

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 160

Les infections émergentes et réémergentes

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Badr SLIOUI

Né le 12 Décembre 1985 à Marrakech

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Concept – Classification – Facteurs d'émergence – Diagnostic –
Traitement - Prévention.

JURY

Mr. A. ZOHD

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SAKHSOUKH

Professeur de Microbiologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

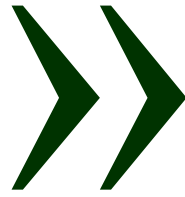
Mr. M. RABHI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

ω



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNIAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUHA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie

195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale

339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtiham
 439. Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation

440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq
446. Pr. KILI Amina
447. Pr. KISRA Hassan
448. Pr. KISRA Mounir
449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
451. Pr. MANSOURI Hamid*
452. Pr. NAZIH Naoual
453. Pr. OUANASS Abderrazzak
454. Pr. SAFI Soumaya*
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
456. Pr. SEFIANI Sana
457. Pr. SOUALHI Mouna
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
2. Pr. ALAOUI KATIM
3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
4. Pr. ANSAR M'hammed
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
7. Pr. DRAOUI Mustapha
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
9. Pr. ETTAIB Abdelkader
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
12. Pr. REDHA Ahlam
13. Pr. TELLAL Saida*
14. Pr. TOUATI Driss
15. Pr. ZELLOU Amina

** Enseignants Militaires*

Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L.
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique

Dédicaces



A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint
Paradis

A
SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major
général des forces armées royales.
Que dieu le glorifie et préserve son
royaume.

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



**A Monsieur le Médecin Général de
Brigade**

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des
Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

**A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMED HACHIM :**

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV -Rabat.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie

Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de

Meknès.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED EL JANATI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de

Marrakech.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED ATMANI :

Professeur de réanimation-anesthésie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de

L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Lt Colonel

AZIZ EL MAHDAOUI :

Chef de groupement formation et
instruction à l'ERSSM.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A mon très cher père

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte
la joie de voir aboutir tes espoirs et
j'espère avoir été digne de ta
confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer
santé et longue vie.



A ma merveilleuse mère

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.



**A mes frères : rachid, sa femme
hafssa et mahjoub**

*En témoignage de toute l'affection
et des profonds sentiments fraternels
que je vous porte et de l'attachement
qui nous unit.*

*Je vous souhaite du bonheur et du
succès dans toute votre vie.*



A ma très chère mouna Haddouch

Aucune dédicace, aucun mot, aucune expression aussi élaborée soit-elle, ne pourrait traduire au juste la valeur, le respect, la reconnaissance et l'Amour que je te porte.

Puisse Dieu nous accorder santé et volonté pour faire de nous un couple uni et heureux à jamais.

Milles merci et merci.



A tous les membres de ma famille

Je vous ai toujours considéré ma famille.

*Vous m'avez donné de l'amitié et de l'amour en leur sens le plus fidèle.
Que Dieu vous accorde joie et santé.*



**A tous mes amis et camarades de
promotion**

**Zaimi achraf, Adouni badr, Essaoudi
amine, Adiouï tarek, Abdelaoui
mohamed, El alaoui amine, Benbouha
abdelatif, belmakki abdrilah, Zakaria
karimi, El abiad yassin,...**

Les mots ne sauraient exprimer
l'entendue de l'affection que j'ai
pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous
mes vœux de bonheur, de santé et de
réussite.

*Je vous souhaite une vie pleine de
bonheur, de santé et de prospérité.*



*A tous ceux qui me sont chers et que
j'ai omis de citer.*

*A tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission
cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui
procurer le bien-être physique,
psychique et social.*



Remerciements



A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur M. ZOHD
Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître,
l'assurance de notre estime et notre
profond respect.



A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Y. Sakhsoukh
Professeur de Microbiologie

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur A. Belmekki
Professeur d'Hématologie

Nous avons le privilège et l'honneur
de vous avoir parmi les membres de
notre jury.

Veuillez accepter nos remerciements
et notre admiration pour vos qualités
d'enseignant et votre compétence.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur M. Rabhi
Professeur de Médecine interne

Nous sommes particulièrement touchés
par la spontanéité et la gentillesse
avec laquelle vous avez bien voulu
accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions ce grand honneur
que vous nous faites.

Veillez accepter, cher maître, ce
travail avec toute notre estime et
haute considération.



Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre 1: Concept.....	4
I-Introduction :	5
II-Histoire d'un concept :.....	10
III- Définitions :	12
A- Définition de l'émergence :	12
B- Définition d'une maladie émergente :	13
C- Limites d'une définition purement « quantitative » de l'émergence :.....	30
D- Phases de l'émergence :	33
IV-Classifications :	34
A- Nouvelle maladie :.....	34
B- Maladie connue :	38
C-Vraies émergences ?	45
V- Conclusion	53
Chapitre 2 : Facteurs d'émergence	55
I-Introduction :	56
II- Facteurs d'émergence :.....	56
A- facteurs humains et environnementaux :	56
B- Facteurs médicaux :	62
C- Facteurs liés à l'agent :.....	68
D- Facteurs liés aux vecteurs :	73
E- Facteurs liés à l'hôte vertébré :.....	75

F- Facteur géographique :.....	78
III-Conclusion :.....	80
Chapitre 3 : Principales infections émergentes	81
I-Introduction :	82
II- Infections émergentes :	82
A- Viroses :	82
B- Bactérioses :	119
C- Parasitoses :	122
D- Infections opportunistes :.....	124
E- Maladies d'origine alimentaire :.....	127
F- Maniement des antimicrobiens :.....	131
G- bioterrorisme :	138
Chapitre 4 : Veille internationale et lutte contre les infections émergentes.	144
I-Introduction :	145
II-Lutte contre les infections émergentes :	145
III-Veille internationale et règlement sanitaire international :.....	149
A- Sécurité sanitaire mondiale :	149
B- Veille internationale : alerte et action en cas d'épidémie	152
C- Règlement sanitaire international : renforcer le mandat de l'OMS	162
IV-Conclusion :	164
Conclusion générale	165
Résumés.....	168
Bibliographie	172

Liste des abréviations

ABLV	: Australien Bat Lyssavirus.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
AMU	: Aide Médicale Urgente.
ARN	: Acide Ribonucléique.
ASE	: Asie du Sud-Est.
BU02	: Buruli Ulcer N°2.
CDC	: Center of Diseases control.
CNR	: Centre National de Référence.
CNRS	: Centre Nationale de Recherche scientifique.
CNES	: Centre National de Recherches Spatiales.
CNAM	: Caisse Nationale d'Assurance Maladie.
CSE	: Centre de Suivi Ecologique.
COMBI	: Communication Pour Agir Sur les Comportements.
CICTS	: Comité International de Coordination Techniques et Scientifiques et Lutte Contre L'Epidémie.
DDASS	: Déclaration à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales.
DDT	: Dichloro-Diphényl Trichloroéthane.
DDSV	: Directions Départemental des Services Vétérinaires.
ESB	: Encéphalopathie Spongiforme Bovine.
EDEN	: Emerging vector-borne Diseases in a changing European Environment.
EJ	: Encéphalite Japonaise.
EFSA	: Autorité Européenne de Sécurité des Aliments.
EVR	: Entérocoque résistant à la vancomycine.
ERG	: Entérocoque résistant au glycopéptides.
ESBLs ou EBLSE	: Entérobactéries Sécrétrices de Béta-lactames.

ESCaPPM : Groupe de Bactéries Gram Négatives Hospitalières.

Ex URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques.

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ESST : Encéphalopathie Spongiforme Subaigüe Transmissible.

GOARN : Global Outbreak Health Intelligence Network.

GPHIN : Global Public Health Intelligence Network.

HTLV-1 : Human T-Lymphotropic Virus Type I.

IDR : Institut de Recherche pour le Développement.

IST : Infections Sexuellement Transmissibles.

INVS : Institut de Veille Sanitaire.

LCMV : Virus de la Chorio-Méningite Lymphocytaire.

LGV : Lymphogranulomatose Vénérienne.

MRSA ou SARM : staphylocoque Aureus Méricilline Résistant.

NDM-1 : New Delhi Metallo- β -lactamase 1.

ONU : Organisation des Nations Unies.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ONG : Organisation non gouvernementale.

PVL : Leucocidine de Panton-Valentine.

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminué à la Pénicilline.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

RDC : République Démocratique du Congo.

RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction.

RSI : Règlement Sanitaire Internationale.

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise.

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigue Sévère.

SRAS-cov : Syndrome Respiratoire Aigue Sévère à Coronavirus.

SDRA	: Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue.
TIAC	: Toxi-infection Alimentaire Collective.
USA	: United States of America.
UNG	: Urétrites Non Gonococciques.
USPPI	: Urgence de Santé Publique de Portée Internationale.
VIH	: Virus d'Immunodéficience Humain.
VHB	: Virus d'Hépatite B.
VHC	: Virus d'Hépatite C.
Vmcj	: Nouvelle Variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob.
ZPOM	: Zones Potentiellement Occupées par les Moustiques.



Introduction générale

À la fin des années 1970 on a parlé «de la fin des maladies infectieuses». Cet optimisme résultait des succès de la lutte contre les maladies infectieuses dus au développement de l'hygiène, l'assainissement de l'environnement, à l'avènement des anti-infectieux et des vaccins et programmes de vaccination, dont celui contre la variole a permis son éradication, et du progrès social. Avec l'identification de nouveaux agents infectieux (*Legionella*, *rotavirus*, virus *Ebola*, virus *Hantaan*, *Campylobacter*, le prion...), l'apparition du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) et sa diffusion planétaire, la progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques, la prise de conscience de l'importance des infections acquises lors des soins et la mise en évidence du lien entre certains agents infectieux et des maladies chroniques considérées jusque-là non infectieuses tel que pour *Helicobacter pylori* l'ulcère et le cancer gastrique... le «retour des maladies infectieuses» a été prononcé, avec pas moins de retenue 20 ans après. Un rapport de l'Institute of Medicine «*Emerging Infections : microbial threats to health in the United States*» [312] concluait que dorénavant les maladies infectieuses devaient être analysées comme un des éléments d'une dynamique complexe influencée, certes par les modifications et l'adaptation des agents infectieux mais tout autant par les modifications technologiques, environnementales, sociales et démographiques.

Les «Centers for Disease Control and Prevention» américains ont alors développé un plan stratégique de lutte contre les infections émergentes en 1994 [313] fondé sur la surveillance, l'alerte et la réponse, la recherche appliquée, la prévention et le contrôle et le renforcement des structures de santé publique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a ensuite initié un plan au niveau mondial fondé sur les mêmes principes [314].

À partir de ces deux initiatives, le concept des «maladies infectieuses émergentes» a diffusé très largement dans la communauté scientifique, médicale et de santé publique internationale, sans toutefois être toujours utilisé à bon escient.

Dans cette synthèse nous définirons le concept de «maladies infectieuses émergentes» que nous illustrerons par des exemples récents, en analyserons les principaux déterminants et son importance potentielle en santé publique et discuterons de l'approche préventive.



Chapitre 1: Concept

I-Introduction :

Les maladies infectieuses ont joué dans le cours de l'histoire de l'humanité un rôle critique. Ainsi, les épidémies ont probablement changé le cours de l'histoire. La peste d'Athènes a eu un rôle crucial dans l'issue de la guerre du Péloponnèse. La grande peste noire au XVème siècle a entraîné une baisse extrêmement significative de la population Européenne. La grippe espagnole en 1918 a tué autant de monde que la première guerre mondiale.

L'avènement de l'hygiène, puis des vaccinations et enfin des traitements antimicrobiens ont pu laisser penser pendant un certain temps que le problème des maladies infectieuses était en train d'être réglé. Or, à la fin du XXème siècle, les maladies infectieuses déterminent toujours le tiers des morts à la surface de la terre qui sont probablement la première cause de raccourcissement de la vie, les autres causes de mortalité survenant en général plus tard dans la vie. Par ailleurs, de nouvelles entités infectieuses sont apparues dans le courant du XXème siècle qui ont été regroupées sous le nom de maladies émergentes. Cette définition a été donnée par l'«Institute of médecine aux Etats-Unis» afin de recouvrir un ensemble hétéroclite de maladies réellement nouvelles, de maladies nouvellement identifiées ou reconnues ou de maladies déterminantes par des microorganismes ayant changé. L'élément essentiel de la réflexion, née de cette fin du XXème siècle, est qu'il ne faut jamais perdre de vue que le combat de l'homme et des microorganismes est en évolution permanente, que les microorganismes sont vivants et ont donc à leur disposition des outils d'évolution aussi sophistiqués que les nôtres. Ils font partie d'un écosystème complexe dont les modifications risquent de donner des opportunités à des microorganismes jusque-là inconnus. On peut pour simplifier les choses à

l'extrême regroupé en cinq catégories distinctes les risques infectieux, parfaitement identifié, nous menaçant dans le début de ce XXIème siècle.

Premièrement : les infections liées aux microorganismes que l'on croyait contrôlés. D'une manière surprenante à la fin du XXème siècle, une augmentation du nombre de cas identifiés de choléra, de tuberculose, de peste, de typhus et de diphtérie a été constatée. Ces maladies sont toutes susceptibles d'être prévenues par la thérapeutique, la vaccination ou l'hygiène et leurs augmentations témoignent du fait que leur contrôle est lié à l'organisation sociale, et que l'explosion des structures sociales dans le cadre de guerre (en particulier de guerre civile) remet en cause la disparition des grandes épidémies. Dans ce sens l'extension du choléra est tout à fait inquiétante. Il est à noter que les grandes pathologies parasitaires comme le paludisme et les trypanosomiasés semblent aussi s'étendre dans le monde. Ainsi la lutte contre les grandes endémies n'est jamais terminée et il est toujours naïf de croire qu'elles ont perdu leur potentiel de réémergence.

Deuxièmement : les infections liées à l'activité de soins ont explosé dans la deuxième partie du XXème siècle. On considère par exemple en France qu'il existe 500 000 cas d'infections nosocomiales dont 10 000 sont mortelles. Une grande partie des pathogènes émergents, hépatite B, hépatite C, virus d'immunodéficience humain (VIH) ont été véhiculés par les transfusions, les piqûres ou les auto-inoculations (dans le cadre de la consommation de drogue intraveineuse). La lutte contre ces infections transmises par les soins repose sur le réapprentissage de notion d'hygiène élémentaire tel que le nettoyage des mains, l'isolement des patients et l'utilisation de matériel à usage unique.

Toutefois, l'injection de produit d'origine humaine peut toujours permettre à un microorganisme inconnu et donc non détecté de se propager chez les patients.

Le troisième cadre est celui des microorganismes émergents. Les microorganismes sont susceptibles de muter et de présenter de nouvelles formes dont le succès dépendra de la capacité à se multiplier chez les humains et être ensuite transmis d'homme à homme. L'épidémie la mieux décrite est celle du virus du sida. Dans ce cadre, le risque le plus grand est celui de l'apparition d'un nouveau mutant grippal avec un pouvoir pathogène comparable à celui du virus de la grippe espagnole qui aurait une potentialité de propagation spectaculaire du fait de la fréquence des voyages intercontinentaux et de la densité de la population dans les villes, en particulier dans les pays tropicaux. L'évolution des virus des fièvres hémorragiques pourrait devenir préoccupante si leur contagiosité augmentait à l'occasion d'une mutation virale.

Le quatrième point préoccupant, pour lequel la France est particulièrement mal placé, est celui de l'apparition de bactéries multirésistantes. La France est l'un des premiers pays consommateurs d'antibiotiques en termes de volume et ceci est associé à un niveau de résistance tout à fait exceptionnel. Tout ceci se traduit par le fait que les infections à *Staphylocoque* à l'hôpital sont plus graves en France qu'ailleurs car on y trouve plus de staphylocoques dorés multirésistants. Les pneumocoques y posent plus de problèmes thérapeutiques car ils sont plus résistants. Dans un certain nombre de cas d'infections hospitalières, les bacilles pyocyaniques ne sont plus sensibles qu'à la Colimycine. Un nouveau problème de santé publique est incriminé à une nouvelle enzyme (carbopénémase) élaborée par le gène (bla NDM-1), chez un certain nombre d'entérobactéries dites productrices de New Delhi Metallo- β -lactamase

1 (NDM-1), car isolé pour la première fois à l'hôpital New Delhi en Inde. NDM-1 a été isolé dans trois pays : Inde, Pakistan, RU. Due aux nombreux voyages internationaux entre ces pays. NDM-1 a été principalement trouvé chez les *Echirichia coli* (E-coli) et *Klebsiella pneumoniae*, qui sont hautement résistantes à tous les antibiotiques, sauf à la Tigécycline et la Colistine. Ceci illustre parfaitement la lutte permanente des microorganismes contre les armes que nous avons mises au point. Sans une gestion rationalisée de nos armes antimicrobiennes, la situation risque de devenir incontrôlable. Ceci est très inquiétant car la production de nouvelles familles de molécules à activité antibiotique est très faible et nos capacités récentes se sont surtout déclinées à partir des familles déjà existantes. Des notions biologiques actuelles laissent penser que le nombre de molécules cibles universelles d'antibiotiques est extrêmement faible et qu'ainsi il sera difficile de renouveler les familles d'antibiotiques que nous aurons gaspillés. Il faut introduire l'idée d'une gestion patrimoniale des antibiotiques jouant sur plusieurs familles ne laissant pas abandonner des classes thérapeutiques entières. C'est ainsi que par exemple la doxycycline reste probablement un des premiers médicaments en termes d'efficacité pour le traitement des pneumonies et que son degré d'utilisation est proche de zéro alors que son coût est inférieur à vingt centimes par comprimé.

Enfin : le dernier risque identifié de pathogène émergent est celui lié au bioterrorisme. Les hommes ont depuis longtemps pensé à utiliser les microorganismes comme arme mais, naïvement, les démocraties imaginaient être à l'abri de ce problème après la signature du traité de non-prolifération de 1972. En réalité avant les événements du 11 septembre 2001, trois découvertes avaient permis qu'il en soit rien, la première était liée à un accident survenu en

Russie en 1979 ayant comporté une centaine de morts ayant succédé à une inhalation de spores de charbon émise d'un centre de recherche militaire. Ceci a permis de constater que l'Union des Républiques Socialistes Soviétiques (URSS) avait un programme monstrueux de recherche en agent de guerre biologique et que jusqu'à 10 000 personnes avaient été employés dans ce secteur en testant toutes les armes potentielles. La deuxième étape a été au décours de la guerre du golfe quand les inspecteurs de l'Organisation des Nations Unies (ONU) ont découvert des stocks de spores de charbon, des toxines botuliques et de gaz neurotoxique en Irak. Enfin l'attentat de la secte Aide Médicale Urgente (AUM) au Japon au gaz sarin, a succédé à des tentatives d'infections par *Brucella*, *Coxiella burnetii* et la toxine botulique [1]. A la suite du 11 septembre 2001, les attentats à la poudre contenant des spores de charbon ont confirmé la réalité de ce risque. De nombreux microorganismes sont susceptibles d'être utilisés dans cette perspective, les bactéries du charbon, de la brucellose, de la fièvre Q, de la tularémie, de la variole, de la peste et des fièvres hémorragiques virales sont les plus traditionnelles. Parmi les agents qui ont réellement été associés à des épisodes de bioterrorisme ou de bio crime, l'ascaridiase, le bacille du charbon, l'agent de la fièvre Q, l'agent de la giardiase, le virus VIH, le typhus, les salmonelloses, les shigelloses, le vibrion cholérique, les fièvres hémorragiques virales, la fièvre jaune, la peste ont déjà été utilisés et sont susceptibles de l'être à nouveau. Le risque le plus inquiétant pour l'humanité est celui de la variole alors que la lutte contre la variole a été une des plus belles réussites de la lutte de l'humanité tout entière pour éradiquer une maladie gravissime au taux de mortalité élevé. Il apparaît que dans l'ex-URSS ce virus a été militarisé et produit dans des quantités considérables. Une hypothèque qui règne sur le monde et de savoir si certaines de ces ampoules produites en Russie ont fait

l'objet d'un trafic auprès de terroristes. Personne ne pouvant actuellement répondre à cette question, la menace pèsera encore longtemps sur le sort de l'humanité.

II–Histoire d'un concept :

L'idée d'émergence serait liée à la naissance de l'épidémiologie moderne au XIXème siècle. A cette époque, l'anglais **john snow**, est considéré comme le précurseur dans cette discipline, en établissant pour la première fois des données chiffrées [1].

La première pandémie de choléra 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 [2]; son agent est décrypté, bien qu'inconnu. Sept pandémies successives ont émergé et réémergé depuis 1817. Nous vivons la 7ème pandémie depuis 1961.

En 1848, devant l'épidémie de typhus 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 identifié [1].

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

Avant les années 1990, on parle de concepts pathogéniques émergents [3]. Dès les années 1960, on décrit des maladies émergentes en médecine vétérinaire [4], mais aussi des «anthropozoonoses» émergentes [4-5]. Des agents, virus ou pathogènes émergents sont décrits dans la littérature au cours des années 1970 [6]. Des épidémies émergentes inquiètent alors les observateurs [7]. Stephen s.

Morse est l'un des premiers scientifiques à défendre cette notion au début des années 1990 ainsi que celle de réussite émergentielle [8].

