M., Li, S.J., Chen, H.P., Wang, Q.W., Li, L.S., Liu, Z.H., Obesity-Related Glomerulopathy in China: A Case Series of 90 Patients. *Am J Kidney Dis*, 2008.
227. Diomedes, M., Leone, G., Renna, A., The role of chronic infection and inflammation in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular disease. *Timely Top Med Cardiovasc Dis*, 2006. 10: p. E6.
228. Atkinson, R.L., Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clinic Proceedings*, 2007. 82(10): p. 1192-8.
229. Goodson, J.M., Groppo, D., Halem, S., Carpino, E., Is obesity an oral bacterial disease? *Journal of Dental Research*, 2009. 88(6): p. 519-23. URL: <http://jdr.sagepub.com/cgi/content/full/88/6/519>
230. Thjodleifsson, B., Olafsson, I., Gislason, D., Gislason, T., Jogi, R., Janson, C., Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect Dis*, 2008. 40(5): p. 381-6.
231. Pasceri, V., Patti, G., Cammarota, G., Pristipino, C., Richichi, G., Di Sciascio, G., Virulent strains of Helicobacter pylori and vascular diseases: a meta-analysis. *Am Heart J*, 2006. 151(6): p. 1215-22.
232. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermudez-Humaran, L.G., Gratadoux, J.J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J.P., Corthier, G., Grangette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottiere, H.M., Dore, J., Marteau, P., Seksik, P., Langella, P., Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008.
233. Lombardi, V.C., Ruscetti, F.W., Das Gupta, J., Pfost, M.A., Hagen, K.S., Peterson, D.L., Ruscetti, S.K., Bagni, R.K., Petrow-Sadowski, C., Gold, B., Dean, M., Silverman, R.H., Mikovits, J.A., Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*, 2009. 326(5952): p. 585-9.
234. Rodriguez-Nava, V., Zoropoguy, A., Laurent F., Blaha, D., Couble, A., Mounié, D., Boiron, P., La nocardiose, une maladie en expansion. *Antibiotiques*, 2008. 10(3): p. 115-27.
235. Bouza, E., Munoz, P., Rodriguez, C., Grill, F., Rodriguez-Creixems, M., Banares, R., Fernandez, J., Garcia-Pagan, J.C., Endotipitis: an emerging prosthetic-related infection in patients with portal hypertension. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004. 49(2): p. 77-82.
236. Budin, C., F., V.-T., Le Gall, C., Bouvier, R., Lachaux, A. Les œsophagites à éosinophiles : un piège diagnostique (à propos de 3 observations). 2004. URL: <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OA-Resumes-JFPD/2004/Mercredi/3987.htm>
237. Fauci, A.S., Emerging and reemerging infectious diseases: the perpetual challenge. *Acad Med*, 2005. 80(12): p. 1079-85.
238. OMS. The World Health Assembly adopts resolution WHA59.2 on application of the International Health Regulations (2005) to strengthen pandemic preparedness and response. 2006. URL: <http://www.who.int/csr/ihr/wharesolution2006/en/index.html>
239. Assemblée nationale, Rapport au nom de la commission d'enquête sur la manière dont a été programmée, expliquée et gérée la campagne de vaccination contre la grippe A(H1N1), Lagarde, J. -C., Door, J. -P., 2010. p. 742. URL: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/pdf/rap-enq/r2698.pdf>
240. Roumagnac, P., Weill, F.X., Dolecek, C., Baker, S., Brisse, S., Chinh, N.T., Le, T.A., Acosta, C.J., Farrar, J., Dougan, G., Achtman, M., Evolutionary history of Salmonella typhi. *Science*, 2006. 314(5803): p. 1301-4.
241. Berthet, N., Leclercq, I., Dublineau, A., Shigematsu, S., Burguiere, A.M., Filippone, C., Gessain, A., Manuguerra, J.C., High-density resequencing DNA microarrays in public health emergencies. *Nature Biotechnology*, 2010. 28(1): p. 25-7. URL: <http://www.nature.com/nbt/journal/v28/n1/full/nbt0110-25.html>
242. Colizza, V., Barrat, A., Barthelemy, M., Vespignani, A., Predictability and epidemic pathways in global outbreaks of infectious diseases: the SARS case study. *BMC Med*, 2007. 5(1): p. 34.
243. Saadatian-Elahi, M., Facy, F., Del Signore, C., Vanhems, P., Perception du risque épidémique dans la population générale de la région Rhône-Alpes, France, 2006. *BEH*, 2007(34): p. 302-4. URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2007/34/beh_34_2007.pdf
244. Setbon, M., Raude, J., Factors in vaccination intention against the pandemic influenza A/H1N1. *Eur J Public Health*, 2010. 20(5): p. 490-4.