Le concept de maladie émergente se serait réellement cristallisé aux Etats-Unis avec la publication d'un rapport officiel sur ce thème, en 1992 [87]. Joshua Lederberg y envisage les maladies émergentes sous ses aspects évolutionnistes, environnementaux, sociaux et politiques [9-10]. 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 sida, Mirko D. Gmerik, 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) [11-12]. Les épidémiologistes insistent sur cet équilibre dynamique en 2009, démontrant théoriquement l'émergence d'agents cachés [13].

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 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 pathogènes connus pour l'homme, et, parmi eux, près de 180 sont considérés comme émergents ou réémergents [14]. Ils présentent en général un faible risque d'épidémie, car ils restent pour la plupart des agents de zoonoses non humanisées.

III– Définitions :

A- Définition de l'émergence :

Il est donc opportun de réfléchir à la signification du concept d'émergence, en général, puis en pathologie, et d'étudier les diverses définitions déjà proposées afin de voir si ce concept correspond à une seule acception ou à plusieurs et de déterminer les conditions de la pertinence de son emploi.

Les dictionnaires définissent l'émergence comme «l'action d'émerger» ou «l'état de ce qui émerge» [hachette, 1980] [15], la «sortie», l'«apparition soudaine» [robert, 1990] [16].

Ceci renvoie au mot «émerger», provenant du latin *emergere*, de *mergere* = plonger. Pour «émerger», on trouve: se dégager, sortir d'un milieu après y avoir été plongé, apparaître au-dessus du niveau de l'eau, sortir de l'ombre, apparaître plus clairement.

On peut faire au moins deux commentaires :

- le premier, pour remarquer que si un même sens correspond à ces différentes définitions du mot «émerger», celui de sortir ou d'apparaître, il existe des nuances ou des différences entre elles ;
- le second, pour noter la différence que l'on peut faire entre ce qui est «nouveau» (apparu récemment ou que l'on ne connaissait pas

jusqu'alors) et ce qui émerge, c'est-à-dire qui est mis en lumière. Autrement dit, quelque chose qui émerge peut ne pas être nouvelle, mais déjà connu et qui devient simplement davantage apparent.

Ces deux commentaires sont d'importance capitale car ils permettent de comprendre pourquoi, ultérieurement, nous trouverons à la fois:

- pour le premier, l'emploi du mot «émergence» en pathologie avec des sens légèrement différents et dans diverses circonstances ;
- pour le second, la distinction entre maladie nouvelle et maladie émergente car une maladie émergente peut ne pas être nouvelle et une maladie nouvelle n'est pas forcément émergente.

B– Définition d'une maladie émergente :

1- Exemples de définitions existantes :

Plusieurs auteurs ont déjà donné une définition de la maladie émergente.

Il faut tenir compte du fait que dans la littérature, on trouve, à côté de la définition de «maladie émergente», celles de «maladie infectieuse émergente» de «zoonose émergente» et d'«agent infectieux émergent».

Pour Morse [1995], les maladies infectieuses émergentes peuvent être définies comme des «infections récemment apparues dans une population ou qui ont existé mais dont l'incidence ou la zone géographique augmente rapidement» [18].

Dans son livre, Fassi Fehri [2001] donne la définition suivante : «il s'agit de maladies transmissibles nouvellement identifiées, d'extension rapide, susceptibles de poser des problèmes de santé publique à l'échelle locale,

régionale ou internationale». Il poursuit : «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» [19].

Il indique par ailleurs que «selon Morse [17], les maladies émergentes couvrent une large gamme de situations dont :

- des maladies dues à des agents d'apparition nouvelle ;
- des maladies dont la gamme d'hôtes réceptifs s'est étendue ;
- des maladies dont l'agent responsable est nouvellement identifié alors qu'elles étaient déjà largement répandues».

Sur le site de la revue «Emerging Infectious Diseases» consulté le 22 avril 2003, on trouve la définition suivante, tirée de celle des Centers for diseases control (CDC) d'Atlanta : «les maladies infectieuses émergentes sont des maladies infectieuses dont l'incidence chez l'homme a augmenté au cours des deux dernières décennies ou qui menace d'augmenter dans un avenir proche».

Woolhouse [2002] propose [20], lui, une définition très pragmatique de l'agent infectieux émergent. Il se fonde, pour sa définition, non sur une quelconque théorie épidémiologique, mais sur le dénominateur commun à la plupart des émergences constatées récemment :

- virus à Acide Ribonucléique (**ARN**);
- zoonotique, avec un spectre d'hôte réservoir qui est large à la fois d'un point de vue écologique et taxonomique ;
- à transmission vectorielle, spécialement par des insectes piqueurs qui s'alimentent sur plusieurs espèces ;

- apte à utiliser un récepteur cellulaire conservé entre les espèces hôtes;
- potentiellement transmissible entre hommes, mais actuellement rare ;
- trouvé dans des zones qui montrent des changements écologiques, démographiques ou sociaux.

On constate que ces différentes définitions ne sont pas semblables et méritent d'être commentées.

2- Commentaires :

a- Maladie transmissible :

Tout d'abord, la restriction du concept de maladie émergente aux seules maladies transmissibles et l'exclusion, d'emblée, des maladies non transmissibles est discutable. On ne voit pas bien pourquoi une maladie non transmissible, mais à incidence croissante, ne pourrait pas être qualifiée d'émergente.

Dans le cas de maladie transmissible, il est important de définir le réservoir. Il est défini comme toute personne, animal, vecteur, plante, sol ou substance ou leur combinaison au sein duquel un agent infectieux vit normalement et se multiplie, et sur lequel repose sa survie et sa reproduction d'une manière telle qu'il peut être transmis à un hôte susceptible. Il peut être animal, humain, environnemental et ce de manière plus ou moins strict. Il faudra aussi prendre en compte le fait qu'il existe un état de portage prolongé ou pas.

b- Maladie humaine :

De même, la définition de la revue «Emerging Infectious Diseases» qui limite la notion d'émergence à la pathologie humaine est critiquable. Elle rappelle trop l'acception étroite des personnes qui considèrent que le champ de l'épidémiologie se limite aux seules maladies de l'homme. Une maladie qui ne se manifeste que chez des animaux a parfaitement droit au qualificatif d'émergente, de même qu'une maladie qui n'atteint que des végétaux.

c- Maladie nouvelle :

Ensuite, toute maladie due à un agent «d'apparition nouvelle» ne mérite pas, ipso facto, le qualificatif d'émergente : le fait qu'elle vienne d'être identifiée ou reconnue, surtout si sa fréquence demeure basse, ne suffit pas pour la considérer comme émergente.

Autrement dit, ce qui fait l'émergence, ce n'est pas la nouveauté en soi, mais l'augmentation de l'incidence.

Une «nouvelle» maladie peut correspondre à l'une des trois situations suivantes :

- une maladie dont la cause (l'agent pathogène, si elle est transmissible) est effectivement nouvelle, c'est-à-dire n'existait pas antérieurement. Si cette maladie n'est constatée qu'épisodiquement, elle ne devrait mériter que le qualificatif de nouvelle maladie, mais pas celui de maladie émergente qui implique l'idée d'une incidence croissante et d'une réussite émergentielle, comme défini ci-après. L'apparition d'un nouvel agent pathogène ne provoque donc pas dans tous les cas une maladie émergente.

- une maladie dont la cause n'est pas nouvelle mais qui est simplement nouvellement reconnue. Comme dans le cas précédent, et a fortiori, ce cas non plus ne correspond pas à une maladie émergente si l'incidence demeure faible. Ainsi, l'infection à virus *Hendra* correspond à un agent pathogène nouvellement identifié, existant probablement depuis longtemps puisque en moyenne 42% de diverses espèces de chauves-souris frugivores en Australie hébergent des anticorps reconnaissant ce virus [Mackenzie, 1999] [23], mais ne mérite pas le qualificatif de maladie émergente car depuis sa première manifestation clinique en 1994, seuls deux foyers de maladie de l'homme et du cheval ont été identifiés.
- une maladie dont la cause est réellement nouvelle, ou simplement nouvellement reconnue, et dont l'incidence augmente. Seul ce dernier cas correspond réellement à une maladie émergente. Une «maladie dont l'agent responsable est nouvellement identifié lorsqu'elle était déjà largement répandue» n'a pas droit, automatiquement, à l'appellation de maladie émergente: il s'agit simplement d'une maladie dont l'agent pathogène est récemment identifié ce qui, bien souvent, facilite le diagnostic de la maladie correspondante et, par suite, risque d'entraîner un biais d'accroissement artificiel de son incidence à cause d'une meilleure reconnaissance et non pas d'une augmentation réelle de l'incidence.

d- Maladie à risque :

La définition des CDC d'Atlanta considère qu'une maladie infectieuse émergente est (aussi) une «maladie infectieuse... dont l'incidence chez l'homme menace d'augmenter dans un avenir proche».

Il s'agit, en fait, dans ce cas, d'une maladie «potentiellement» émergente ou d'une maladie «à risque», c'est-à-dire d'une maladie dont l'incidence risque d'augmenter.

Il ne paraît pas souhaitable de confondre les concepts de «maladie émergente» et de «maladie à risque».

Une maladie ne devrait être qualifiée d'émergente qu'à partir du moment où son incidence réelle a augmenté de manière significative, supérieure à ses fluctuations habituelles ; il s'agit donc d'un qualificatif rétrospectif, fondé sur l'analyse de l'incidence enregistrée au cours des dernières années (mais pas forcément pendant deux décennies. La définition des CDC) ou contemporain, tenant compte des dernières valeurs connues de l'incidence. Une maladie émergente (c'est à-dire répondant pleinement au concept évoqué ci-dessus) peut faire l'objet de prévisions d'une poursuite de l'émergence, notamment si les facteurs jugés responsables de l'augmentation de l'incidence demeurent présents: elle est émergente, et on considère qu'elle va le demeurer pendant un certain temps (le sida, par exemple). Mais une maladie n'ayant pas droit au qualificatif d'émergente, et dont l'incidence future risque d'augmenter, devrait plutôt être qualifiée de «maladie à risque» ou de «maladie potentiellement émergente» et non pas de «maladie émergente».

e- Augmentation de la zone géographique :

La définition proposée par Morse utilise comme critère pour la qualification d'émergente, l'augmentation soit de l'incidence, soit de la zone géographique. En fait, il semble bien que l'essentiel corresponde à l'augmentation de l'incidence.

En effet, lors d'extension de la zone géographique, trois situations sont possibles:

- soit une augmentation contemporaine de l'incidence par unité de surface ;
- soit une stabilité contemporaine de l'incidence par unité de surface ;
- soit une diminution contemporaine de l'incidence par unité de surface.

Les deux premières situations correspondent à une augmentation de l'incidence totale et ne soulèvent pas d'objection quand au bien fondé de la qualification de maladie émergente.

La troisième correspondrait à une stabilité de l'incidence totale, avec une augmentation de la zone géographique atteinte mais une diminution de l'incidence par unité de surface: il n'est pas évident que dans cette troisième situation, la maladie «mérite» le qualificatif d'émergente: une maladie en extension géographique mais à incidence décroissante dans les zones atteintes pourrait-elle réellement être qualifiée d'émergente ?

L'emploi du critère d'augmentation de l'incidence paraît plus sûr. Toutefois, cet aspect de la distribution de la maladie dans l'espace est important à considérer, car l'incidence se calcule dans une zone géographique donnée et,

souvent, une même maladie est émergente dans certaines régions et pas dans d'autres.

f- Augmentation de l'incidence :

Nous touchons là au cœur du problème. En effet, la notion d'augmentation de l'incidence est évoquée, explicitement ou implicitement, dans les diverses définitions de maladie émergente.

Comme il s'agit de l'indicateur essentiel (voire, exclusif), il convient de bien le préciser :

- il faut tout d'abord insister sur le fait que le critère utilisé doit être l'incidence réelle et non pas l'incidence biaisée par différents facteurs. Ce point est suffisamment important pour qu'il fasse l'objet d'un développement spécifique ;
- certaines définitions mentionnent la notion de rapidité pour qualifier l'augmentation de l'incidence [Morse, 1995 ; Fassi Fehri, 2001] [18-19]. On peut donc s'interroger pour savoir si la notion de rapidité de l'augmentation de l'incidence est indispensable pour qualifier une maladie d'émergente. Bien sûr, pour la même unité de temps (un mois, un an...), une augmentation de l'incidence de 500% est beaucoup plus frappante qu'une augmentation de 25% et une maladie dont l'incidence augmente rapidement recevra plus facilement le qualificatif d'émergente qu'une maladie dont l'incidence augmente lentement. Mais il ne faut pas perdre de vue le fait que ne devrait être qualifiée d'émergente une maladie que pendant la période au cours de laquelle son incidence augmente. Autrement dit, par exemple, pour une augmentation globale

d'incidence de 500%, une maladie qui connaît cette augmentation en un an sera qualifiée facilement de maladie émergente, mais ne devrait l'être que pour cette période d'un an, alors qu'une autre maladie, à l'incidence annuelle croissant de 25%, ne sera peut être reconnue émergente que plus tard, mais méritera de conserver ce qualificatif pendant plusieurs années. Il semble donc que la rapidité de l'augmentation de l'incidence soit un facteur facilitant la reconnaissance de l'émergence, mais non pas un facteur conditionnant son existence et par conséquent sa définition ;

- pour poursuivre la relation de l'émergence avec le temps, il semble plus important de définir l'augmentation de l'incidence par rapport aux fluctuations «normales», habituelles, de la maladie étudiée. En effet, pratiquement toute maladie, transmissible ou non, dans quelque région que ce soit, connaît normalement des fluctuations de son incidence. Ces fluctuations varient beaucoup d'une maladie à une autre. Pour certaines (endémies, enzooties), ces fluctuations demeurent modérées. Pour d'autres (maladies épidémiques, épizootiques), les variations sont nettement plus importantes. Pour d'autres enfin, notamment les maladies vectorielles en pays tempérés, ces fluctuations vont de la disparition pendant l'hiver à des épidémies ou des épizooties en saison chaude. Compte tenu de cette très grande diversité des variations de l'incidence en fonction des maladies, il n'est pas possible de proposer un critère commun du degré d'augmentation de l'incidence pour la définition d'une maladie émergente.

L'augmentation de l'incidence nécessaire pour considérer qu'une maladie est émergente est donc fonction du degré de fluctuation habituelle de l'incidence de cette maladie. Ainsi, en aucun cas, les pics saisonniers d'incidence des maladies à prédominance hivernale (la grippe, par exemple) ou estivale (les arboviroses, par exemple) ne justifient l'utilisation du qualificatif d'émergent pour une maladie autochtone. Cependant, l'absence de quantification précise pour définir le degré d'augmentation de l'incidence, nécessaire pour justifier l'emploi du terme «émergent», ne peut que conduire à une diversité d'appréciation et, par conséquent, à des différences inéluctables d'emploi de ce mot .

De ces commentaires et considérations se dégagent les éléments permettant de proposer une définition pour le concept de maladie émergente (et ré-émergente).

3- proposition de définition :

La notion d'émergence devrait être conditionnée par une augmentation réelle de l'incidence d'une maladie.

Ceci implique:

- d'une part, que soient précisés les critères permettant de définir l'incidence, à savoir, la population, le temps et l'espace (comme d'habitude en épidémiologie descriptive),
- d'autre part, sans pouvoir, comme nous l'avons vu, quantifier le niveau exigible d'augmentation de l'incidence, que soit indiqué que cette augmentation est à évaluer par rapport aux fluctuations habituelles de l'incidence de la maladie.

La définition proposée est donc : Une maladie émergente est une «maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, d'une région donnée et pendant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie» [21].

A partir de cette définition, il est possible d'en déduire une proposition de maladie réémergente : Une maladie ré-émergente est une «maladie qui a déjà été émergente et qui le redevient».

Il est opportun de faire quelques commentaires sur la définition proposée pour une maladie émergente, définition dont les auteurs sont conscients qu'elle n'est pas immuable :

- tout d'abord, il faut reconnaître que l'imprécision du degré d'augmentation de l'incidence «augmente de manière significative» a comme corollaire inévitable une hétérogénéité de compréhension, de jugement de ce qui est significatif ou pas et, par conséquent, d'emploi de ce concept. A cet égard, le caractère surprenant de la modification du profil épidémiologique d'une maladie conduira les milieux scientifiques et médicaux, ainsi que les autorités sanitaires, à la qualifier plus facilement d'émergente. Par ailleurs, il est difficile de «lutter» contre la mode et il ne paraît donc pas possible (ni nécessaire, d'ailleurs) de faire en sorte que l'emploi de l'expression «maladie émergente» ne soit réservée qu'aux maladies qui le méritent (y compris à cause de raisons psychologiques qui pourraient partiellement inciter un décideur financier à une réponse favorable vis-à-vis d'un dossier présentant un projet sur une maladie qualifiée d'émergente ... Par extension). Force est donc de reconnaître que l'expression «maladie émergente» continuera à

être largement utilisée, à propos, avec différentes interprétations de l'augmentation de l'incidence, et hors de propos, pour les pseudo-émergences. Il n'est sans doute pas facile de trouver une expression pour qualifier l'augmentation d'incidence, à la fois plus précise et suffisamment générale pour qu'elle puisse s'appliquer à n'importe quel type (épidémiologique) de maladie ;

- ensuite, il faut attirer l'attention sur le fait que, tout en étant «floue», l'expression «de manière significative» veut traduire le concept de «réussite émergentielle» évoqué par Chastel [2000] [22] et se juge «par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie».

Cette référence à la situation épidémiologique habituelle de la maladie est essentielle. On peut en effet, par exemple, se demander ce qu'apporte la notion d'émergence par rapport à celle d'épidémie ou d'épizootie : une épidémie (ou une épizootie) correspond-elle automatiquement à une émergence?

Certains auteurs soutiendront probablement une réponse affirmative à cette question.

Pour notre part, notre réponse diffère selon le type épidémiologique de la maladie et sa situation dans la région: si cette maladie sévit habituellement de manière endémique (ou enzootique), l'apparition d'une épidémie (ou d'une épizootie) pourrait être considérée comme le témoin d'une émergence ; en revanche, s'il s'agit d'une maladie épizootique (la fièvre aphteuse, par exemple) (ou épidémique), l'apparition d'une épizootie ne correspond qu'à une épizootie de plus et non pas une émergence.

Et on touche là à toute la difficulté (l'ambiguïté) de la définition de l'émergence (et de la réémergence) en prenant comme exemple l'épizootie de fièvre aphteuse en Grande-Bretagne en 2001, car en même temps cette épizootie répond à la définition de l'émergence et pourtant ce n'était qu'une épizootie de plus (même si particulièrement impressionnante) pour une maladie épizootique ! Autrement dit, la fièvre aphteuse peut être considérée comme une maladie ré-émergente en Grande-Bretagne en 2001, mais n'est pas une maladie ré-émergente sur une vaste échelle géographique.

- enfin, pour insister sur l'importance, dans la définition de l'expression «dans une population donnée, d'une région donnée et pendant une période donnée» ; il nous paraît indispensable de préciser systématiquement, dès lors que l'on emploie l'expression «maladie émergente», les caractéristiques d'espace et de temps correspondant à cette émergence. Par définition, une maladie n'est émergente que dans un cadre spatio-temporel donné. Une maladie ne peut pas être émergente en permanence, et dans le monde entier.

Une maladie n'est émergente (ou réémergente) que pendant une période donnée (même si elle est assez longue, lorsque l'augmentation de l'incidence est lente) et dans une région donnée (même si cette région est très vaste, au point de correspondre à l'ensemble du globe ; par exemple, pour le Sida).

L'absence d'indication spatio-temporelle pourrait laisser penser que l'émergence est universelle, ce qui est rarement le cas.

Deux brefs commentaires pour terminer ce chapitre et des schémas pour montrer la diversité des situations possibles :

- les facteurs responsables de l'émergence (et donc de la réussite émergentielle) sont très divers ;
- les difficultés rencontrés pour la définition de la réémergence sont les mêmes que celles rencontrées pour la définition de l'émergence ;

Les schémas présentent cinq situations, parmi les nombreuses situations possibles. Il s'agit, à chaque fois, de l'évolution schématique de l'incidence au cours du temps. Sur chaque situation, on fait figurer ce que l'on peut appeler un seuil de détection, variable en fonction de la maladie (de la fréquence de l'infection inapparente, de l'intensité des symptômes, de l'importance de la mortalité, de la nature des espèces animales touchées, etc.) : en dessous d'un certain niveau d'incidence (encore une fois, variable en fonction de la maladie), la présence (l'existence) de la maladie est méconnue ; au-dessus, elle a toutes les chances d'être identifiée. L'incidence représentée correspond à une région donnée, de taille variable. A la limite supérieure, il peut s'agir du monde entier.

Situation 1: la maladie (l'infection) existe de façon permanente, mais sa présence n'a pas encore été détectée dans la région (à la limite, dans le monde) ; un certain nombre de maladies à «découvrir» dans l'avenir correspondent à cette situation.

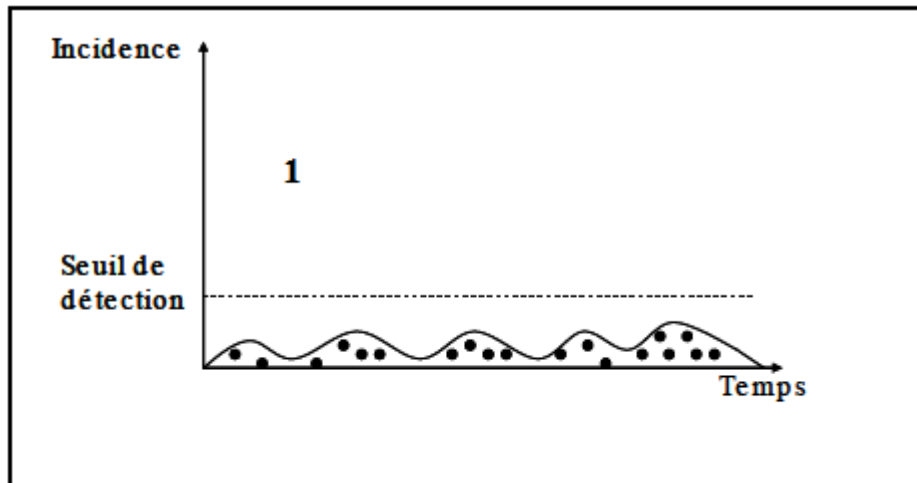


Figure 1 : *Représentation schématique de diverses situations d'évolution de l'incidence de maladies dues à des agents initialement inconnus. (Situation 1) [21]*

Situation 2: la situation est voisine de la précédente, mais la présence de la maladie (l'infection) n'est pas permanente.

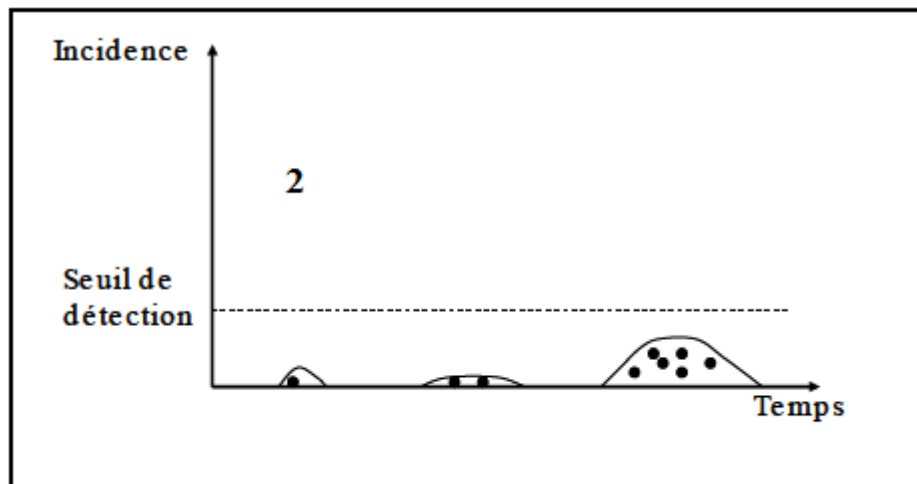


Figure 2 : *Représentation schématique de diverses situations d'évolution de l'incidence de maladies dues à des agents initialement inconnus. (Situation 2) [21]*

Situation 3: cette situation est proche de la situation 1, mais à un moment donné, l'incidence dépasse le seuil de détection et la maladie est «découverte», ou sa présence est identifiée dans la région : c'est une «nouvelle» maladie, une maladie qui apparaît. Si l'incidence retourne rapidement à un niveau inférieur au seuil de détection, on ne devrait logiquement pas parler d'émergence pour cette constatation accidentelle (exemple : virus *hendra*). Cette situation correspond à ce que Chastel qualifie d'«émergence pour le moment non réussie».

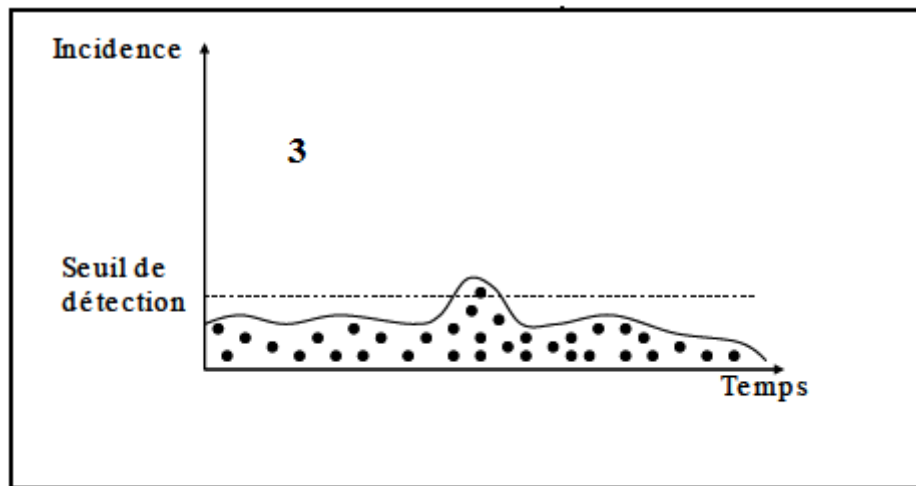


Figure 3 : *Représentation schématique de diverses situations d'évolution de l'incidence de maladies dues à des agents initialement inconnus. (Situation 3) [21]*

Situation 4: là, la maladie «apparaît» et son incidence demeure lentement croissante ; cette fois-ci, il y a bien émergence (exemple : Encéphalopathie Spongiforme Bovine (ESB)).

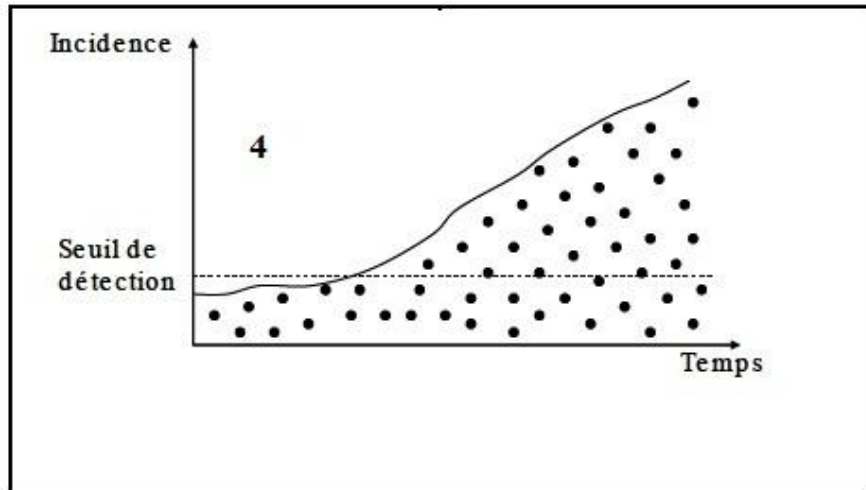


Figure 4 : *Représentation schématique de diverses situations d'évolution de l'incidence de maladies dues à des agents initialement inconnus. (Situation 4) [21]*

Situation 5: la maladie, récemment découverte, possède un potentiel épidémique (épizootique) plus important que dans le cas précédent et «flambe». L'émergence est flagrante (ce serait le cas pour une nouvelle pandémie de grippe).

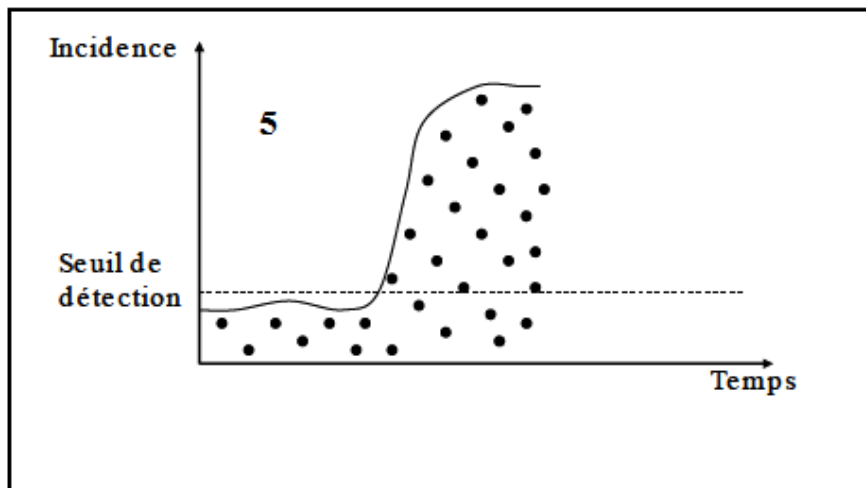


Figure 5 : *Représentation schématique de diverses situations d'évolution de l'incidence de maladies dues à des agents initialement inconnus. (Situation 5) [21]*

C- Limites d'une définition purement «quantitative» de l'émergence :

Une définition de l'émergence qui ne prendrait en compte que l'aspect quantitatif (augmentation de l'incidence ou apparition de conditions favorables à l'augmentation de l'incidence d'une infection connue) ne permet pas de rendre compte complètement de l'ensemble des phénomènes infectieux émergents. En effet, cette définition n'inclut pas nécessairement des modifications qualitatives de certaines infections liées à des agents infectieux variants par mutation, acquisition de matériel génétique d'un autre agent, réassortiment, pression de sélection...qui, selon la nature de la modification, peuvent avoir un impact important en santé publique.

La résistance aux agents anti-infectieux (résistance aux antibiotiques, aux antiviraux tels que pour le VIH le Virus d'Hépatite B (VHB) et le Virus d'Hépatite C (VHC), aux antipaludéens) a émergé dès l'utilisation de ceux-ci. Pour les antibiotiques la résistance est surtout liée à l'importance de leur usage inapproprié aussi bien en médecine humaine (ville ou hôpital) que vétérinaire avec des variations importantes selon les pays. Actuellement, la résistance progresse plus rapidement que la découverte de nouvelles classes d'antibiotiques. L'impact de la résistance et de la multirésistance bactérienne sur la morbidité et la mortalité, bien qu'encore mal documenté [24], apparaît dans certaines études : les infections à salmonelles multirésistantes sont ainsi associées à un excès de mortalité au Danemark [25] et les *Campylobacters* résistants aux fluoroquinolones entraînent une maladie plus longue avec une hospitalisation plus fréquente que les *Campylobacters* sensibles [26].

Des modifications antigéniques de certains agents viraux ou bactériens peuvent amener un échappement à l'immunité acquise par les infections passées ou par la vaccination. La pandémie grippale par l'apparition d'un nouveau virus influenza pathogène pour l'homme par réassortiment de virus humain et animal en est l'exemple le plus dramatique puisque l'on peut alors faire face à la diffusion d'un virus extrêmement transmissible au sein d'une population complètement susceptible et sans vaccin efficace, du moins lors des premiers mois de l'émergence. Un phénomène d'échappement à une vaccination par modification de l'agent infectieux est une éventualité qui a été ou est discutée pour le virus de l'hépatite B (mutation précoce), la coqueluche, le pneumocoque... L'apparition de souches mutantes de VIH ou VHC peuvent induire une sensibilité moins bonne des tests de dépistage (variant O du VIH...) et réduire, si elles ne sont pas détectées, l'efficacité des programmes de dépistage. Enfin des modifications de pathogénie/virulence par l'acquisition de nouveaux mécanismes pathogéniques (production de toxine, acquisition d'îlots de pathogénicité d'une autre espèce...) peuvent induire l'émergence d'une maladie infectieuse. C'est ce qui semble s'être produit pour les souches à *Echerichia coli* O157-H7 qui ont émergé en Amérique et Europe du nord au début des années 1980. Ces variants, du fait de leur moindre sensibilité ou échappement aux moyens thérapeutiques, de dépistage ou de prévention peuvent prendre le dessus sur la forme habituelle par un mécanisme de sélection. C'est notamment le cas de la résistance aux antibiotiques, aux antituberculeux et aux antipaludéens.

Dans les cas de figures discutés ci-dessus, il n'y a pas nécessairement une augmentation de l'incidence. L'exemple de la résistance aux antibiotiques du pneumocoque en atteste : les infections invasives à pneumocoque ne sont pas en augmentation alors que la proportion de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline augmente. Certains auteurs spéculent sur le fait que l'on pourrait assister à une augmentation de l'incidence des complications des otites à pneumocoque, notamment les mastoïdites comme conséquence de la progression de la résistance [24]. Cependant, la résistance du pneumocoque s'accompagne d'un coût médical plus élevé du fait de l'augmentation de la fréquence des échecs thérapeutiques des traitements de première intention et de la nécessité à recourir à des traitements de deuxième voire de troisième intention plus coûteux. Dans d'autres situations, en revanche, tel qu'un échappement vaccinal, ou l'apparition d'un nouveau virus grippal pathogène pour l'homme ou l'acquisition de facteurs de virulence, on aura une augmentation de l'incidence de la maladie qui peut être très importante (pandémie grippale) et, pour cette dernière déborder les groupes à risque habituel, notamment pour l'âge [27].

Enfin, il faut considérer les maladies infectieuses perçues comme graves ou menaçantes sans que leur incidence ou gravité soit nécessairement à la hausse. Si l'on n'est pas, dans ce cas de figure dans le cadre de la définition d'une infection émergente, il n'en demeure pas moins important de ne pas ignorer cette perception sociale et d'en tenir compte dans la stratégie de communication vers le public et les médias. Dans cette catégorie on peut citer l'hépatite C, les infections à méningocoque, la légionellose, la listériose dont l'incidence est à la baisse en France [28].

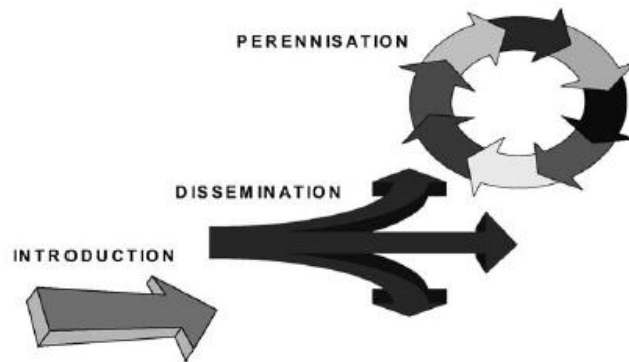


Figure 6 : *Les trois stades de l'émergence d'un agent nouveau au sein d'une population.*

[309]

D- Phases de l'émergence :

Trois phases évolutives ont été décrites dans les émergences d'agents infectieux nouveaux ou préexistants et nouvellement introduits dans une population : l'introduction de l'agent dans la population humaine, sa diffusion ou dissémination et sa pérennisation [29]. En termes de santé publique, s'il faut pouvoir détecter au plus tôt l'introduction, la question la plus importante est de pouvoir empêcher le passage de l'introduction à la dissémination sinon de la dissémination à la pérennisation. Pour le virus de l'immunodéficience humaine, son introduction silencieuse dans les années 1970 a rapidement été suivie d'une diffusion mondiale avec pérennisation sur l'ensemble des continents, les pays d'Afrique étant maintenant les plus touchés. L'introduction du coronavirus du Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère (SRAS) en Chine a été suivie d'une diffusion rapide et internationale. La mobilisation efficace de la lutte contre le SRAS indique qu'on a pu en contrôler la diffusion et en empêcher la pérennisation. Toute apparition d'agent nouveau chez l'homme ne donne pas nécessairement lieu à diffusion, en particulier quand cet agent nouveau est peu

adapté à l'homme. C'est le cas actuellement pour la grippe aviaire H5N1 en Asie [30-31], de la grippe aviaire H7N7 en Hollande [32], de l'infection à virus *Nipah* en Malaisie ou *Hendra* en Australie et de la «variole du singe» aux Etats-Unis [33]. En revanche on peut considérer que le *West-Nile* virus qui a diffusé depuis son introduction à New York en 1999 à quasi l'ensemble des Etats-Unis s'y est pérennisé [33].

IV-Classifications :

A- Nouvelle maladie :

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, on peut évoquer dans le passé l'épidémie de syndromes cardio-pulmonaires à *Hantavirus* (virus sin nombre) aux Etats-Unis en 1993, 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 [34] 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 [35]. Il est la cause de la première cause de décès par maladie infectieuse dans le monde. En juin 2006, l'ONU sida déclare que l'incidence la plus élevée a été atteinte à la fin des

années 1990... les chercheurs en paléo-virologie situent au début des années 1900 sa première apparition chez l'homme [36]. Il est retrouvé sur des échantillons humains datant de 1959. Le virus responsable du SRAS (SRAS-cov, pour Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus), aurait vu sa virulence tout à coup amplifiée [37-38]; 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 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 de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Vmcj) a émergé en 1995. Des modèles mathématiques estiment l'incidence future de cette maladie, en fonction d'hypothèses de durées d'incubation variables [39-40]. Jusqu'en 2007, on compte 150 morts survenues par Vmcj au Royaume-Uni. Les prédictions sont rassurantes en 2007-2008 [41]. Les modèles mathématiques sont constamment «pris en défaut» [42]...Le modèle ne fonctionne qu'en fonction des connaissances déjà acquises... évidemment, les chiffres sont fournis par l'humain, scientifique, au modèle informatique.

La rage et ses maladies apparentées sont des zoonoses à paramyxovirus. De nouveaux virus ont été identifiés à l'origine d'encéphalites humaines, parfois mortelles : virus *Nipah* et *Hendra*.

L'Australien *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* est liée à son passage chez des chevaux en Australie en 1994 (deux cas humains mortels, un cas qui fut préoccupant en 2009). Deux cas à virus *Hendra* chez l'homme furent constatés après des épizooties équine parfois fatales, dans l'état du Queensland, en juillet 2008 et en août 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* [43] en Australie, à Singapour, au Bangladesh et en Inde (depuis 2004-2006) représente un risque émergent, chez les éleveurs en particulier. L'intensification de l'élevage porcin est mise en cause dans la survenue de ces épidémies répétées (douze en 2008) [44]. Par exemple, une nouvelle épidémie au virus *Nipah*, au Bangladesh en 2001-2004, réémerge en 2006 et 2007 ; on décrit de nouveaux cas groupés en 2010.

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) [44]. Ce virus est à l'origine de symptômes respiratoires non mortels à ce jour.

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 l'épizootie actuelle de grippe aviaire souche H5N1, hautement pathogène qui atteint l'homme, en Asie depuis 1997, puis au Moyen-Orient et en Afrique. 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 fait 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 début 2010 (avec des cas en Europe de l'est), devient grave ou mortelle quand elle atteint l'homme. Le virus déclencherait une réaction immunitaire violente. De 2003 au 6 avril 2010, les cas humains confirmés biologiquement et notifiés à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) étaient de 492 cas, avec 291 décès. Les formes cliniques bénignes seraient peut-être très fréquentes et une estimation raisonnable du taux de létalité se situerait entre 14 et 33%.

En 2009, c'est toujours l'Asie qui est fortement touchée [45]. Le Bout han, petit état au nord de l'Inde dans l'Himalaya, est touché par une épizootie en 2010. L'Egypte voit son nombre de cas humains augmenter en 2009-2010.

La fièvre *Ebola*, en partie responsable de la raréfaction des grands singes d'Afrique, a provoqué des épidémies humaines identifiées depuis 1976 [46-47]. 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 ? [48]).

Beaucoup d'infections qualifiées de nouvelles pour l'espèce humaine auraient en fait un long passé de zoonose. C'est le cas du sida [35]. L'accès à un nouvel hôte est souvent le résultat de facteurs d'émergence, que nombre d'activités humaines favorisent [49-50].

B- Maladie connue :

1- Maladie sans entité nosologique connue :

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

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 *Lyme*, qui sont en émergence depuis les années 1970, aux Etats-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 Etats-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 piqure de cet insecte.

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 diagnostiqués 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. La cause infectieuse des maladies suivantes a en effet été faite grâce aux progrès des

outils diagnostiques : *Helicobacter pylori* et gastrite et/ou ulcère gastroduodéal, *Tropherima 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 naso-pharynx (virus d'*Epstein-Barr*, *HerpesViridae*), du foie (hépatites virales), le sarcome de kaposi dans le sida (*Human HerpesVirus 8*) et certains lymphomes (virus *Human T-Lymphotropic Virus Type I* (HTLV-1)).

2- Changements significatifs qualitatifs ou quantitatifs :

2.1-Changements qualitatifs :

Il peut s'agir de l'émergence d'agents infectieux variant 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 est sur le marché depuis fin 2009) ;
- 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* (le virus *Hunter*, identifié en 2005), et chez certains *Rotavirus* (pour lesquels un vaccin, non encore remboursé en France, existe depuis 2006). Ces virus sont les agents principaux des épidémies de gastroentérites dans le monde. Des toxines de *Clostridium difficile* donnent des diarrhées nosocomiales parfois mortelles.
- 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 [51].

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-quatre cas de Vmcj certains ou probables ont été identifiés en France depuis le début des années 1990.

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* est due à un virus étudié depuis avril 2009 [52], qui a entraîné une pandémie (atteinte de deux régions du monde) en moins de deux mois ; les pandémies précédentes avaient mis plusieurs mois à se constituer. Plutôt bénigne, elle reste une grippe, qui peut 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 [53]. Les études des tissus pulmonaires faites à 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[54]. 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 et connaître l'agent en cause : quatre à six mois sont nécessaires. Pour la nouvelle pandémie de 2009, la fabrication fut accélérée grâce à une technique développée depuis les menaces de la grippe aviaire H5N1.