245. van der Heide, D.H., Coutinho, R.A., No effect of the 1918 influenza pandemic on the incidence of acute compulsory psychiatric admissions in Amsterdam. *Eur J Epidemiol*, 2006. 21(3): p. 249-50.
246. Tansey, C.M., Louie, M., Loeb, M., Gold, W.L., Muller, M.P., de Jager, J., Cameron, J.I., Tomlinson, G., Mazzulli, T., Walmsley, S.L., Rachlis, A.R., Mederski, B.D., Silverman, M., Shainhouse, Z., Ephtimios, I.E., Avendano, M., Downey, J., Styra, R., Yamamura, D., Gerson, M., Stanbrook, M.B., Marras, T.K., Phillips, E.J., Zamel, N., Richardson, S.E., Slutsky, A.S., Herridge, M.S., One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*, 2007. 167(12): p. 1312-20.
247. Shaw, K., The 2003 SARS outbreak and its impact on infection control practices. *Public Health*, 2006. 120(1): p. 8-14.
248. Geng Wen-kui, Zhuo Jia-tong, Liu De-cheng, Huang Yan-xia, Huang Lin, Wei Hui, Xiao-lan, T., The three networks framework to deal with public health emergencies in Guangxi, China. *Can J Public Health*, 2006. 97(5): p. 398-401.
249. Matthews, C. Voler en liberté sous étroite surveillance. Plan pour un système de suivi mondial des oiseaux sauvages. 2006. URL: <http://www.fao.org/newsroom/fr/news/2006/1000311/index.html>
250. OMS. Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments. 2005. URL: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_0705_fr.pdf
251. Niedrig M, Niklasson B, Lloyd G, Schmitz H, LeGuenno B, Création d'un réseau européen pour le diagnostic des maladies virales " importées " (ENIVD). *Eurosurveillance*, 1998. 3(7). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=108&LanguageId=1>
252. Desenclos, J.C., La surveillance des maladies infectieuses : principes et organisation en France en 2005. *Med Mal Infect*, 2005. 35(5): p. 232-44.
253. OMS. Surveillance mondiale des maladies infectieuses. 1998. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs200/fr/index.html>
254. Woodall, J., Official versus unofficial outbreak reporting through the Internet. *Int J Med Inform*, 1997. 47(1-2): p. 31-4.
255. Journal officiel de la république française. Arrêté du 22 janvier 2009 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés. 2009. URL: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020219178&dateTexte=&categorieLien=id>
256. Singapour, A.A.d.F.à., EHI développe un kit diagnostic pour la dengue avec un simple prélèvement de salive. 2011, Bulletin électronique. URL: <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/67322.htm>
257. Institut de recherche pour le développement. Rapport de mission de recherche sur le Chikungunya 2006. 2006. URL: http://www.ird.fr/fr/actualites/chikungunya/rapport_022006.pdf
258. Gostin, L.O., Législation sanitaire et maladies transmissibles : rôle du droit à une époque de menaces microbiennes. *RILS*, 1998. 49(1): p. 215-33. URL: <http://www.refer.sn/rds/IMG/pdf/15GOSTIN.pdf>
259. Institut de veille sanitaire. Le dispositif de surveillance des maladies à déclaration obligatoire. 2006. URL: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/mdo/index.htm>
260. Antonioti, S., Pellissier, V., Siméoni, M.C., Manuel, C. Déclaration obligatoire des maladies infectieuses : des maladies pestilentielles aux maladies émergentes. 2002. URL: http://fulltext.bdsp.tm.fr/Sfsp/SantePublique/2002/2/165_178.pdf?W30XG-W469X-0QXW3-39800-XQ314
261. Bulugahapitiya, U., Siyambalapatiya, S., Seneviratne, S.L., Fernando, D.J., Dengue fever in travellers: A challenge for European physicians. *Eur J Intern Med*, 2007. 18(3): p. 185-92.