2.2- Changements quantitatifs :

Des épidémies ou des cas groupés peuvent être nouvellement détectés [55-56]; c'est le cas par exemple des maladies bactériennes à tiques d'une façon générale et des maladies transmises par des aliments. On peut citer la maladie transmise par une tique (*Ornithodoros Sonrai*), dont l'agent est *Borrelia crocidurae* : la fièvre récurrente relativement bénigne d'Afrique de l'ouest [56]; après exploration, sa fréquence chez ses vecteurs et l'incidence de la borréliose qu'elle induit dans la population générale s'est révélée énorme, première bactériose et deuxième cause de maladie infectieuse derrière le paludisme dans les pays d'Afrique étudiés. Certaines zooparasitoses connues depuis 150 ans

comme la trichinose resurgissent régulièrement malgré les tentatives d'éradication.

La dissémination délibérée de bacilles du charbon aux Etats-Unis en 2001 fut largement médiatisée. On surveille de très près : le charbon, la peste, la variole mais aussi le botulisme et 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 1200 cas de janvier à août 2009 en France. La moitié des enfants atteints ont moins de six mois. On déplore des morts d'enfants non vaccinés par encéphalite en Europe, dont deux en France en 2009.

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

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).

La «Minivariole» due au virus *Monkeypox* (*Poxvirus*) aux Etats-Unis est expliquée par l'apport de réservoirs d'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 [57].

On doit citer aussi l'arbovirose 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) et l'Inde en 2005 et 2006 (populations non immunisées) [58-59]. L'endémicisation de cette virose à Madagascar, Mayotte, la réunion est observée aujourd'hui.

La présence d'un vecteur adéquat dans les zones géographiques touchées est un facteur d'émergence du 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; on redoute le même phénomène en France. 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» [60]. 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 [61]. On décrit en Inde des manifestations oculaires variées (iridocyclite, uvéite, neuropathie, etc.), et réversibles [62]. 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 [63]. Classiquement, c'est une fièvre dite Algo-éruptive 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 [64]. Le déclenchement de polyarthrites rhumatoïdes, ou plutôt de manifestations articulaires et de maladie auto-immune à distance de cette virose sont décrits.

En Australie, le virus *Ross River*, cousin du *Chikungunya*, est désormais endémique [65].

4- Maladies infectieuses réémergentes :

Ce sont d'une part des maladies transmissibles connues qui réapparaissent, souvent sous une forme différente, plus sévère, avec 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).

Les maladies réémergentes peuvent revêtir une forme clinique plus alarmante (dengue hémorragique, manifestations pédiatriques du *Chikungunya*, telles que des atteintes graves cardiaques, neurologiques et dermatologiques (épidermolyse bulleuse) connues depuis 2005) [66-67]; 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 des 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 [68].

Ce sont d'autre part des maladies connues qui sortent plus ou moins rapidement des fluctuations moyennes habituelles (épidémies de salmonelloses, recrudescence d'infections sexuellement transmissibles (IST)) on peut citer parmi ces dernières la gonococcie ou la syphilis, quand il y a persistance d'une prise de risque sexuel [69]. 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 [70].

Les infections à *Mycoplasma genitalium*, provoquant des urétrites non gonococciques (UNG) chez l'homme sont considérées comme émergentes aux Etats-Unis [71].

C-Vraies émergences ?

La démonstration de la réalité de l'augmentation de l'incidence d'une maladie est facile dans certains cas, difficile dans d'autres et aux prises avec plusieurs risques de biais.

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 ?

Ces quelques exemples montrent les trois types de biais potentiels risquant de conduire à une confusion entre incidence réelle, stable, et incidence apparente, croissante. Ce sont : les outils d'identification des maladies, le niveau d'épidémio-surveillance, et le niveau de médiatisation. Des précautions doivent être prises afin de ne pas confondre les maladies émergentes vraies, les maladies apparemment émergentes (ou pseudo-émergentes), et les maladies à émergence médiatique.

Or, il n'est pas facile d'éviter ces trois types de biais.

Pour le premier, il est difficile de ne pas utiliser une méthode ou une technique de dépistage ou de diagnostic nouvellement disponible et fournissant de meilleures performances que les techniques classiques, en termes de rapidité, de détectabilité, de sensibilité ou de spécificité. Il faut donc simplement garder en mémoire cette différence d'efficacité des outils au cours du temps, lors de la comparaison des incidences apparentes successives et de leur interprétation.

Pour le deuxième, on a vu se développer dans de nombreux pays, au cours des dernières décennies, tant en pathologie humaine qu'en pathologie animale, des réseaux d'épidémio-surveillance qui ont accru la connaissance de la situation épidémiologique de diverses maladies. En plus de cet accroissement du niveau moyen d'épidémio-surveillance, l'amélioration des connaissances sur l'étiologie de différents syndromes ou états pathologiques a conduit à une utilisation plus ciblée des outils de diagnostic et de dépistage. Là encore, il faut

garder cette notion présente à l'esprit lors de l'interprétation des données successives d'incidence apparente.

Enfin, à l'ère de la mondialisation, aussi, de la communication, il est bien difficile d'éviter les excès médiatiques qui peuvent donner une impression d'émergence pour des maladies, en fait, en cours de régression. Ce phénomène a été connu pour la listériose et demeure un risque pour l'avenir.

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 [72-73]. En 2007, il y eut une incidence de 2,3 nouveaux cas par 100 000 habitants (stable depuis 2005).

Mais plus de mille cas de légionellose surviennent chaque année en France. La réduction de l'incidence de cette infection est un objectif réalisable grâce au renforcement des contrôles.

Cependant, 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).

Cette maladie est vraiment redoutée du fait du haut taux de létalité chez les personnes fragiles (malades âgés, bien sûr, ou bien patients hospitalisés). Quatre cas groupés à Paris en 2008 ont déclenché la désinfection de quatre-vingt-huit tours aérofrigorifères dans le 8^e arrondissement.

D'autres cas groupés en 2009 témoignent de la nécessité de rester vigilants en ville.

2- Listériose et méningites : émergences ?

L'incidence de la Listériose (à *Listeria monocytogenes*) décroissait puis se stabilisait depuis peu en France en 2004 [74]. 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 modes de conservation alimentaire (la date limite de conservation, la teneur réduite en sel, la consommation de nouveaux produits contaminants sont seulement des hypothèses concernant cette hausse, prouvée en 2008[75]). C'est une maladie dont on parle parce qu'elle est grave.

Les épidémies sont détectées de plus en plus tôt. Le système français d'épidémiologie-surveillance est très au point : 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.

La listériose atteint les âges extrêmes et fragiles de la vie, ainsi que les personnes immunodéprimées. Le mécanisme de franchissement du placenta, qui met en danger le fœtus, a été élucidé par une équipe française en 2008, et pourrait conduire dans l'avenir à de nouveaux traitements chez la femme enceinte [76]. Toutefois cette forme materno-fœtale est évitée par les mesures de prévention (hygiène alimentaire) délivrées durant la grossesse [77].

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 [78]. Présence de *listeria* ne signifie pas risque de listériose, mais la confusion peut être faite.

Les méningites à méningocoques 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 Y, par exemple en France.

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. Depuis mai 2008, la vaccination contre le groupe B, sérogroupe pathogène le plus fréquent en France, à l'origine des cas groupés à été annoncée.

3-Autres :

La maladie des griffes du chat est parfois qualifiée de zoonose émergente [Chomel, 2000 ; Fassi Fehri, 2001] [19]. Pour cette maladie, peut-on soutenir que l'incidence de l'infection chez le chat et de la maladie cliniquement exprimée chez l'enfant a réellement augmenté ? Ceci est très peu probable. En revanche, les méthodes de diagnostic de la maladie (chez l'homme) et de dépistage de l'infection inapparente (chez le chat) ont connu des progrès spectaculaires à partir de l'isolement de l'agent responsable, *Bartonella henselae*. La seule partie réellement émergente pour la maladie due à cet agent est la forme d'angiomatose bacillaire constatée chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine et dont le nombre a incontestablement augmenté dans différents pays au cours des quinze dernières années.

La maladie de Lyme est également présentée comme une zoonose émergente [Fassi Fehri, 2001] [19]. Mais, dans quelle mesure l'identification de son agent pathogène, *Borellia burgdorferi*, en 1982, associée à l'amélioration des méthodes corollaires de son diagnostic et à la mise en place de système

d'épidémiologie-surveillance spécifique (Etats-Unis), ne suffit pas à expliquer l'augmentation apparente de l'incidence de cette maladie dans certaines parties du monde ? Peut-on être sûr que cette incidence a réellement augmenté, c'est-à-dire à niveau identique de surveillance épidémiologique et d'outils de dépistage ou de diagnostic ?

Certaines infections d'origine alimentaire sont qualifiées d'émergentes : il en est ainsi de l'infection par *Campylobacter* ou par *Escherichia coli* O157-H7. Mais, là encore, il est difficile d'avoir la preuve d'une augmentation réelle de l'incidence de ces maladies, à cause de l'amélioration progressive des méthodes d'identification de leurs agents, d'une vigilance accrue vis-à-vis de ce type de maladies et d'une médiatisation croissante des informations correspondantes et des mesures de lutte appliquées.

4- Echec d'émergence :

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 virale. 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) [79]. 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 [80]. 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.

5- Réémergence d'un risque connu :

La réémergence de l'encéphalite à virus West Nile dans le bassin méditerranéen en 2000-2001 est une préoccupation majeure en terme de santé publique [81]. L'encéphalite du Nil occidental chez l'homme (West Nile) est donc une maladie émergente aux Etats-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. Le risque d'émergence subsiste en France. 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 en 2008 et 2009, depuis que la maladie est apparue en 1998 en Toscane.

Un exemple de zoonose pouvant avoir un impact sur la santé de l'homme: l'accroissement de la prévalence de la rage selvatique en Europe de l'Est [82]. Des dizaines de milliers de personnes meurent chaque année de cette maladie redoutable dans le monde. Les Etats-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)».

V- Conclusion :

L'émergence est un concept très fécond, dont l'usage correspond à un besoin de la communauté scientifique et médicale. Il est probable aussi que ce soit lié à une augmentation des maladies émergentes en santé animale et humaine.

Il est crucial que le concept d'émergence ne soit pas galvaudé : il faut pouvoir distinguer l'émergence vraie des fausses émergences, apparentes et médiatiques.

L'émergence vraie est donc consécutive à une augmentation réelle de l'incidence d'une maladie. Les caractères spatiaux et temporels de l'émergence font partie intégrante de la définition. L'apparition d'un agent causal (souvent infectieux) est souvent une condition préalable à l'émergence. La réussite émergentielle permet aussi de confirmer *à posteriori* l'émergence.

En vue d'un usage rationnel du concept de l'émergence en pathologie, il est possible de proposer quelques recommandations [21]:

- Avant d'utiliser l'expression «maladie émergente» pour une maladie, 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 épidémiosurveillance (par exemple, création d'un réseau d'épidémiosurveillance) ;
 - Ou/et au développement de sa médiatisation.

- 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 fut une nouvelle pandémie.
- Ne jamais utiliser l'expression «maladie émergente» (ou «maladie ré-émergente») sans préciser les caractéristiques de temps et d'espace correspondant à cette émergence (ou ré-émergence).

Une classification possible des situations d'émergence ou de réémergence est envisagée. 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 [83-84-85-86].



Chapitre 2 : Facteurs d'émergence

I-Introduction :

Pour comprendre la dynamique des infections et leurs capacités à évoluer et «émerger» sous une forme nouvelle, inhabituelle ou là où on ne l'attend pas, il convient de les analyser dans une dimension globale à savoir non seulement l'agent infectieux mais aussi l'environnement (social et politique inclus), l'hôte qu'il soit animal ou humain et surtout les interactions entre ces trois éléments fondamentaux.

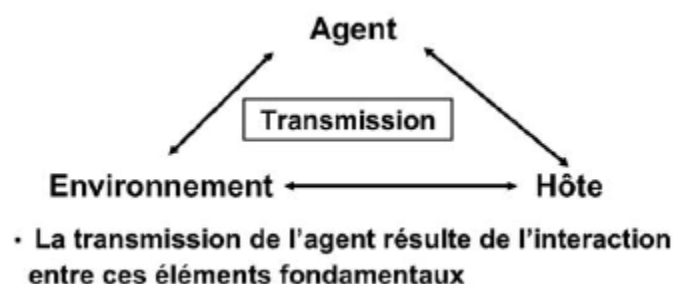


Figure 7 : *Les trois éléments fondamentaux de la dynamique des maladies infectieuses.* [309]

II- Facteurs d'émergence :

A- Facteurs humains et environnementaux :

La transmission est au centre de la triade : agent, hôte et environnement. Ce «triangle» prend en compte les aspects sociaux et économiques [49-87-88].

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.

1- Changements climatiques et atmosphériques, réchauffement de la planète ? [90-91]

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 «organisation non gouvernementale (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. Cette 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 Etats-Unis en novembre 2009. Les maladies à transmission vectorielle suivantes : l'encéphalite du Nil occidental, la maladie de Lyme et les fièvres hémorragiques à Hantavirus, sont 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. 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.

2-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 !

3-Mondialisation et démographie :

La population en zone tropicale a doublé depuis 1950.

4-Comportements, voyages et transports internationaux : [92]

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. Aux Etats-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 [93].

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 décédèrent.

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 ?).

5-Migrations humaines et animales :

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

6-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.

7-Activités en plein air, retour à la nature : [94-95]

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

8-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 consécutive de l'élimination de leur habitat naturel.

9-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...

10-Elevages intensifs, densité d'animaux fragilisés et contact avec l'homme : [96]

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.

11-Technologies de l'agroalimentaire :

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).

12-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»,

13-Guerres, déplacements de population, camps de réfugiés, désinvestissement national :

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

B- Facteurs médicaux :

1-Sécurité transfusionnelle et risques émergents :

Les prions, dont celui de la Vmcj, en Europe est un souci de santé publique [41-97] ; il a été publié des cas de patients ayant présenté une Vmcj six à huit ans après transfusion sanguine ; ces rares observations expliquent en partie que le débat persiste sur le nombre de futures victimes de cette maladie.

Les nouveaux virus d'hépatites ; le virus G est détecté chez 2 à 4% des donneurs de sang. Le virus TT à ADN, dont l'agressivité n'est pas démontrée, à 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 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 ; protozoaire; agent de la trypanosomiase américaine. 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.

Virus West Nile [98], présent en Amérique du nord depuis 2003, et très récemment en Europe [99].

«*Babesia microti*» agent de la Babésiose américaine ; cette protozoose est due à un Piroplasma et a été reconnue responsable, aux Etats-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 [100].

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

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

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). 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 [101]. 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.

3- Programmes de prévention et surtout une 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 Ile-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). La levée de la vaccination systématique a, selon les experts, désengagé l'état aux yeux de tous, mais aurait une justification scientifique.

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

Des épidémies de rubéole, coqueluche, oreillons, rougeole (Allemagne en 2006, suisse en 2008) 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 [102].

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 !

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 [103]. 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 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 Etats-Unis, dans l'Iowa, en 2006 (près de 5 000 victimes).

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 Etats-Unis d'Amérique et en suisse par des touristes qui avaient voyagé dans des régions où cette fièvre est endémique, sans avoir été vaccinés...

4- Lutte dans les pays en développement:

L'insuffisance des vaccinations et de la lutte antivectorielle dans certains pays est dénoncée. 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 réémergentes.

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 [104]. 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 [104].

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 dans certains pays, faute de prévention par vaccination, comme en côte d'ivoire (à Abidjan en 2008), au Cameroun en 2009 ; cette présence de nombreux cas aboutit à une revaccination à l'échelle du pays en 2009.

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 (phlébotomes), les changements climatiques influeraient sur leur distribution géographique.

C- Facteurs liés à l'agent :

1- Apparition d'un nouvel agent :

a- Non connu :

Des virus comme Hendra en 1994, Nipah en 1999 et SRAS-cov en 2003 ont pu être différenciés grâce aux nouvelles techniques de biologie [43-105].

b- Nouveau variant pathogène :

Un virus H1N1 est connu des spécialistes de la grippe saisonnière. C'est un virus qui circule depuis 1918. Le virus grippal H1N1v ou H1N1 pdm (pour «pandémie») de 2009 est un nouveau variant, résultant d'un réassortiment entre les Influenzavirus A porcin, aviaire et humain. Il est différent. 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 Etats-Unis, en Grande-Bretagne et au Japon en 2008 [106].

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) [107]. 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 [108]. 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 [109]. 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 [110].

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 hypervirulents 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 souches, à la fois résistantes à la Mécicilline : staphylocoque Aureus Mécicilline Résistant (SARM) et sécrétrices de cette toxine, émergent depuis 2000 en Europe.

2- Modifications antigéniques :

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

Récapitulatif :

- 1918, (H1N1) grippe «Espagnole», pandémie ;
- 1948 (H1N1), grippe «Italienne», suites de 1918, glissement antigénique, pandémie, souche en définitive identique ;
- 1957 (H2N2), grippe «Asiatique», pandémie ;
- 1968 (H3N2), grippe de «Hong-Kong», 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 Equine, au XIXème siècle et en 1900) ont été identifiés à ce jour chez les virus humanisés [111].

La grippe A/H1N1 fut la cinquième pandémie connue, qui débuta donc au XXIème siècle, en 2009 [112]. On constate en janvier 2010 que l'incidence, estimée par l'étude sérologique d'un échantillon assez important de la population au Royaume-Uni, fut très importante, et donc que les formes asymptomatiques ou très bénignes furent légion durant l'été et l'automne 2009 [113]. Par rapport à la grippe saisonnière, l'estimation du haut taux de formes asymptomatiques a étonné les chercheurs [114].

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 H2N3 (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. Ce qui s'est passé l'année dernière ne permet pas de prédire ce qui se passera l'hiver suivant. En revanche, un virus pandémique deviendrait toujours un virus saisonnier.

Le virus H5N1, connu comme hautement pathogène [115], a émergé en Asie en 1997 et provoque depuis 2003 une panzootie aviaire d'importance économique (plusieurs centaines milliers de volailles sont mortes). Sa transmission à l'homme a été confirmée en 1997, puis depuis 2003 jusqu'aujourd'hui (2010). Une transmission interhumaine limitée 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. Ils peuvent ne pas être couverts par le vaccin en cours (c'est le cas de toute nouvelle grippe, chaque année, si un vaccin ne précédait pas son apparition en Europe). La population âgée de plus de 25 ans était cependant plus encline à contracter la grippe A H1N1 pdm de 2009/2010, du fait de la rencontre de virus similaires dans le passé [113].

3- Introduction dans une nouvelle région :

Introduction par l'homme atteint de paludisme. 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 découvert durant l'été 2006 en Corse) [116]...

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

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.

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) [117].

D- Facteurs liés aux vecteurs :

1- Nouveau vecteur pour la région :

1.1-Mécanisme naturel :

Les vents, le climat et le déplacement des réservoirs animaux constituent un risque de modification géographique des maladies à transmission vectorielle. L'épidémie à Hantavirus aux Etats-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 [118] ; depuis l'Asie, il a beaucoup voyagé et touche désormais tous les continents [119-120], même en zone tempérée; il vit près des habitations mais à une densité moindre que dans les zones tropicales.

1.2-Mécanisme anthropique :

Les vecteurs du paludisme ; affection strictement 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 XXème siècle [121]. En août 2008, on signale en France deux cas de paludisme autochtone dit «d'aéroport». La cause probable est un vecteur importé d'un pays impaludé via l'aéroport de Roissy, près duquel

ce couple contaminé avait séjourné... Dans les années 1990, environ 10000 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.

2- Vecteur avec des propriétés différentes :

2.1-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.

2.2- Résistance aux pesticides :

Le paludisme et l'encéphalite du Nil occidental inquiètent aujourd'hui les spécialistes de la lutte anti-vectorielle. 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 Centre Nationale de Recherche scientifique (CNRS) [122]. Elle explique : «il est important de comprendre que le moustique ne mute pas pour résister aux insecticides ! De très nombreuses mutations préexistent dans les immenses populations de moustiques. Lorsque des insecticides sont présents dans l'environnement, 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.

2.3- La virulence :

Les invertébrés pourraient jouer un rôle non seulement comme réservoirs et/ou vecteurs mais aussi dans la modification de la virulence [123].

E- Facteurs liés à l'hôte vertébré :

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 [124]. 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) [14-47] aux oiseaux (West Nile), en passant par des rongeurs (peste, certaines fièvres hémorragiques virales) et d'autres mammifères. Les ongulés [122] et les rongeurs sont en première ligne. On peut citer des carnivores (Bartonella, SRAS-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 XXIème siècle» ; selon l'expression de l'OMS ; avant que l'on ne s'intéresse aux chauves-souris.

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 : SRAS-cov (Asie), Lyssavirus (tous les continents), 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 brucelloses et de la tuberculose ; des reptiles et amphibiens, animaux de compagnie, sont en cause dans des cas groupés de salmonelloses aux Etats-Unis; 90% des reptiles seraient porteurs de salmonella [125] (exploration bactériologique des vivariums et aquariums).

D'ailleurs, tous les animaux de compagnie (chiens, chats, rongeurs, oiseaux, poissons et reptiles) sont régulièrement incriminés dans la survenue de bactérioses et parasitoses humaines [95]. Des recherches poussées ne peuvent être effectuées que rarement sur la faune sauvage [126]. Par ailleurs, des études virologiques sur des primates (singes) vivant par tradition à proximité des hommes en Inde sont inquiétantes [127]...