262. Chin, J. Renforcement des Systèmes d'Alerte Précoce et de la Surveillance des Evénements de Santé Publique de Portée Internationale. 2005. URL: http://www.who.int/csr/labepidemiology/ihr_ewar_background_fr.pdf
263. OMS. Résolution WPR/RC55.R5. Riposte aux flambées épidémiques, notamment au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et à la grippe et révision du Règlement sanitaire international. 2004. URL: http://www.wpro.who.int/rcm/fr/archives/rc55/rc_resolutions/wpr_rc55_r05.htm
264. OMS. Rapport sur la santé dans le monde 2007 - Un avenir plus sûr : la sécurité sanitaire mondiale au XXI^e siècle. 2007. URL: http://www.who.int/whr/2007/07_report_fr.pdf
265. Haut conseil de la santé publique (HCSP), Mise en œuvre du règlement sanitaire international. 2010. URL: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101029_miseoeuvreRSI.pdf
266. OMS. The world health report 2006 - Working together for health. 2006. URL: <http://www.who.int/whr/2006/en/index.html>
267. Davoust, B., L., M.J., Mickaël, B., Pour une approche préventive des zoonoses : la création d'une cellule de détection précoce des infections animales. Discussion. *Bulletin de l'Académie nationale de Médecine*, 2008. 192(3): p. 541-54.

268. Kourilsky, F., Optimiser l'action de la France pour l'amélioration de la santé mondiale. 2007, La documentation française: Paris. p. 313. URL: <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000174/0000.pdf>
269. Porotto, M., Yi, F., Moscona, A., Lavan, D.A., Synthetic protocells interact with viral nanomachinery and inactivate pathogenic human virus. *PLoS One*, 2011. 6(3): p. e16874. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0016874>
270. Couderc, T., Khandoudi, N., Grandadam, M., Visse, C., Gangneux, N., Bagot, S., Prost, J.F., Lecuit, M., Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *J Infect Dis*, 2009. 200(4): p. 516-23.
271. Akahata, W., Yang, Z.Y., Andersen, H., Sun, S., Holdaway, H.A., Kong, W.P., Lewis, M.G., Higgs, S., Rossmann, M.G., Rao, S., Nabel, G.J., A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection. *Nature Medicine*, 2010. 16(3): p. 334-8.
272. Vreysen, M.J., Saleh, K.M., Ali, M.Y., Abdulla, A.M., Zhu, Z.R., Juma, K.G., Dyck, V.A., Msangi, A.R., Mkonyi, P.A., Feldmann, H.U., *Glossina austeni* (Diptera: Glossinidae) eradicated on the island of Unguja, Zanzibar, using the sterile insect technique. *J Econ Entomol*, 2000. 93(1): p. 123-35.
273. Commission européenne, Contrer la résistance microbienne. *RTD Info. Magazine de la recherche européenne*, 2003(37). URL: http://ec.europa.eu/research/rtdinfo/37/article_60_fr.html
274. Haine, E.R., Moret, Y., Siva-Jothy, M.T., Rolff, J., Antimicrobial defense and persistent infection in insects. *Science*, 2008. 322(5905): p. 1257-9.
275. Raoult, D. Création d'un pôle Maladies infectieuses et tropicales à Marseille. 2006. URL: <http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/files/Documents-Raoult/infectiopole.pdf>
276. Castilla J, M.J., Martínez-Artola V, Reina G, Martínez-Baz I, García Cenoz M, Alvarez N, Irisarri F, Arriazu M, Elía F, Salcedo E., Effectiveness of trivalent seasonal and monovalent influenza A(H1N1)2009 vaccines in population with major chronic conditions of Navarre, Spain: 2010/11 mid-season analysis. *Euro Surveill*, 2011. 16(7): p. 1-6. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19799>
277. Sénat, Rapport de la commission d'enquête (1) sur le rôle des firmes pharmaceutiques dans la gestion par le Gouvernement de la grippe A (H1N1)v, créée sur la demande du groupe Communiste, Républicain et Citoyen et des sénateurs du Parti de Gauche, dont la Conférence des Présidents a pris acte le 10 février 2010, en vertu de l'article 6 bis, alinéa 3, du Règlement du Sénat, Autain, F., Milon, A.. 2010. URL: <http://www.senat.fr/rap/r09-685-1/r09-685-11.pdf>
278. Institut Pasteur. Communiqué de presse "L'Institut Pasteur renforce sa mobilisation contre les maladies émergentes". 2008. URL: <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00001e-013/presse/communiques-de-presse/2007/l-institut-pasteur-renforce-sa-mobilisation-contre-les-maladies-emergentes>
279. Doshi, P., Trends in recorded influenza mortality: United States, 1900-2004. *Am J Public Health*, 2008. 98(5): p. 939-45.
280. Barrier, G., Ethique et communication face aux maladies émergentes. *Actualité et dossier en santé publique*, 1998. p. 39-43. URL: <http://hcspe.ensp.fr/hcspe/docspdf/adsp/adsp-23/ad235559.pdf>
281. OMS. Lignes directrices de l'OMS sur la communication lors de flambées de maladies. 2006. URL: <http://www.who.int/infectious-disease-news/IDdocs/whocds200528/whocds2005.28fr.pdf>
282. OMS, La riposte internationale face à la pandémie de grippe : L'OMS répond aux critiques Grippe pandémique H1N1 2009. *Actualités en bref*, 2010. (21). URL: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20100610/fr/print.html
283. Académie des sciences., Orth, G., Sansonetti P., La maîtrise des maladies infectieuses. Un défi de santé publique, une ambition scientifique. EDP Sciences ed. 2006, Les Ulis. 487 p. URL: <http://www.bibsciences.org/bibsup/acad-sc/common/articles/rapport4.pdf>
284. Nicolle, C., Naissance vie et mort des maladies infectieuses. 1930, Paris: Félix Alcan. URL: <http://web2.bium.univ-paris5.fr/livanc/?cote=84184&do=pdf>
285. United States Government Accountability Office (GAO). Emerging Infectious Diseases. Review of State and Federal Disease Surveillance Efforts. 2004. URL: <http://www.gao.gov/new.items/d04877.pdf>
286. Mainil, J., Maladies infectieuses et micro-organismes : de la préhistoire aux postulats de Koch - grande et petite histoire. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 2005(149): p. 03-4. URL: http://www.facmv.ulq.ac.be/amv/articles/2005_149_C_02.pdf
287. Desenclos, J.C., Maladies infectieuses émergentes, in *Traité de santé publique*, F. Bourdillon, G. Brucker, and D. Tabuteau, Editors. 2004, Flammarion Médecine Sciences: Paris. p. 302-8.
288. Bacon, R. De l'admirable pouvoir et puissance de l'art et de nature. (1220?-1292) Imprimé en 1557. URL: <http://visualiseur.bnf.fr/CadresFenetre?O=NUMM-3663&M=telecharger>
289. Silvergleid, A.J., Early germinative ideas on the origins of infectious disease. *Science*, 2000. 289(5485): p. 1689-91.

290. Mendelsohn, G.A., Bactériologie, in *Dictionnaire de la pensée médicale*, Lecourt, Editor. 2004, Presses Universitaires de France: Paris. p. 147-53.
291. Fleming, A., On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. Influenzae. *The british journal of experimental pathology*, 1929. 10: p. 226-36. URL: <http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v79n8/v79n8a17.pdf>
292. Birraux, C. L'épidémie de légionellose de novembre 2003. Débats scientifiques et gestion de crise. Compte rendu de l'audition publique du 29 janvier 2004. 2004. URL: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i1505.asp>
293. Garrett, G. La réapparition des maladies infectieuses. 1996. URL: <http://usinfo.state.gov/journals/itgic/1196/ijgf/frqj5.htm>
294. OMS, SRAS : Les leçons tirées d'une nouvelle maladie, in *Rapport sur la santé dans le monde 2003 - Façonner l'avenir*. 2003. p. 210. URL: <http://www.who.int/whr/2003/chapter5/fr/index.html>
295. Raoult, D. Mimivirus et l'histoire du vivant. 2006. URL: <http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Mimi.html#toc1>
296. La Scola, B., Marrie, T.J., Auffray, J.P., Raoult, D., Mimivirus in pneumonia patients. *Emerg Infect Dis*, 2005. 11(3): p. 449-52.
297. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dautet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983. 220(4599): p. 868-71.
298. Girard, M., Les maladies infectieuses émergentes. *Médecine/Sciences*, 2000(16): p. 883-91. URL: <http://ist.inserm.fr/BASIS/medsci/fqmb/medsci/DDD/6210.pdf>
299. Chabasse, D., Pihet, M., Bouchara, J.P., Émergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine : revue générale. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009(416): p. 71-86. URL: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B7W6J-4XKYM3P-10&_user=4336099&_coverDate=11%2F30%2F2009&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=gateway&_origin=gateway&_sort=d&_docan chor=&view=c&_searchStrId=1660496688&_rerunOrigin=google&_acct=C000062928&_version=1&_urlVersion=0&_userid=4336099&md5=97dcaa3062580173226d2f6c36fdca35
300. Charrel, R.N., De Lamballerie, X., Le virus Alkhurma (famille flaviviridae, genre flavivirus) : Un pathogène émergent responsable de fièvres hémorragiques au Moyen Orient. *Med Trop.*, 2003(63): p. 296-9. URL: http://www.revuedecinotropicale.com/296-299_-_flashe_charrel.pdf