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 grippe humaine 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- 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 circule parmi eux (par exemple la coqueluche au Texas en 2004). La vaccination contre la grippe A/H1N1 pdm est très largement proposée en France, du fait du risque non 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) [128].

Hôte prédisposé (concept vraisemblablement général) : par exemple, toutes les formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, dont la nouvelle variante, qui frapperaient des sujets génétiquement susceptibles, et qui pourraient être «présente» chez des porteurs sains [40] ; ou bien le virus West Nile, qui toucherait aussi plus volontiers certaines personnes [129], de même que la dengue hémorragique (macrophages cutanés – immunité cellulaire de la peau piquée par le moustique) [108].

F- Facteur géographique :

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) [130]. 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 SRAS en 2002-2003, plus de 7 700 cas furent déclarés dans ce pays.

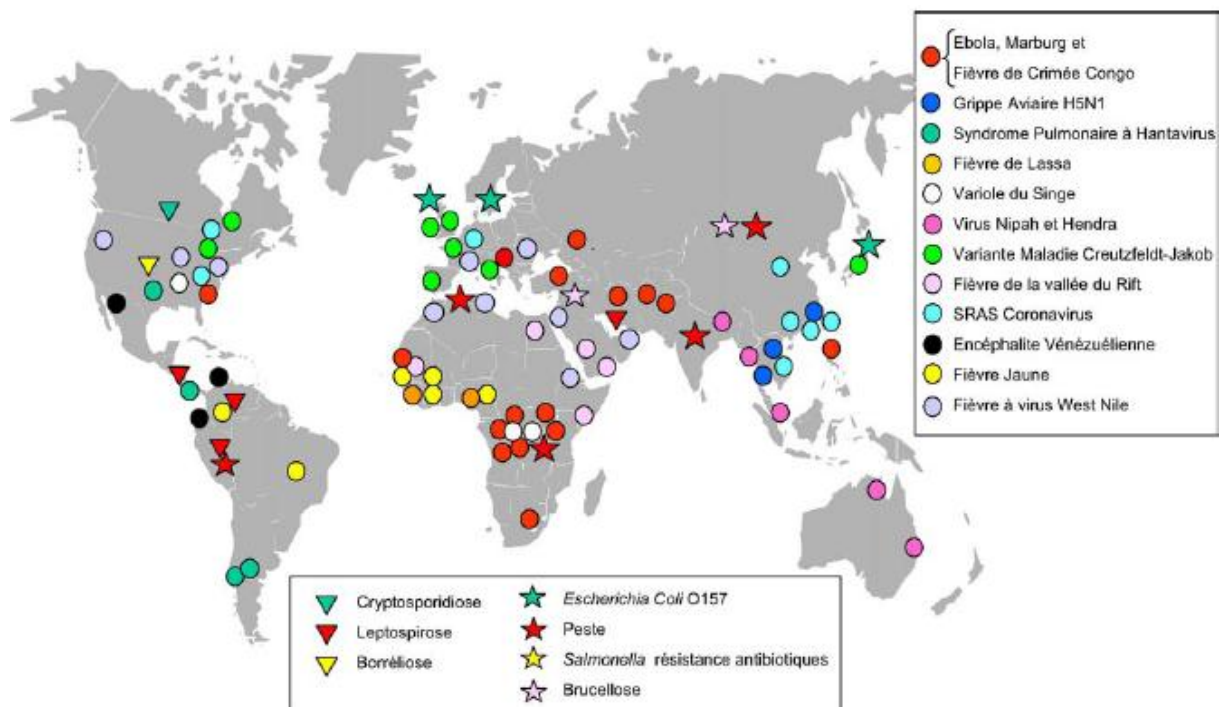


Figure 8 : Répartition géographique de quelques foyers de maladies émergentes et réémergentes, 1996–2005 [308]

Le consortium déjà ancien «surveillance spatiale des épidémies» (s2e) élargit la surveillance sanitaire des maladies émergentes aux paramètres environnementaux et climatiques grâce aux satellites [131].

III–Conclusion:

Les travaux sur les déterminants de l'émergence montrent des interactions complexes, multiples, multidirectionnelles, et rapidement changeantes entre des facteurs liés à l'hôte, l'agent infectieux et l'environnement, sur fonds de grande diversité biologique. Les facteurs liés à l'hôte, humain ou animal (60% des maladies infectieuses émergentes étant d'origine animale), concernent les modifications de sa susceptibilité à l'infection, et de ses comportements, ceux liés à l'agent infectieux, ses capacités d'évolution et d'adaptation (résistance aux antibiotiques, aux vaccins, nouveaux mécanismes pathogéniques), ceux liés à un possible vecteur, ses capacités propres d'adaptation, et ceux liés à l'environnement, ses dimensions physiques (écosystèmes, dimension géographique, climat), socio-économiques et organisationnelles.



Chapitre 3 : Principales infections émergentes

I-Introduction:

Les maladies émergentes chez l'homme seraient des zoonoses dans plus de 60 à 70% des cas. Les zoonoses sont des «maladies et infections qui se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'homme et réciproquement». Les virus représentent une partie importante des infections émergentes et réémergentes récentes.

L'alerte la plus proche concerne la nouvelle grippe A H1N1 pdm, virus humain, résultant d'un triple réassortiment génétique (virus humain, virus aviaire, virus porcin).

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.

II- Infections émergentes :

A- Viroses :

1- Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) :

Le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) ou SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) est, comme son nom l'indique, une maladie sévère des voies respiratoires due à un virus jusqu'alors inconnu et qui s'est propagé de manière épidémique au cours du premier semestre 2003 avec plus de 8 000 personnes atteintes dans 27 pays et près de 800 décès. Grace à une mobilisation internationale sans précédent, l'agent causal, jusqu'alors totalement inconnu, a pu être identifié en un temps record et les mesures d'isolement et de quarantaine

prises suite à l'alerte déclenchée par l'OMS le 12 mars 2003 ont permis d'endiguer l'épidémie.

a- Chronologie de l'épidémie :

Les premiers cas de SRAS sont apparus en Chine dans la province de Guandong en novembre 2002. Un premier rapport officiel parvenu à l'OMS le 11 février 2003 faisait état d'une flambée de pneumonie atypique ayant affecté 305 personnes et entraîné 5 décès dans cette province.

Ce document signalait par ailleurs que 30% des personnes atteintes étaient du personnel soignant.

La maladie a été ensuite identifiée à Hong Kong où elle a été exportée par un médecin contaminé au contact de patients dans la province de Guandong. Ce médecin avait résidé au neuvième étage d'un grand hôtel et, en quelques jours, des personnes ayant séjourné à cet étage furent contaminées [132]. La maladie se répandit ensuite rapidement par l'intermédiaire des transports aériens. Les principales zones de flambée secondaire ont été Hong Kong, Hanoi, Singapour et Toronto, avec une augmentation rapide du nombre de cas, en particulier chez les professionnels de santé et leurs proches. Dans ces zones, le SRAS a d'abord pris racine en milieu hospitalier où le personnel ignorant encore tout de cette nouvelle maladie s'est trouvé exposé sans aucune protection. Des transmissions secondaires en dehors du milieu de la santé ont été ensuite observées dans ces zones [133].

Au 15 mars, plus de 150 cas avaient été notifiés à l'OMS.

Les recommandations émises par l'OMS concernant les voyages et les mesures à prendre pour endiguer la propagation de l'épidémie (détection rapide

des cas, isolement, port de masques...) ont permis de stopper rapidement la transmission du virus [134]. Le 5 juillet 2003 la chaîne de transmission d'homme à homme paraissait interrompue et l'OMS considérait que l'épidémie était endiguée.

Depuis, deux chercheurs ont été contaminés en laboratoire, l'un à Singapour en septembre 2003, l'autre à Taiwan en décembre 2003. Quatre autres cas sont survenus dans la province de Guangdong en décembre 2003 et janvier 2004 mais ces cas sont restés isolés, sans propagation épidémique.

En France, plus de 400 cas suspects ont été enregistrés mais seuls, 7 cas étaient des cas probables ou avérés de SRAS et un patient est décédé. Pour 5 de ces cas, la source de contamination était l'épidémie survenue dans l'hôpital français de Hanoi et les 2 autres patients étaient en provenance de Nankin, en Chine.

b- Le virus :

Les Coronavirus tirent leurs noms de leur forme caractéristique en couronne (Corona en latin). Les virions sont enveloppés et de forme sphérique; certains *Coronavirus* font couramment 120-160nm de diamètre avec un cœur interne, parfois icosaédrique, de 65nm, et une nucléocapside en hélice. Les *coronavirus* ont de larges projections à leurs surfaces formées de glycoprotéines possédant un globule et une portion fine. Les peplomers (trimère de spicule) ont environ 20nm de long chez les *coronavirus* et légèrement plus petit chez les torovirus. Chez certains *coronavirus* comme le BCoV et le virus de l'hépatite murin (MHV), une seconde couche de peplomers formée par des protéines Hémagglutinine Estérase (HE) est également observée (Escors et al., 2001). Un vide séparant le core interne de l'enveloppe a été observé chez les

Coronavirus en utilisant la microscopie à cryoelectron. Le Core peut être isolé après traitement. La décomposition de ces cores révèle des nucléocapsides contenant des hélices de N-protéines.

Des le 17 mars 2003, l'OMS avait mis en place un réseau de 11 laboratoires (dont l'Institut Pasteur en France) afin d'identifier l'agent responsable de cette maladie et de mettre au point un test diagnostique.

Plusieurs laboratoires annonçaient dès le 27 mars avoir identifié un nouveau coronavirus comme agent du SRAS, ce qui était confirmé par le réseau de laboratoires de l'OMS le 16 avril. Ce nouveau coronavirus a été dénommé SARS-CoV [135-136-137]. Ce virus génétiquement différent des coronavirus connus à ce jour, avait été initialement classé dans un nouveau groupe IV mais il est actuellement considéré comme appartenant au groupe II.

Un réservoir animal du SARS-CoV a été activement recherché. Le virus a été retrouvé chez la civette, un animal vendu et consommé en Chine et il semble que l'épidémie humaine ait cet animal pour origine. Il n'est cependant pas certain que cet animal soit le réservoir de virus car il pourrait aussi n'en être qu'un hôte accidentel et des chauves-souris pourraient représenter le réservoir de virus [138-139-140].

Des études expérimentales ont montré que le virus pouvait conserver son pouvoir pathogène pendant environ 48 heures dans le milieu extérieur, sur des surfaces sèches à température ambiante. Cette survie est d'au moins 24 heures dans les urines et 48 heures dans les selles.

c- Épidémiologie :

Le SARS-CoV est essentiellement propagé par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétions respiratoires favorisées par la toux qui se produit au cours de la maladie. La transmission par voie fécale paraît possible mais moins fréquente.

Les modélisations épidémiologiques indiquent que le SRAS ne présente qu'une contagiosité modérée, le nombre de cas secondaires par cas index s'échelonnant entre 2,2 et 3,3, ce qui est très inférieur à ce qui s'observe dans la plupart des autres maladies à transmission respiratoire, la grippe par exemple. Il semble de plus que la majorité des individus infectés ne soient pas transmetteurs de la maladie [133]. A Singapour, aucune transmission de la maladie n'a été mise en évidence à partir de 81% des cas probables de SRAS. En revanche, certains individus, qualifiés de (super contaminateurs) ont été à l'origine de nombreux cas secondaires.

A côté de cet effet de super contamination, certains types de contact présentent un grand risque de transmission, il s'agit en particulier de contacts rapprochés non protégés lors des soins. Les contacts avec les sécrétions respiratoires lors de manœuvres d'intubation par exemple ont été identifiés comme un risque majeur de contamination. Les précautions d'hygiène hospitalière sont donc très importantes pour limiter le risque de transmission en milieu hospitalier.

L'importance de l'inoculum viral joue probablement un rôle majeur dans la contamination. Les individus contaminants sont donc les sujets malades, dans la deuxième quinzaine de la maladie car c'est à ce moment là que la charge virale culmine dans les sécrétions respiratoires. L'épidémie de SRAS est donc liée à

des conditions particulières. Il faut qu'il y ait des individus malades excréant une quantité importante de virus et l'existence d'une communauté fermée (milieu hospitalier principalement mais aussi militaires, groupes de voyageurs...) où les interactions entre personnes favorisent la transmission.

La mise en œuvre de mesures permettant l'isolement des patients dès les premiers symptômes est donc essentiel pour limiter la propagation de la maladie.

d- Aspects cliniques :

La durée d'incubation est de 4 à 7 jours (extrêmes: 2-10 jours). La maladie se manifeste au départ par un accès fébrile ($> 38^{\circ}\text{C}$) qui peut être élevé et associé à des frissons, des céphalées, des myalgies. Les signes respiratoires sont inconstants et modérés au début de la maladie. Les manifestations digestives (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) sont peu fréquentes. Après 3 à 7 jours, s'installe l'atteinte des voies respiratoires inférieures se manifestant essentiellement par une dyspnée et/ou une toux qui peuvent s'accompagner d'une hypoxémie. L'atteinte respiratoire est suffisamment grave pour justifier le recours à l'intubation et la ventilation assistée dans 10 à 20% des cas. Les anomalies radiologiques apparaissent souvent pendant la phase d'état et se traduisent par des infiltrations focales précoces évoluant vers des infiltrations interstitielles diffuses, bilatérales, avec de classiques aspects en verre dépoli [141].

Sur le plan biologique, on observe souvent une leucopénie. Une thrombocytopénie est assez fréquente, à l'acmé de la pathologie respiratoire. Une augmentation des transaminases (2 à 6 fois la limite normale supérieure) peut s'observer au début de la maladie. La fonction rénale reste normale chez la plupart des malades.

L'évolution vers le décès est variable selon les études, elle est globalement d'environ 10%. Certaines Co-morbidités (diabète, pathologies respiratoires ou cardio-vasculaires chroniques) augmentent le risque de mortalité. L'âge est aussi un facteur important: la mortalité chez les sujets de plus de 60 ans atteignant près de 50% dans certaines séries alors qu'il ne semble pas que des décès par SRAS soient survenus chez des enfants de moins de 8 ans.

e- Diagnostic :

Le diagnostic de certitude du SRAS repose sur la mise en évidence du virus. Le virus est recherché essentiellement dans les sécrétions nasopharyngées. Chez les malades intubés, il peut être recherché dans les aspirations endotrachéales. Le virus peut être recherché également dans le sang, les selles ou les urines. La détection du virus se fait par Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). La charge virale est habituellement faible au début de la maladie, elle augmente ensuite pour devenir maximale vers le 12-14e jour d'évolution. En cas de suspicion, une première recherche négative ne doit pas faire écarter le diagnostic, mais les examens doivent être répétés.

Le diagnostic de SRAS peut également être confirmé par le sérodiagnostic. La détection d'anticorps anti-SARS-CoV par ELISA est habituellement positive 3 semaines après le début de la maladie. La recherche d'IgM spécifiques par immunofluorescence peut se positiver vers le 10 e jour après le début de la maladie.

f- Traitement :

Le traitement est symptomatique. L'oxygénothérapie est à envisager en fonction de la désaturation, les dispositifs créant des aérosols devant être prohibés en raison du risque majeur de dissémination. La corticothérapie est envisagée en fonction du risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Un traitement antibiotique est généralement administré devant l'impossibilité d'exclure d'emblée une pneumopathie bactérienne. Les mesures d'isolement font partie intégrante du traitement.

2- La grippe :

a- Les virus de la grippe :

Les virus de la grippe appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae et constituent le genre Influenzavirus. Ce sont des virus à ARN simple brin ou monocaténaire de polarité négative.

On en dénombre trois principaux types (Influenza A, B ou C) qui ont des caractéristiques différentes et dont certains peuvent être divisés en plusieurs sous types. Malgré leurs petites différences, ils ont tous une morphologie plus ou moins semblable.

Le virus de la grippe se présente sous la forme de particules sphériques (ou filamenteuses) irrégulières d'une taille qui varie entre 80 et 120 nm de diamètre et d'un poids moléculaire approximatif de 250×10^6 .

Ces caractères sont dus à la présence d'une enveloppe d'origine cellulaire qui entoure les constituants internes et sur laquelle sont fixées les glycoprotéines de surface.

En fait le virus contient surtout des protéines, mais aussi 1% d'acide ribonucléique, 18 à 37% de lipides analogues à ceux des cellules hôtes et 5 à 9% de glucides sous la forme de glycoprotéines et de mucopolysaccharides.

Les spicules présentent à la surface sont des glycoprotéines (hémagglutinine (H) et neuraminidase (N)) enclavées dans une double couche de lipides (acides gras) entourant le centre de la particule virale. Sous cette couche de lipides, on trouve des protéines matricielles, puis des protéines internes et enfin, au centre, un ensemble moléculaire hélicoïdal fait d'ARN (acide ribonucléique) associé à des nucléoprotéines et des polymérases.

La grippe est une maladie banale sévissant chaque année sous forme épidémique: la grippe saisonnière. Elle est due aux virus Influenza de type A ou de type B. C'est le virus de type A qui est responsable de la majorité des épidémies de grippe saisonnière, le virus de la grippe B sévissant plutôt sous forme de cas sporadiques ou d'épidémies d'extension plus limitée.

Les virus influenza A ne sont pas strictement humains. En fait, ce sont les oiseaux sauvages qui représentent le réservoir de virus, ces virus pouvant par ailleurs infecter certaines espèces animales: oiseaux domestiques, chevaux, porcs, etc.

En fonction de leurs antigènes de surface (hémagglutinine et neuraminidase), on distingue différents sous-types de virus de grippe A. Dans le réservoir aviaire, il existe 16 sous-types d'hémagglutinine (H1 à H16) et 9 sous-types de neuraminidase (N1 à N9). Un nombre limité de sous-types du virus influenza A peuvent infecter l'homme, les virus responsables d'épidémies de grippe saisonnière sont les sous-types H1N1 et H3N2.

b- Epidémies et pandémies de grippe A :

Les épidémies de grippe A surviennent chaque année pendant la période hivernale, entre novembre et avril dans l'hémisphère Nord, entre mai et octobre dans l'hémisphère Sud, touchant 5 à 20% de la population. Dans les régions tropicales, la grippe sévit sur un mode sporadique tout au long de l'année avec un pic saisonnier pouvant être observé à la saison humide. Cette résurgence périodique de la grippe A résulte de son instabilité génétique se traduisant par une variabilité de ses antigènes de surface. Il en résulte qu'après quelques années, le virus n'est plus reconnu par les anticorps issus d'une infection antérieure et il est donc possible d'être infecté par plusieurs variants du virus de la grippe A au cours de sa vie.

A côté de l'émergence continue de nouveaux variants résultant de la dérive antigénique du virus, peut survenir l'émergence d'un nouveau sous-type de virus Influenza A dans la population humaine. L'apparition de ce nouveau sous-type, contre lequel la population humaine n'a pas d'immunité, est à l'origine des pandémies de grippe A qui vont affecter toute la population mondiale.

Trois pandémies de grippe sont survenues au cours du XX^{ème} siècle.

La pandémie de grippe espagnole, dans les années 1918-1919 a profondément marqué les esprits en raison de son caractère meurtrier, 20 à 50 millions de décès lui étant imputés. Cette pandémie a résulté de l'introduction du virus H1N1 dans la population humaine. On sait maintenant que ce virus H1N1 était d'origine aviaire [142].

La pandémie de grippe Asiatique survenue en 1957 résultait de la recombinaison du virus H1N1 avec un virus aviaire de type H2N2. Le virus recombinant de type H2N2 ayant hérité des gènes H2 de l'hémagglutinine et N2 de la neuraminidase. La mortalité associée à cette pandémie est estimée à environ 4 millions de décès.

La pandémie de grippe de Hong Kong est survenue en 1968. Elle était due à l'apparition d'un virus recombinant entre le virus H2N2 et un autre virus d'origine aviaire portant une hémagglutinine de type H3, le virus recombinant étant de sous-type H3N2. On estime que cette pandémie a été responsable d'environ 2 millions de décès.

A la suite des pandémies, le virus Influenza A persiste dans la population pour donner les épidémies de grippe saisonnière. Le virus H2N2 a été remplacé par le virus H3N2 à partir de 1968, le virus H1N1 est toujours présent dans la population.

Sur le plan clinique, les formes pandémiques sont en règle générale plus sévères que les formes saisonnières, avec une fréquence plus élevée de formes malignes associées à une mortalité élevée. L'épidémie de grippe espagnole en est l'exemple le plus frappant.

c- De la grippe aviaire à la grippe humaine :

Ce sont les canards sauvages qui constituent le réservoir de virus pour les virus influenza A. Parmi les nombreux virus aviaires, il a été individualisé des souches hautement pathogènes à l'origine d'épizooties meurtrières (peste aviaire) chez les volailles. Ces souches hypervirulentes sont porteuses d'une hémagglutinine de type H5 ou H7.

Les virus aviaires ne sont habituellement pas transmissibles à l'homme. En effet, l'hémagglutinine des virus aviaires reconnaît comme récepteur l'acide sialique en liaison α 2-3 au galactose, alors que l'hémagglutinine des virus humains reconnaît l'acide sialique en liaison α 2-6. En fait, des récepteurs de type α 2-3 existent chez l'homme mais ils sont localisés essentiellement au niveau des alvéoles pulmonaires, alors que les récepteurs de type α 2-6 sont localisés au niveau des voies respiratoires supérieures [143].

Les virus aviaires peuvent donc dans certaines conditions infecter l'homme au niveau pulmonaire mais, en l'absence de réplication dans les voies respiratoires supérieures, il n'y a pas de transmission interhumaine. Toutefois des mutations survenant sur le gène de l'hémagglutinine peuvent modifier cette affinité et permettre l'adaptation de virus aviaires aux récepteurs de type α 2-6, le virus devenant par là même transmissible d'homme à homme.

Le génome du virus H1N1 à l'origine de l'épidémie de grippe espagnole a pu être séquencé et les études phylogénétiques ont montré que ce virus était d'origine aviaire et avait muté avant de diffuser dans la population humaine.

d- Grippe humaine H5N1:

d.1 Chronologie :

En 1997, une épizootie de peste aviaire s'est répandue à Hong Kong dans les élevages de poulets. Des cas de transmission à l'homme ont été observés. L'infection a été identifiée chez 18 personnes en contact avec les volailles et 6 sont décédés. Les analyses virologiques initiales réalisées chez le premier patient atteint ont documenté une infection par un virus influenza A de sous-type H5N1, jamais observé chez l'homme auparavant. L'abattage massif des poulets

dans la région de Hong Kong a rapidement conduit à l'extinction de l'épizootie et des transmissions à l'homme. Il n'a pas été documenté de transmission interhumaine [144].

Des épizooties à virus H5N1 sont réapparues à Hong-Kong en 2002-2003, avec comme particularité une forte mortalité pour les oiseaux aquatiques domestiques et sauvages (canards, oies, aigrettes...) jusqu'ici épargnés. Deux cas humains dont un mortel ont été observés.

La peste aviaire à virus H5N1 a commencé à se répandre en Asie du Sud-est à partir du début 2004, touchant rapidement la Chine, la Corée du Sud, le Vietnam, le Laos, le Cambodge, la Thaïlande et l'Indonésie, des cas humains avec une mortalité de l'ordre de 50% étant régulièrement observés dans ces pays. Le virus responsable de l'épizootie asiatique et des cas humains associés, apparu à Hong Kong en 2002, est antigéniquement différent du virus de 1997 [145].

Le virus a pris ensuite la direction de l'Ouest, passant par la Mongolie, la Sibérie, l'Ukraine, la Turquie et en 2006 plusieurs pays d'Europe (dont la France) et d'Afrique ont déclaré des foyers d'infection.

En ce qui concerne les cas humains, au 10 septembre 2007, 328 cas humains dont 200 mortels (mortalité globale: 61%) ont été déclarés dans 12 pays. L'Indonésie reste actuellement le pays le plus touché.

d.2 Aspects cliniques et physiopathologiques :

La grippe humaine H5N1 touche surtout les enfants, adolescents et adultes jeunes, avec un âge médian de 14ans. Les signes initiaux sont similaires à ceux de la grippe saisonnière: Fièvre, céphalées, myalgies, rhinorrhée, toux. On

observe fréquemment des signes digestifs: douleurs abdominales, diarrhées, vomissements. Des atteintes neurologiques sont observées moins fréquemment. La grippe à virus H5N1 se caractérise par son évolution en 5 à 7 jours vers une pneumonie grave avec une défaillance polyviscérale souvent fatale.

Dans la grippe humaine H5N1, on retrouve des charges virales très élevées au niveau pharyngé et le virus est retrouvé également dans le sang et le rectum. Il a été observé une corrélation entre l'évolution fatale et une charge virale élevée avec présence du virus dans le sang. Une réponse inflammatoire intense avec une production à taux élevés de cytokines et chimiokines joue probablement un rôle central dans la pathogenèse de cette infection virale [146].

d.3 Similitudes avec la grippe espagnole :

L'ARN du virus responsable de la pandémie de grippe espagnole a pu être retrouvé dans du matériel autoptique conservé ainsi que dans le cadavre d'un individu décédé de la grippe espagnole et enterré dans le sol gelé (permafrost) de l'Alaska. Le génome viral a ainsi pu être séquencé et les analyses phylogénétiques ont montré que le virus de 1918 était un virus de type A, sous-type H1N1, beaucoup plus proche des virus de la grippe aviaire que des virus de la grippe humaine. A partir de plasmides exprimant différents fragments du génome viral, un ADN correspondant à la totalité du génome viral a été injecté dans des cellules de lignée d'origine humaine qui ont produit un virus identique à celui de 1918. Il s'agit donc d'une véritable ressuscitation en laboratoire du virus de la grippe espagnole. La virulence de ce virus a pu être étudiée [142]. Des souches H1N1 humaines (Texas et N. Cal) et une souche H1N1 aviaire (duck/Alberta) ont été étudiées en parallèle. Des virus hybrides exprimant des gènes du virus(1918) et des gènes de la souche Texas ont été utilisés pour

déterminer les gènes responsables de la virulence. Les études ont montré que le virus (1918) était létal pour les souris qui présentaient un œdème pulmonaire, une bronchiolite, une alvéolite et une bronchopneumonie. Les taux du virus (1918) dans les poumons étaient 39 000 fois plus élevés que ceux de la souche Texas. Le virus (1918) était également létal pour les embryons de poulet, ce qui est une caractéristique des souches hautement pathogènes de grippe aviaire. L'étude de la réplication virale dans des cellules pulmonaires humaines a montré que la production du virus (1918) était au moins 50 fois plus importante que celle de la souche Texas. Les études réalisées avec les différents virus hybrides ont montré que plusieurs gènes du virus (1918) en particulier l'hémagglutinine et la polymérase étaient indispensables à cette grande capacité répllicative et au pouvoir pathogène. Il a, d'autre part, été mis en évidence que ce virus déclenchait une réaction immunitaire intense, avec des réponses inflammatoires, cytotoxiques et d'apoptose responsables de lésions pulmonaires létales : œdème massif, nécrose, hémorragie. Cette étude indique que tous les gènes du virus agissent en coopération pour déclencher cette réponse de l'organisme à l'infection [147].

Il apparaît donc de grandes similitudes entre les infections humaines causées par le virus de la grippe espagnole et par le virus H5N1. Il s'agit dans les deux cas de souches hautement pathogènes d'origine aviaire, touchant préférentiellement les individus jeunes, et responsables d'une pneumonie virale souvent fatale. Une réplication intense du virus au niveau pulmonaire entraînant une réponse inflammatoire massive, à l'origine des lésions organiques, explique de manière identique le pouvoir pathogène des deux virus. En cas d'adaptation à

la transmission interhumaine, le virus H5N1 pourrait donc être responsable d'une pandémie comparable par bien des aspects à celle de 1918-1919.

d.4 Perspectives :

A ce jour, des cas de transmission d'homme à homme ont pu être ponctuellement suspectés [148], mais le virus ne fait pas aujourd'hui l'objet d'une transmission interhumaine efficace. Toutefois, l'étude génétique des souches isolées chez l'homme a montré que certaines mutations pouvant favoriser cette transmission s'étaient produites [149]. Le risque d'une pandémie résultant d'une meilleure adaptation du virus à la transmission interhumaine apparaît donc bien réel dans les années à venir. Une inconnue majeure concerne la virulence du virus après adaptation à l'homme. Le virus de la grippe espagnole, directement responsable de 20 à 50 millions de morts, présentait un taux global de mortalité de l'ordre de 2%. L'adaptation du virus H5N1 à l'homme, si elle se produisait, devrait s'accompagner d'une perte de virulence. Une pandémie impliquant un virus responsable d'un taux de mortalité de l'ordre de 60%, comme le virus H5N1 actuel, serait une catastrophe absolument sans précédent dans l'histoire de l'humanité.

L'abattage massif des élevages de volaille et la mobilisation d'un réseau international de laboratoires font partie des moyens mis en œuvre pour prévenir une éventuelle pandémie.

Des candidats vaccins contre le virus A H5N1 devraient entrer en phase d'essais cliniques. Des mesures de restriction de la circulation des individus, avec en particulier l'arrêt des transports aériens, le port de masques par la population et l'utilisation de stocks d'antiviraux efficaces (Oseltamivir) font

partie des mesures envisagées pour ralentir la pandémie pendant la préparation des stocks de vaccins.

e- Grippe porcine:

La grippe est une affection à recrudescence saisonnière soumise à une surveillance épidémiologique à l'échelon international.

Cette surveillance se justifie par la forte propension des virus grippaux au réassortiment génétique qui implique l'apparition de variants à fort potentiel épidémique [150-151].

En mars 2009, un rebond épidémique de grippe, survenant en fin de période grippale saisonnière, a été détecté au Mexique puis aux États-Unis. Le virus en cause, isolé le 21 avril chez deux patients résidant en Californie du Sud (États-Unis), a été identifié comme étant un variant A(H1N1) d'origine porcine, qui intégrait à la fois des gènes du virus grippal pandémique de 1918 et des gènes d'autres virus grippaux humains, aviaires et porcins [152-153]. Le 24 avril 2009, l'alerte a été lancée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La même souche a été décrite au Mexique, où le premier cas a été daté rétroactivement du 17 mars 2009, et au Canada. Par la suite, des cas d'infections par ce virus ont été rapportés dans de nombreux pays, l'épidémie se propageant à l'échelle planétaire en neuf semaines. En France, les deux premiers cas ont été mis en évidence fin avril 2009 [154] et une transmission interhumaine a rapidement été observée sur le territoire métropolitain. Devant cette situation de pandémie grippale, l'OMS est passée en phase d'alerte 5 le 29 mai et en phase d'alerte 6 à la mi-juin 2009 [155-156]. Au 27 novembre 2009, l'OMS rapportait plus de 622 482 cas confirmés répartis sur les cinq continents, dont 7826 décès,

avec une intensification de l'épidémie dans l'hémisphère Nord depuis quatre semaines [157].

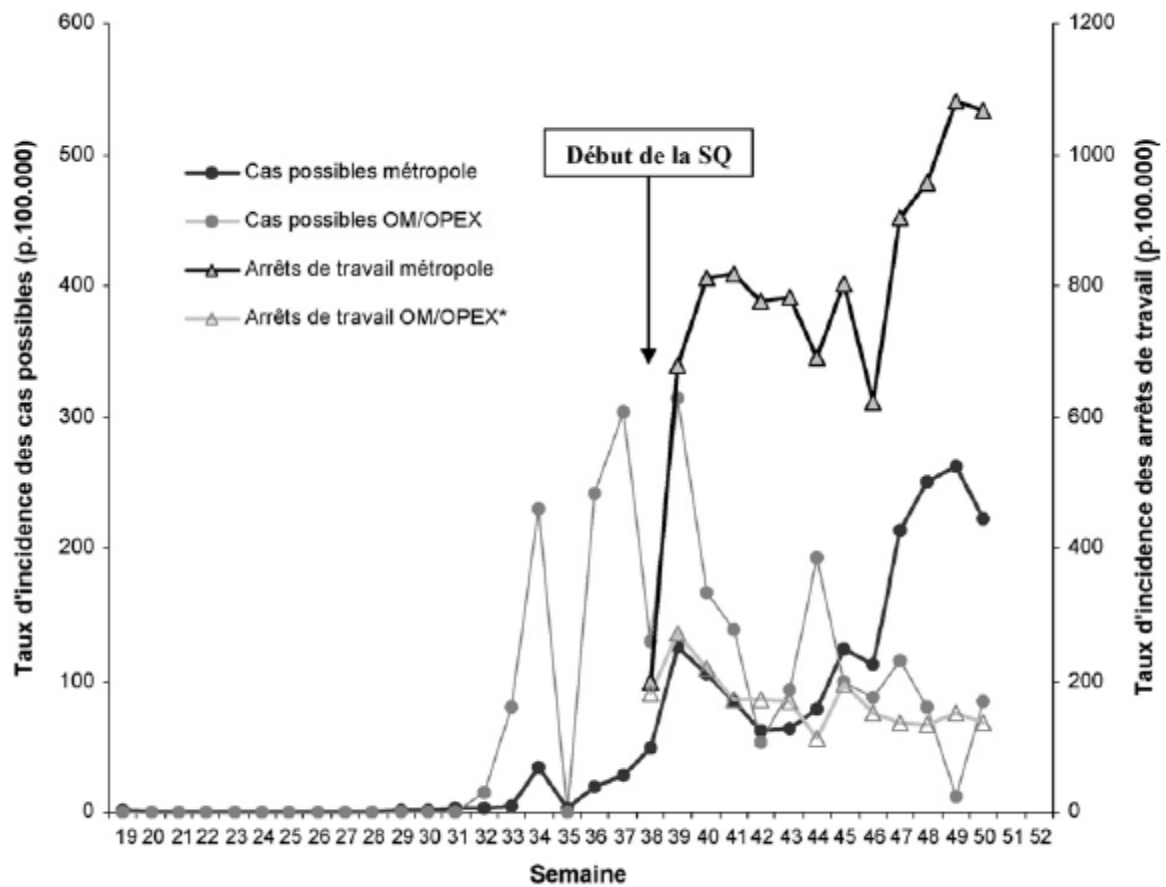


Figure 9 : *Taux d'incidence des Infections respiratoires aiguës fébriles (IRAF) – Données de la surveillance épidémiologique dans les armées – semaines 19 à 50.*[310]

3- 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.

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 Mayaro, ainsi que les virus *Rocio* et *Ilheus* (causes d'encéphalites) sont surveillés dans ce pays où règnent : climat tropical, moustiques et humidité, déforestation, bouleversement des écosystèmes, surpopulation et surtout, pauvreté [158]!

a- Fièvre jaune : [159-160]

Première maladie humaine reconnue d'origine virale depuis 1901, elle a entraîné des Hécatomdes dans les régions tropicales de l'Afrique puis des Amériques pendant des siècles. Depuis une centaines d'années, la lutte contre le moustique vecteur (*Aedes aegypti*) et la vaccination ont été efficacement utilisés, au point de donner l'impression qu'il s'agit d'une maladie purement historique alors qu'elle fait un retour notable depuis 1980.

En Amérique du sud, cette maladie effectivement est assez bien contrôlée. La fièvre jaune selvatique se maintient dans un cycle forestier entre son réservoir, les singes, et son vecteur, le moustique «*Haemagogus*». Les humains non vaccinés peuvent se contaminer en pénétrant dans la profondeur des forêts. La fièvre jaune urbaine, dont le réservoir est l'homme ne se voit plus (la dernière épidémie date de 1954 à Trinidad), mais le retour d'*A. aegypti* dans les ville est une certitude.

En Afrique tropicale la situation est beaucoup moins satisfaisante. Le cycle forestier du virus entre les singes et les moustiques est moins étanche car plusieurs espèces d'*aedes* y participent et certaines (*A simpsoni*) interviennent entre le singe et l'homme ainsi qu'entre la forêt et la savane. Des flambés

épidémiques sont régulièrement observés dans ces régions, les autochtones n'étant ni vaccinés ni immunisés en l'absence de circulation du virus dans leur zones.

Globalement, 2000 cas ont été répertoriés de 1986 à 1995 en Amérique du sud et dix fois plus en Afrique. Il n'y a jamais eu de fièvre jaune en Asie et en Océanie tropicales sans explication satisfaisante.

L'incubation est courte (3 à 6 jours) après la pique. Le tableau peut être discret, modéré ou assez grave évoquant une hépatite A, Un accès palustre, durant alors de 2 à 8 jours, spontanément résolutif même si de petits signes hémorragiques peuvent être observés. Les formes inapparentes sont nombreuses.

La fièvre jaune classique est très grave, avec une mortalité qui atteint 50% (elle est de 20% pour l'ensemble des cas avérés).

Seuls les tests sérologiques de neutralisation peuvent éliminer les *Flavivirus* voisins.

Il faut isoler les malades des moustiques vecteurs s'ils circulent dans la zone. Le vaccin 17 D atténué protège contre toutes les souches mais le taux de couverture vaccinale de la population africaine exposées n'est que de 5 à 20%.

***b- Dengue* : [161-162]**

La dengue est la maladie émergente vectorielle (transmise à l'homme principalement par le moustique *A. aegypti*) qui progresse le plus rapidement dans le monde. Elle est connue depuis 1780 et sévit dans la plupart des régions intertropicales de tous les continents et même en Europe méridionale. C'est une maladie bénigne mais en expansion importante. C'est le virus (avec ces 4 sérotypes, 1 à 4) le plus transporté entre les arthropodes et les humains (seuls

vertébrés concerné). En Afrique et en Malaisie, on a mis en évidence un cycle forestier entre les singes et divers espèces Aèdes (*A albopictus* par exemple) notamment pour le virus de type 2.

Au cours de la période 2000–2005, l'ensemble des pays touchés ont déclaré au total une moyenne annuelle de plus de 925 000 cas, soit le double de la moyenne annuelle pour la période 1990–1999 (environ 480 000 cas par an).

La proportion de formes pauci-asymptomatiques est variable. Elle a été estimée de 15 à 90% selon les études, et de 76 à 87% dans trois études prospectives réalisées en Asie du Sud-Est (ASE) [163-164]. La plupart des formes symptomatique sont spontanément résolutive au bout de quelques jours [165]. Les formes sévères (dengue hémorragique, dengue avec syndrome de choc, atteintes neurologiques centrales, myocardites) surviennent dans une minorité des cas.

L'existence de formes hémorragiques lors de primo-invasion , et l'extension de ces formes dans des régions non hyper endémiques, Caraïbes à partir de 1981 : Cuba, Venezuela(1990) , Guyane française , Martinique, Guadeloupe ; ont révélée une extension des formes graves correspondant à celle de la dengue elle-même , qui serait la conséquence de l'urbanisation, des bidonvilles, des facilités de transport internationaux, voire de variations climatiques progressives (réchauffement de la terre modifiant le cycle chez le moustique) .

On estime qu'environ 50 à 100 millions de cas de dengue surviennent chaque année dans le monde, dont 250 000 à 500 000 formes de dengue sévère, soit une proportion de l'ordre de 0,5% [166]. Parmi ces cas de dengue, environ 20 000 décèdent. La létalité globale est donc de l'ordre de 0,5‰ et la létalité des

formes graves de l'ordre de 1 à 5%, atteignant 20% en l'absence de traitement adéquat [166].

Au printemps et en 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 [1].

c- Chikungunya :

Le virus du Chikungunya a circulé en Asie du Sud et du Sud-est dans les années 1960 [167]. Après avoir causé des épidémies en Inde [168-169], en Malaisie [170], au Myanmar (Birmanie) [171], au Vietnam [172], au Cambodge [173] et au Sri Lanka [174], la transmission a considérablement diminué, voire s'est interrompue, jusqu'à la fin des années 1990. Durant cette période, des cas sporadiques ou de petites épidémies ont continué à être décrites, notamment en Thaïlande et aux Philippines [167]. À partir du milieu des années 1990, de nouvelles épidémies ont été décrites en ASE [175].

La résurgence du Chikungunya à partir de la côte Est de l'Afrique en 2005 a entraîné des épidémies dans des populations non immunes des îles de l'océan Indien (266 000 cas suspects symptomatiques à la Réunion, plus de 7000 cas à Mayotte) et de l'Asie du Sud (près de 1,5 millions de cas suspects en Inde, en Malaisie et en Indonésie). L'enquête épidémiologique menée dans les territoires français de l'océan Indien a montré que 15% des formes seraient pauci- ou asymptomatiques. Parmi les formes symptomatiques, des manifestations articulaires intermittentes ou permanentes persistaient au-delà de 12–18 mois chez plus de la moitié des cas [176]. Par ailleurs des formes sévères (nécessitant une prise en charge d'au moins une fonction vitale) peuvent survenir dans une proportion de l'ordre de 1‰ [177].

De début 2005 à juin 2007, trois épisodes épidémiques ont été signalés en Malaisie péninsulaire et en Indonésie. Les analyses phylogénétiques ont montré que la souche isolée en Malaisie était très proche de la souche (génotype asiatique) responsable de l'épidémie de 1998 [178-179]. Cette résurgence ne semble donc pas liée aux grandes épidémies qui ont touché l'Inde et les îles de l'océan Indien en 2005–2006 (souche africaine). À ce jour, la circulation du virus Chikungunya n'a jamais été démontrée dans les îles du Pacifique.

d-West Nile Virus :

Le virus du West Nile a été identifié initialement en 1937 dans le district du West Nile en Ouganda et le premier cas de méningo-encéphalite humaine a été rapporté en 1957 en Israël.

Ce virus est devenu émergent ces dernières années dans les régions tempérées d'Europe et surtout d'Amérique du Nord (États-Unis et Canada). Le virus responsable de l'infection est un *Flavivirus* transmis par des moustiques aux hommes et à différents animaux (chevaux, oiseaux...). La période d'incubation de l'infection est de 1-6 jours. Seuls 20% des sujets infectés présentent une symptomatologie fruste mimant un syndrome pseudo-grippal, et moins de 1% des patients développent une méningo-encéphalite pouvant être mortelle dans 5-14% des cas. Cette mortalité est principalement liée à l'âge et aux pathologies chroniques associées. Il n'existe ni traitement spécifique ni vaccin humain. La lutte contre cette infection passe par une lutte contre les vecteurs de la maladie [180].

En France, 13 cas humains de méningo-encéphalites ont été rapportés en 1962, dans la région de la petite Camargue, lieu de passage d'oiseaux migrateurs et de moustiques. En 2000, 76 chevaux avaient été atteints sans qu'aucun cas

humain ne soit rapporté. Il semblerait qu'environ 5% des habitants de cette région française soient porteurs d'anticorps dirigés contre le virus (patients asymptomatiques). Ce n'est qu'en octobre 2003 qu'un nouveau cas d'encéphalite humaine a été observé chez un homme de 43 ans.

Apparue pour la première fois aux États-Unis en 1999 (New York), l'épidémie s'est rapidement répandue à la quasi-totalité des États américains. En 2002, 3 873 cas et 246 décès ont été rapportés sur l'ensemble du territoire américain. À la fin du mois d'octobre 2003, 7 386 cas et 155 décès avaient été notifiés par le Center of Diseases control (CDC) [181].

Cette infection émergente demeure donc un réel problème de santé publique, tant sur le plan humain que sur le plan animal.

e- Barmah Forest :

Le virus Barmah Forest est un *Alphavirus* [182-183]. Il a été identifié la première fois chez des moustiques en 1974, puis chez l'homme en 1986 dans le Sud de l'Australie [184-185]. Il est transmis par des moustiques des genres *Culex* spp et *Aedes* spp et le réservoir animal demeure inconnu. À ce jour, ce virus n'a été isolé qu'en Australie. D'un point de vue clinique, la symptomatologie est très proche de celle des infections à virus Ross River [186]. Le tableau est fait d'arthralgies et de rash cutané. La fièvre n'est pas toujours présente. Les formes asymptomatiques sont fréquentes. La plupart des infections surviennent durant l'été et l'automne.

Depuis 1998, on observe une augmentation régulière de l'incidence annuelle des cas rapportés. En 2006, 2065 cas d'infection à virus Barmah Forest ont été notifiés en Australie [187], soit 1,7 fois plus que la moyenne des cinq

années précédentes [187-188]. Les incidences les plus élevées ont été rapportées dans le Northern Territory et le Queensland avec respectivement 61 et 28 cas/100 000 et par an [188]. Le virus Barmah Forest est désormais considéré comme endémique dans les régions côtières.

f- Encéphalite japonaise :

L'encéphalite japonaise (EJ) touche chaque année 30 000 à 50 000 personnes (15 000 décès) dans la région Asie Pacifique, essentiellement dans les zones rurales [189-190]. Les oiseaux aquatiques constituent le principal réservoir du virus mais ce sont les porcs qui jouent un rôle important dans l'amplification du virus et la transmission à l'homme [190-191]. La virémie chez l'homme est considérée comme insuffisante pour assurer la transmission vectorielle interhumaine de la maladie.

La plupart des infections par le virus de l'EJ sont asymptomatiques. Il a été estimé que des symptômes n'apparaissent que dans un cas pour 300 environ [192] (un cas pour 25 à un cas pour 1000, selon le niveau d'immunité dans la population).

Après une incubation allant de cinq à 15 jours, les manifestations cliniques peuvent être très variables, allant d'un syndrome fébrile accompagné de céphalées à une encéphalite aiguë (une personne infectée sur 200). La létalité se situe entre 5 et 40% et jusqu'à 60% pour les formes graves et de 30 à 50% des malades conservent des séquelles neurologiques parfois sévères [190-193].

L'intensification de la riziculture au cours des 20 dernières années a entraîné l'extension géographique de cette pathologie [191]. Historiquement limitées aux zones rurales de la partie continentale de l'ASE, la zone de

répartition géographique de la maladie s'étend désormais du Pakistan à l'Ouest au Philippines à l'Est et du Nord-est de la Chine à l'extrême Nord de l'Australie [191-194].

La Chine demeure le pays le plus touché, avec 8000 à 10 000 cas d'encéphalite japonaise identifiés chaque année, soit environ 65% des cas mondiaux [195]. L'EJ est endémique dans les zones rurales de toutes les provinces chinoises, sauf dans les régions du Tibet et de Qinghai. Cependant, en juillet et août 2006, des épidémies occasionnant 688 cas dont 40 décès ont été notifiées dans trois provinces urbanisées et du Centre-Est de la Chine : le Henan, le Shanxi et le Shaanxi [196].

Une autre zone de transmission importante est constituée par le Sud du Népal et le Nord de l'Inde, en particulier l'état d'Uttar Pradesh. La période de transmission dans cette région s'étend de mai à décembre et des épidémies saisonnières importantes y surviennent chaque année. Néanmoins, depuis le début des années 1990, on observe une augmentation régulière de l'incidence de l'EJ au Népal et dans le Nord de l'Inde [197].

Depuis le début des années 1990, on observe une extension de la maladie vers des zones jusqu'alors indemnes. Ainsi, en 1995, le premier cas a été identifié en Australie dans les îles du détroit de Torres puis en 1998 sur le continent australien [198-199]. Depuis, des cas sont détectés sporadiquement (un cas en 2003 et un en 2004).

Dans les îles du Pacifique, seules deux épidémies ont été décrites en 1947 à Guam, puis en 1990 dans l'île de Saipan aux Mariannes du Nord (dix cas dont deux décès) [200-201]. La survenue d'épidémie dans les îles du Pacifique

semble liée à l'introduction répétée du virus car le réservoir animal dans ces îles serait insuffisant pour mettre un passage à l'endémicité.

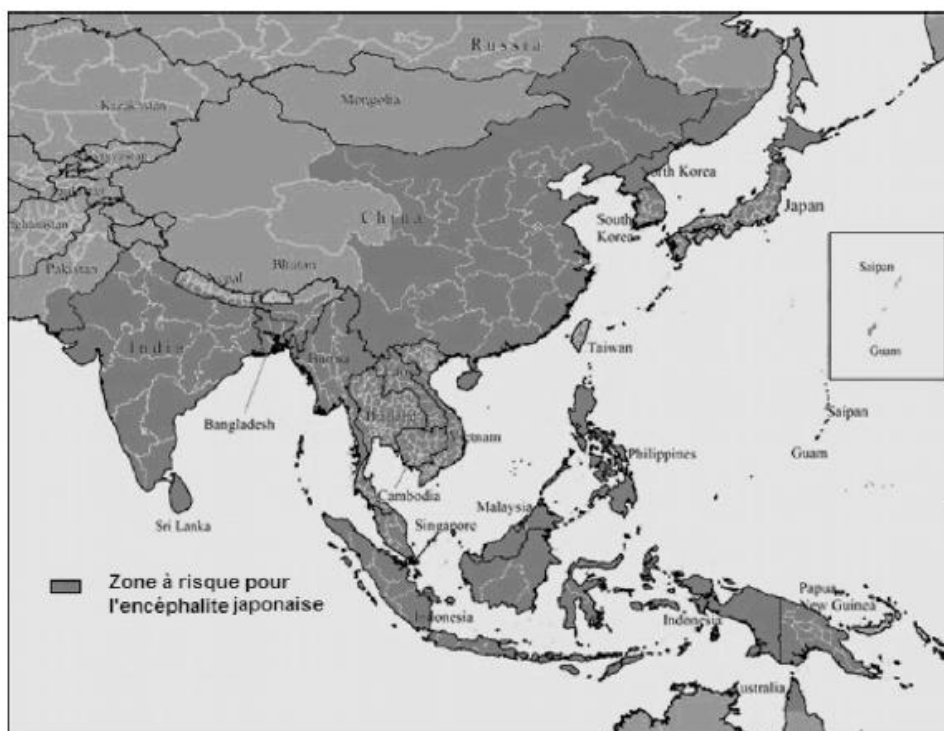


Figure 10 : Répartition géographique de l'encéphalite japonaise. [311]

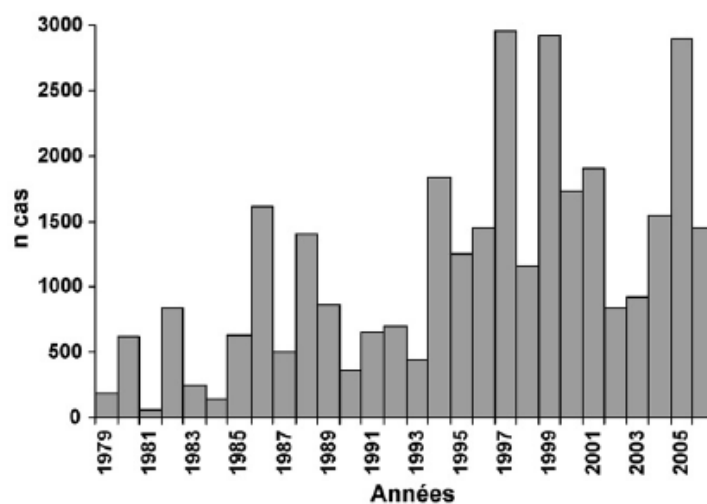


Figure 11 : Cas d'encéphalite japonaise notifiés par an, 1978–2006 Népal. [311]

g- 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.

4- Fièvres hémorragiques :

Les fièvres hémorragiques virales peuvent être transmises par des arthropodes ou par des rongeurs.

a-Fièvre d'Ebola : [202-203]

Son importance et son actualité permettent de la prendre comme exemple d'une virose épidémique moderne redoutable.

En 1976 sont apparus presque simultanément deux foyers explosifs et meurtriers d'une nouvelle fièvre hémorragique en Afrique, la première au Sud-est du Soudan, l'autre au Nord-est du Zaïre, au total 284 cas dont 151 morts (53%) pour la première et 318 cas dont 280 décès (88%) pour la seconde. La majorité des évolutions fatales a consterné les cas contractés à l'hôpital, touchant aussi le personnel soignant, infirmier et médical (45 cas sur 72). Grâce aux mesures sanitaires rapides de contrôle, notamment en termes d'isolement et d'exécution des soins, les deux épidémies se sont éteintes rapidement. Elles étaient dues à deux souches différentes (Zaïre et Soudan) du virus Ebola. En mars-avril 1995, un phénomène du même ordre est survenu à Kikwit, au Sud-ouest du Zaïre cette fois, touchant en deux mois, 160 personnes avec 122 morts, dont 37 membres du personnel soignant à l'hôpital. Il s'agit de la souche Ebola

Zaïre 76. Plusieurs petites épidémies survenues au Gabon depuis 1994 sont dues à une souche très proche de cette dernière.

Un virus «cousin» du Marburg (*Filoviridae*), souche nommée *Reston* dont les vecteurs et réservoirs vraisemblables étant les carcasses de grands singes et les chauves-souris, est réémergent en République démocratique du Congo (2007, 2009), en Ouganda (2007) ; une alerte a concerné les Etats-Unis en 1996, chez des singes importés des Philippines. Cette souche était et reste bénigne pour l'homme : elle est la cause d'une épidémie aux Philippines en 2009 [1].

Le tableau clinique comporte une incubation de 3 à 19 jours, comportant des céphalées, myalgies. Au troisième jour apparaissent des douleurs abdominales avec des vomissements et une diarrhée d'allure dysentérique, particulièrement fréquente dans l'épidémie de 1995. Au cinquième jour, une éruption maculo-papuleuse sur le tronc puis extensive précédé de peu d'hémorragies superficielles diffuses et, surtout, des hémorragies digestives. Parfois on note la survenue de déshydratation, confusion, agitation, et trouble du rythme cardiaque.

La mise en évidence du virus ne peut se faire que dans les laboratoires de hautes sécurité par microscopie électronique (en 3 heures), culture cellulaire (en 2 jours), recherché génomique (RT-PCR). Le diagnostic sérologique (Elisa) est en pratique celui qui est couramment utilisé.

On connaît 4 virus Ebola : virus Ebola Soudan, virus Ebola Zaïre 76, et deux autres qui ne semblent pas pathogènes pour l'homme.

Le réservoir naturel et le mode de transmission à l'homme du virus Ebola, localisé en Afrique centrale, restent encore inconnus. Il est acquis que ce

produisent de temps à autre (sans doute depuis longtemps) de petites épidémies locales familiales provoquées par des contacts étroits avec le sujet infecté, lors des coutumes funéraires le plus souvent, et des accouchements. Elles sont autolimitées par l'apparition d'une immunité naturelle dans les populations concernées (prévalence élevée des anticorps dans les populations locales). Les transmissions interhumaines sont surtout amplifiées en milieu hospitalier.

b-Fièvre hémorragique à Hantavirus :

b.1- Syndrome rénal : [204-205]

Les Hantavirus responsables des fièvres hémorragiques avec syndrome rénal (FHSR) ont une répartition mondiale. Du fait des progrès de la virologie, ils sont de plus en plus reconnus, ce qui ne signifie pas obligatoirement une augmentation de leur incidence. C'est ainsi que ce syndrome a été signalé en France en 1977 puis en 1982 et, surtout depuis 1990, avec au total plus de 500 cas, tous répartis dans le Nord-est de la France et tous dus au virus *Puumala*. Cette maladie a été plus récemment signalée en Bosnie (300 cas en 1995-1996), due au virus *Puumala* surtout mais aussi aux virus Hantaan et Dobrova. Chaque sérotype est hébergé par une espèce différente de rongeurs, en France un mulot, *Apodemus sylvaticus*. Les cas humains émergent en fonction de la densité de ces rongeurs. Sont particulièrement exposés les militaires en campagne, les campeurs, les forestiers, et les fermiers, mais aussi de plus en plus les citadins en loisirs forestiers.

Cliniquement, l'infection est assez discrète. Après une incubation de 2 à 42 jours, le tableau pseudo-grippal avec douleurs lombaires est caractérisé par une thrombopénie et une protéinurie avec parfois hématurie. Pharyngite et toux peuvent s'observer. Les signes hémorragiques sont rares. Une myopie très transitoire peut passer inaperçue (20% des cas). La mortalité est de l'ordre de 1%.

L'infection due au virus Hantaan est plus grave (c'est la fièvre hémorragique de Corée). Elle évolue en 4 phases : fébrile, hypotension avec abdomen pseudochirurgicale, oligo-anurie avec éventuellement hypotension artérielle et œdème aigu pulmonaire, en fin une polyurie inaugurant une longue convalescence. La mortalité d'ensemble est de 5 à 10%.

L'évolution classique a été profondément modifiée par la prise en charge de l'insuffisance rénale. De plus, la Ribavirine serait efficace. Un vaccin expérimental est en cours. On ne connaît pas de cas nosocomiaux.

b.2- Syndrome pulmonaire : [206-207]

Malgré l'absence de signes hémorragiques, cette entité nouvelle est intégrée ici, compte tenu de sa gravité.

En mai 1993, plusieurs cas mortels d'insuffisance respiratoire aigu fébrile chez des adultes vivant dans une même région du Sud-ouest des états unis.

Ce Hantavirus fut rapidement retrouvé hébergé par un rongeur péri-domestique local, *Peromyscus maniculatus*. Les études plus fines par isolement virale, par sérologies et par biologie moléculaire (PCR), on conclu à l'existence d'un nouvel Hantavirus dénommé sin nombre (sans nom). Des études rétrospectives ont montré que de tels cas étaient survenus dans la région en 1959

et en 1978. En 1996, on en dénombrait au total 128 cas dans 24 états des états unis, avec une mortalité de 42%.

Le tableau clinique est proche du virus FHSR avec prédominance des signes respiratoires. Le traitement est symptomatique. La Ribavirine, qui serait active, fait l'objet d'études contrôlées actuellement en cours.

A l'origine de cette nouvelle maladie, on ne fait pas intervenir l'apparition d'un nouveau virus, celui-ci étant certainement ancien dans la région. Une augmentation de la densité des rongeurs et de leurs contacts avec les humains (par voie d'aérosol notamment), du fait de modifications climatiques (importante humidité et chaleur plus marquée en 1993) semblent suffire pour expliquer cette émergence. La particularité des symptômes cliniques relèvent du tropisme capillaire pulmonaires très marqué de ce virus et de la voie respiratoire probablement de contamination.

c-Fièvre de la vallée du Riff : [208]

Elle a été reconnue en 1930 dans l'Est Africain lors d'une épizootie dans le bétail ovin et bovin. Plusieurs bouffées épidémiques en ont été observées du soudan jusqu'au Nord de l'Afrique de Sud. Un fait majeur a été son apparition en Egypte en 1977 avec 200 000 cas, dont 600 décès (elle a récidivé à un moindre degré en 1978). Depuis 1981, elle ne s'est plus manifestée dans cette région, mais a été signalée à Madagascar et, surtout, récemment en Afrique de l'Ouest (Sénégal, Mali, Mauritanie) après l'installation d'un barrage sur le fleuve Sénégal. Les moustiques vecteurs sont nombreux : Culex Pipiens, Aedes, et d'autres aussi. N'étant pas endémique dans ces régions, son introduction a succédé à des modifications de l'irrigation des cultures et des niveaux d'eau facilitant la prolifération de ces moustiques. Une contamination directe ou

aérienne liée au dépeçage des animaux morts du fait des épizooties simultanées est aussi à prendre en compte.

En Afrique (Soudan en 2007, Afrique du Sud en 2010, etc.) ; un cas à Mayotte en 2007 puis plusieurs cas en 2009 (cette collectivité d'outre-mer sera le 101e département français en 2011). 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 cette maladie. Les cartes dressent un état des «Zones potentiellement occupées par les moustiques» (ZPOM). On surveille de près les cas groupés en Afrique du Sud, lieu de la Coupe du monde de football (juin 2010).

Les signes cliniques particuliers sont ici l'apparition brutale d'une baisse de l'acuité visuelle, voire une cécité transitoire ou définitive et, parfois, une méningo-encéphalite. Une vaccination sera possible. Le virus n'est que modérément sensible à la Ribavirine.

d-Fièvre de Marburg : [209]

Cette maladie a été observée en 1967 en Allemagne et en Yougoslavie chez plusieurs employés de laboratoires fabriquant des vaccins à partir de culture de cellules rénales de singe. Ils avaient été contaminés par des tissus infectés de singes verts (*cercopithèques*) importé d'Ouganda. La mortalité fut de 33%. Des cas isolés ont ensuite été rapporté vers 1975 au Kenya et en Afrique du Sud.

La roussette d'Egypte, chauve-souris frugivore, est vecteur *et* réservoir (fait découvert en 2007) [214] ; 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.

Cliniquement ; elle s'apparente à la fièvre d'Ebola dont le virus est très voisin. On ne connaît pas le mode de contamination dans la nature. Il n'y a ni traitement spécifique ni vaccin.

e- Fièvre hémorragique de Crimée-Congo : [210-211]

Ces deux virus correspondent à deux zones géographiques distinctes mais sont indiscernables. La maladie sévit en Asie (Iran ; Paquistan ; Afghanistan ; ex-URSS ; chine occidentale), en Europe (Balkans) , au moyen- Orient (Irak), en Afrique sub-saharienne y compris l'Afrique du sud . elle est transmise par les tiques Hyalomma, Rhipicephalus , Boophilus, Amblyomma à partir de très nombreux animaux réservoirs (animaux sauvages et bétail). Les campeurs, les fermiers, les militaires en campagne sont les plus exposés. Plusieurs épidémies nosocomiales ont été observées avec le virus de Crimée, dont une traitée par la Ribavirine. La mortalité peut atteindre 30 à 50%, avec souvent une atteinte hépatique. Les cas Africains sont beaucoup plus bénins.

Il a réémergé en 2001 en Afrique et une flambée constatées en ex-URSS et Turquie depuis 1999 (Bulgarie en 2008). Une personne en est morte en Grèce en 2008.

f-Fièvre de Lassa : [212-213]

Le virus est hébergé par un rongeur familial, Mastomys natalensis. La maladie a été reconnue en 1969 en Nigeria lors d'une petite épidémie nosocomiale à Lassa. Plusieurs épidémies du même type ont été ultérieurement reconnues dans la région. En fait, les études menées sur le terrain ont rapidement

montré le caractère endémique de cette infection dans toute l'Afrique de l'Ouest (Nigeria, Sierra, Léon, Liberia, Côte d'Ivoire, Mali) et centrale. On estime que 5 à 14% des fièvres dans cette région sont dues à ce virus et que 10 à 16% des hospitalisations des adultes lui sont attribuables.

Cette maladie à Arenavirus est endémique au Libéria, 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).

Cliniquement, les myalgies prédominent aux jambes, une pharyngite ulcéreuse et un œdème facial peuvent s'observer. Les hémorragies qui apparaissent à la fin de la première semaine sont plutôt rares (17%) et la thrombopénie est peu durable. Les signes de gravité, outre les hémorragies, sont les troubles neurologiques, concernant notamment la VIIIème paire crânienne, une atteinte hépatique est possible.

Depuis 1986, cette maladie peut être traitée par la Ribavirine, ce qui modifie considérablement son évolution (mortalité de 20 à 30% auparavant) ainsi que les mesures à prendre liées aux contagions nosocomiales, dont l'importance est de ce fait discutée.

On regroupe souvent les fièvres de Lassa, de Marburg et d'Ebola sous le terme de fièvres hémorragiques Africaines. Ce groupement est justifié par la localisation exclusivement africaine de ces 3 maladies, par la brutalité et la gravité des épidémies qu'ils provoquent, mais aussi parce qu'elles sont des maladies à transmission interhumaine, hautement contagieuse, ce qui est rare dans le contexte des fièvres hémorragiques virales.

g-Autres :

Et puis, un **nouvel arenavirus** pathogène pour l'homme a été découvert en Afrique du Sud en automne 2008, à l'origine de cinq cas et quatre décès [215]...

5- Risques d'émergence :

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 [216].

Le **métapneumovirus humain** qui est la cause d'une maladie émergente respiratoire basse (type bronchiolite) chez des nourrissons et des enfants [217-218], et qui provoque des encéphalites avec convulsions [219].

Des **Coronavirus** (HcoV, HKU1) et un **Parvovirus**, le *Human Bocavirus* (HboV) qui seraient des agents d'infections respiratoires basses chez les tout-petits durant l'hiver [220].

La variole du singe (**Monkeypox**) chez l'homme, cause d'épidémie aux Etats-Unis depuis 2003, due à l'importation aux Etats-Unis de rats et d'écureuils d'Afrique Noire (maladie endémique en Gambie et au Ghana); les chiens de prairie (rongeurs américains), sont des réservoirs potentiels [221].

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, également 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. [222].

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 de traitement.

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 [223].

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 [224].

Le syndrome mains-pieds-bouches à **Enterovirus Ev71** – avec une létalité faible et entraînant parfois des séquelles – envahit l'Asie en 2008 (épidémie très intense) [225].

B- Bactérioses :

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** [226], les **Ehrlichioses** [227], dont l'**Anaplasmose Humaine**, (anciennement appelée Ehrlichiose granulocytaire humaine [228]), ou bien encore la **Babésiose Américaine** sont considérées comme des maladies émergentes en zone tempérée dans le monde (Canada, Etats-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** est remarquée en France chez des personnes sans logis. La promiscuité avec

certaines 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 [229].

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, elle n'a jamais pu être éradiquée [230]; elle sévit en Asie (Mongolie et Chine), en Afrique et en Amérique. La peste est transmise aux rongeurs par piquêre 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.

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 [232]. 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 [101]. La résurgence n'existe que dans des lieux géographiques particuliers (quartiers démunis des grandes villes) [233].

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 souche qui y circule aujourd'hui et qui provoque des épidémies est due à *Vibrio cholerae* O1, biotype El Tor [234]. 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).

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

La **Coqueluche** et la **syphilis** sont souvent diagnostiquées 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**, 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 [241]. 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 [242].

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 [243-244-245].

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 [246]. Des lésions mutilantes handicapantes en font sa gravité. Son agent, *Mycobacterium ulcerans*, serait peut être transmis par un insecte aquatique, selon une étude parue en mars 2008 [247]. 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) [248].

C- Parasitoses :

1- Protozooses :

Sont réémergentes 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 [235-236] ; le rôle des animaux de compagnie et de l'eau de consommation 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 rechercher ces parasitoses devant un symptôme de diarrhée en occident.

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 [231]; cette éctoparasitose, qualifiée *a posteriori* d'émergente en 2008, avait en fait déjà été décrite dans les siècles passés (manipulation professionnelle en milieu agricole).

2- Helminthiases :

Dans les années 1990 en Europe, l'**Echinococcose Alvéolaire** et la **Trichinose** sont citées parmi les maladies réémergentes [237]. 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'*Echinoccus multilocularis* est constatée chez le renard, en Europe centrale, là où il n'existait pas [238] ; 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 [239]. 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 [240].

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

D- 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**.

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 (dus 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 Etats-Unis en 2008.

Parmi les bactérioses, il faut noter les formes cliniques sévères des Bartonelloses.

Parmi les protozooses, on peut citer la Cryptosporidiose, 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 infecté. L'amibiase invasive, dans ses zones d'endémie (en Asie), est une maladie émergente chez les personnes malades du sida [249]. Des cas d'isosporoses et de Cyclosporidioses sévères sont observés chez d'autres patients immunodéprimés. Elles sont spontanément résolutives 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 néonatale. Le nombre de cas augmente, elle est émergente aux Etats-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 plus en 2007 en Australie un nouveau virus, provisoirement décrit comme virus CML-like, découvert chez trois receveurs du même donneur d'organe. 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 I** (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®) [250-251]. 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.** 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** [252], de même que les microsporidioses à **Encephalitozoon** et **Enterocytozoon**, les plus courantes d'entre elles.

L'aspergillose ou la candidose sont des maladies bien connues [253]. Mais des mycoses nouvelles émergeraient chez des immunocompétents. D'autres infections à champignons filamenteux, comme les phaeohyphomycoses disséminées augmentent en nombre [254] ; 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) [255].

E- Maladies d'origine alimentaire :

Les flambées d'infections d'origine alimentaire sont un problème mondial. Depuis les années 1980, des bactérioses et parasitoses émergentes sont décrites comme certaines Salmonelloses ou Shigelloses, la Listériose, des Yersinioses, des Campylobactérioses, certaines Colibacilloses ou la Giardiase, maladie des mains sales, liée au péril fécal [256].

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, la dernière en mars 2008 ; les aliments en cause contamineurs de cette bactérie redoutable sont très divers dans le monde.

On cite aussi les **trématodoses** : la **Cysticercose** ou bien la **Téniose** à *Taenia solium* sont des maladies réémergentes, surtout en Asie à ce jour. La

forme clinique **Neurocysticercose** est une maladie émergente d'importation dans les pays développés.

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 [256].

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 :

- 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;

- eau contaminée.

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 ?).

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 l'ingestion de volaille et d'œufs – et, en 2008, de tomates aux Etats-Unis (600 000 morts par an dans le monde) ! 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. Des enquêtes sont entreprises pour retrouver de quel ingrédient alimentaire provient la souche à l'origine de l'épidémie au sérotype rare *Wandsworth* aux Etats-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 [257].

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) [258].

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 [259]. Régulièrement depuis 2001, on identifie l'infection chez des ongulés sauvages en France [260]. 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). Parmi les helminthiases émergentes, celles liées à la consommation d'invertébrés crus (plats exotiques au cours de voyages) sont fréquemment décrites.

F- Maniement des antimicrobiens :

1- Résistance aux antimicrobiens :

a- Résistance aux antibactériens :

Dès l'apparition des premiers antibactériens, on constate des souches résistantes aux antimicrobiens [261-262].

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, 1945». 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 [263]. 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) [264]. La France reste en 2006 parmi les nations grosses consommatrices d'antibiotiques antibactériens en Europe [265], mais les efforts entrepris depuis la campagne «Les antibiotiques, c'est pas automatique» ont porté leurs fruits.

Depuis 30 ans, seules deux classes d'antibiotiques nouvelles ont été découvertes (famille chimique) : le Linézolid, classe des Oxazolidinones, et la Télithromycine, classe des kétolides. 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;
- élevage et pisciculture (traitements préventifs des animaux) ;
- milieu hospitalier (infections nosocomiales) ;
- mauvais suivi ;
- traitement empirique ;
- automédication.

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 [266].

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 [267].

Parmi les bactéries résistantes émergentes, celles entraînant la plus haute morbidité dans les pays développés, avec des infections invasives⁴⁵ sont décrites ci-dessous.

Le *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) résistant à la Méricilline (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 [268] ; aux Etats-Unis, les dialysés et les patients grippés sont plus vulnérables [269-270] ; on note toutefois une décroissance en France [271], sinon que la proportion d'infections à staphylocoque doré résistantes reste élevée en France au regard d'autres pays, notamment d'Europe du Nord. Les CDCs 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 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

[272]; 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 [273]. Par ailleurs, l'évaluation du portage digestif d'entérocoques résistants à la vancomycine fut seulement de 0,3% en Lorraine en 2006 [274].

Les entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (ESBLs ou EBLSE) sont très préoccupantes par leur fréquence, en particulier les *Escherichia coli* [271]; on peut citer *Klebsiella pneumoniae*, agent de pneumonies, résistante à toutes les bêta-lactamines, y compris à l'Imipénème 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.

Le *Streptococcus pneumoniae*, agent des otites aiguës et des pneumonies graves résiste à la pénicilline (pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline **PSDP**), aux carbapénèmes, 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 Endophtalmies compliquées. Le vaccin est un grand progrès.

Le groupe des bactéries gram négatif hospitalières [275], 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 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*.

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) ;
- *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'Est, 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 [276]. De plus, on annonce en 2009 qu'une classe d'antibiotiques inédits, les Nitrobenzothiazinones modifiés structurellement, pourraient limiter l'apparition de bacilles résistants par inhibition du système de régulation du bacille face aux antibiotiques. Toujours en 2009, une étude préliminaire met en évidence l'intérêt des Fluoroquinolones en première intention, dans le traitement de la tuberculose... 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 [277]. 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 «Halte à la tuberculose» 2006–2015 lutte contre la tuberculose ultra-résistante (UR).

b - 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 [278]. 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 [279]. Ce paludisme relativement bénin menacerait plus d'un milliard d'individus dans le monde !

c- 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

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 Etats-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. 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 [280]. Elle est apparue en 2005 en Europe [281-282]. Les décès sont en majorité recensés chez les sujets âgés (mégacôlon toxique) [283]. Elle serait aussi cause de symptômes digestifs graves aux Etats-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 aussi l'un des facteurs de risque [284]. 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 [285].

G- Bioterrorisme :

Les différentes modélisations utilisées afin d'apprécier au mieux le bioterrorisme ont permis d'individualiser plus de 180 agents infectieux candidats. Pour la grande majorité de ces agents, des recommandations thérapeutiques ont été effectuées par de nombreux pays. Nous rapportons les données concernant les agents les plus susceptibles d'être utilisés.

1- Maladie du charbon :

La maladie du charbon est une infection due à *Bacillus anthracis*. Elle atteint essentiellement les herbivores dans les pays en voie de développement [286]. Chez l'homme, la transmission s'effectue par contact avec un animal ou un produit animal infecté, ou par exposition directe à *B. anthracis*. Environ 2000 cas humains sont rapportés annuellement dans le monde [286]. *B. anthracis* représente l'un des principaux agents pouvant être utilisés à des fins bioterroristes: l'aérosolisation de 50 kg de spores sur une zone urbaine de 5 millions d'habitants pourrait contaminer 250000 personnes et provoquer 100000 décès [287].

La manifestation clinique la plus souvent observée chez l'homme est la forme cutanée (95%) [286]. La forme inhalée serait cependant la plus fréquente au cours d'un acte bioterroriste, en rapport avec le mode respiratoire de contamination.

Il n'y a pas de transmission interhumaine et l'isolement du patient n'est pas nécessaire. Actuellement, la Ciprofloxacine représente le traitement de première intention recommandé.

La durée du traitement pour une forme inhalée est de 60 jours. En cas de suspicion d'exposition à un aérosol de spores, un traitement prophylactique utilisant les mêmes antibiotiques doit être proposé et poursuivi jusqu'à ce que le risque ait été exclu. La durée du traitement est de 60 jours. Un vaccin humain vivant inactivé existe aux États-Unis.

2-Peste :

La peste, ayant pour agent *Yersinia pestis*, est observée de façon endémique dans certains pays d'Afrique, d'Asie, d'Amérique du Sud et dans certaines zones rurales du sud-ouest des États-Unis, principalement dans sa forme bubonique. Mille à 6000 cas de peste sont observés dans le monde chaque année [288-289].

La transmission inter-humaine, à partir de patients atteints de peste pulmonaire, est médiée par les gouttelettes respiratoires [288-289]. Les autres formes cliniques de la peste ne sont pas contagieuses.

Y.pestis est une bactérie fragile qui ne peut survivre dans l'environnement qu'une heure après libération de l'aérosol. La dose minimale infectieuse d'une pneumopathie primitive serait de 100 à 20000 bactéries [290]. Des estimations ont montré que 50 kg de *Y. pestis* aérosolisés sur une ville de 5 millions d'habitants serait responsable de 150000 pestes pulmonaires et de 36000 décès [287].

En l'absence de traitement antibiotique, la mort survient en 2 à 3 jours. Les patients ayant une forme pulmonaire de l'infection doivent être isolés dans une chambre à pression négative au moins les 3 premiers jours de l'antibiothérapie. Le traitement doit être débuté rapidement (Gentamicine ou Streptomycine) [291]. Les Fluoroquinolones peuvent être prescrites en seconde intention.

Un vaccin cellulaire tué existe, mais son efficacité paraît faible à l'égard des pneumonies primitives [292].

3-Tularémie :

La tularémie est une anthroponose due à *Francisella tularensis*. C'est l'une des bactéries les plus infectantes: l'inoculation ou l'inhalation de 10 bactéries est suffisante pour infecter un homme [293-294]. L'aérosolisation de 50 kg d'une souche virulente de *F.tularensis* sur une ville de 5 millions d'habitants contaminerait 250000 personnes et provoquerait 19000 décès [287].

Aucun cas de transmission interhumaine n'a jamais été observé.

En l'absence d'une antibiothérapie adaptée, la mortalité globale pour les infections dues au type A est de 8% (extrêmes: 5 à 15%). Elle est de 4% pour la forme ulcéro-ganglionnaire et de 30 à 50% pour les formes typhoïde, septicémique et pulmonaire. Lorsqu'une antibiothérapie adaptée est administrée, la mortalité est inférieure à 1%. Les décès imputables au type B sont exceptionnels.

Aucune mesure d'isolement particulière n'est à envisager pour les patients ayant une tularémie, et ce, quelle que soit la forme clinique. La streptomycine et la gentamicine représentent le traitement de première intention pour les tularémies graves, pour une durée de 10 jours [291]. Les Fluoroquinolones sont

une excellente alternative aux aminosides et aussi pour le traitement prophylactique pendant une durée de 14 jours.

La vaccination n'est pas recommandée en prophylaxie et elle n'est pas disponible.

4-Variole :

La variole est une maladie éruptive hautement contagieuse. L'éradication mondiale de cette infection a été prononcée par l'OMS en 1980. Le virus de la variole est toujours officiellement conservé dans 2 laboratoires : le «*Centers for Disease Control and Prevention*» à Atlanta aux États-Unis et le “*State Research Center of Virology and Biotechnology*” à Novossibirsk en Russie [295]. La très haute contagiosité d'un aérosol contenant du virus de la variole, la grande stabilité de ce virus, son grand risque de mortalité sont des arguments supplémentaires pour ne pas négliger ce micro-organisme comme arme biologique.

Cependant, pour certains spécialistes, l'impact bioterroriste de ce virus semble limité par l'existence d'un vaccin très efficace [296-297].

Il a été suggéré que d'autres Poxvirus tels que des virus recombinants de la variole pourraient être utilisés à des fins terroristes. Le virus Monkeypox (virus de la variole du singe) pourrait aussi être utilisé. Il y a 2 obstacles à son utilisation: la transmission inter-humaine serait très limitée et certains travaux suggèrent que ce virus ne pourrait se développer indéfiniment par transmission inter-humaine.

Tout patient étant suspect de variole doit être hospitalisé et isolé, si possible dans une chambre à pression négative. L'isolement doit être poursuivi jusqu'à ce que les croûtes tombent (environ 3 semaines), ou jusqu'à ce que le patient meure [291].

Il n'existe pas de traitement spécifique de la variole. Le seul traitement efficace reste la vaccination précoce qui permet une réduction de 50% de la mortalité si elle est réalisée dans les 4 jours suivant l'exposition au virus [298-299].

5- Autres :

- Botulisme : infection neuro-paralytique due à *Clostridium Botulinum*.
- Brucellose : zoonose due à *Brucella Melitensis*.
- Fièvre Q : zoonose due à *Coxiella Burnetii*, de la famille des *Rickettsia*.
- Morve et Mélioïdose : dues à *Burkholderia Mallei* et *B. Pseudomallei*.
- Fièvres hémorragiques virales.
- Encéphalites virales.

III– Conclusion :

Au total les maladies infectieuses représentent un défi permanent. En effet elles constituent un risque toujours mouvant, en grande partie imprévisible, dont la seule manière efficace de lutter contre est de maintenir le respect des techniques traditionnelles:

- hygiène (isolement, lavage des mains, précaution dans les soins) ;
- usage persistant et développement de la vaccination (l'arrêt de la vaccination en Russie et en Algérie qui a entraîné l'explosion de diphtérie) ;
- usage raisonné des antimicrobiens pour ne pas les galvauder trop tôt.

Par ailleurs, la poursuite dynamique d'une recherche un niveau significatif est essentiel pour continuer à développer la connaissance et à préparer les outils diagnostiques et thérapeutiques de demain.

**Chapitre 4 :
Veille internationale et lutte
contre les infections
émergentes**

I-Introduction :

Afin de faire face au dynamisme du monde microbien, de détecter les maladies infectieuses émergentes, de déterminer leur menace potentielle pour la santé publique, et afin d'établir des interventions efficaces, l'OMS a développé et coordonne le Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (Global Outbreak Health Intelligence Network (GOARN)) qui relie plusieurs réseaux de surveillance. Certains de ces réseaux sont spécifiques aux maladies à risque épidémique bien connu, telles que la grippe, la dengue, la fièvre jaune ou la méningite. D'autres ont été spécialement conçus pour repérer des événements inhabituels — tels que l'émergence du SRAS — qu'ils soient naturels, accidentels ou délibérés (armes biologiques, bioterrorisme). Enfin, un effort particulier est entrepris au plan international pour moderniser le Règlement sanitaire international, devenu obsolète, et pour soutenir tous les pays dans le renforcement de leur capacité d'alerte et de réponse aux épidémies.

II- Lutte contre les infections émergentes :

S'il est difficile de se prémunir de l'émergence d'un problème infectieux que l'on ne connaît pas, la compréhension de l'émergence ou de la réémergence des problèmes infectieux fondée sur l'expérience des dernières décennies et les connaissances issues de la recherche sur les mécanismes moléculaires d'évolution des agents infectieux, l'interaction de ceux-ci avec l'environnement, ses modifications et les comportements humains et la modélisation de leur diffusion doivent permettre de définir la base de leur prévention et de leur contrôle. On peut, par ailleurs, anticiper le risque par des actions d'amont tel que la lutte contre l'utilisation irraisonnée des antibiotiques et ainsi la réduction de la

pression de sélection pour prévenir l'émergence de nouvelles résistances, ou la préparation de plans de lutte spécifiques (plan de lutte contre une pandémie grippale, par exemple).

Au-delà de ces actions spécifiques fondées sur les connaissances a priori issues de la recherche, il convient de disposer d'une capacité de détection, de maîtrise et prise en charge des émergences au niveau mondial. En tout premier, une infrastructure de santé publique performante et réactive est indispensable et doit être doublée d'une capacité de surveillance et d'investigation épidémiologique, clinique et microbiologique opérationnelle à visée décisionnelle et mobilisable à tout moment. Ce deuxième aspect est, en France, de la responsabilité de l'institut de veille sanitaire dont les missions sont de surveiller l'état de santé de la population, d'alerter les pouvoirs publics de toute menace pour la santé de la population et d'étudier, dans une optique de l'aide à la décision, les déterminants des modifications des tendances et de la survenue des menaces pour la santé. Pour les maladies infectieuses, la surveillance épidémiologique et l'analyse des alertes et phénomènes émergents doit aussi s'appuyer sur une expertise microbiologique de haut niveau scientifique, en France les centres nationaux de référence [300], qui pour être performante et mobilisable en permanence nécessite un financement public spécifique pérenne suffisant.

Car en plus de l'anticipation ou, à défaut, de la détection réactive des émergences, la performance de la maîtrise de la diffusion dépendra de l'identification de la source, du mode de transmission et des facteurs de risque du phénomène, donc de la capacité à proposer aux décideurs les mesures de prévention et de contrôle scientifiquement argumentées. Afin de détecter au plus

tôt les nouvelles menaces infectieuses pour la santé publique il est aussi nécessaire de développer une veille prospective scientifique et technologique qui, outre le suivi de l'actualité scientifique du domaine, s'appuiera sur une collaboration étroite avec le monde de la recherche en infectiologie, microbiologie et épidémiologie à la fois humaine et animale. On voit donc que la meilleure réponse que l'on peut apporter aux émergences doit partir du principe que celles ci continueront de survenir ce qui nécessite une préparation a priori avec l'organisation d'un système complexe anticipé de détection, d'investigation, de réponse et de recherche qui doit pouvoir disposer en continu de ressources adaptées au défi.

Malheureusement de nombreux pays dont le système de soins et de santé publique fait défaut ne peuvent disposer, loin s'en faut, des ressources nécessaires pour assurer cette fonction de surveillance, de détection, d'investigation, de recherche, de veille prospective et d'anticipation. Les pays les plus démunis ont connu de nombreux problèmes infectieux émergents ou réurgents. Enfin, l'émergence d'un risque infectieux nouveau dans un lieu de la planète peut diffuser rapidement vers les autres continents par les transports des personnes et des biens. L'OMS a ainsi mis en place un programme de détection, vérification, investigation et de réponse aux risques infectieux émergents [301]. Ainsi, l'OMS peut en cas de risque sérieux détecté proposer une assistance scientifique et technique au pays affecté avant que celui-ci n'en fasse officiellement la demande, le plus souvent quant il est débordé. La transformation du règlement sanitaire international cantonné actuellement à quelques maladies (choléra, peste, fièvre jaune) en un système d'identification de déclaration et de réponses aux menaces internationales à la santé publique

quelle que soit leur cause et opposables dans le droit international sera [302], si l'assemblée mondiale de la santé de 2005 l'adopte, un progrès réel.

L'émergence du SRAS en 2003 illustre bien la problématique des risques infectieux émergents, de leur détection et de la réponse internationale [303]. Après un premier signal d'alerte en février, suggérant une épidémie d'infection respiratoire dans la province de Guangdong, Chine, l'OMS lança une alerte mondiale le 12 mars 2003 suite à la détection de foyers hospitaliers à Hanoi et Hong-Kong. Pour ce nouveau syndrome infectieux, il a fallu, non seulement reconnaître et définir cette nouvelle entité clinique, mais en comprendre rapidement la transmission pour mettre en œuvre les mesures de contrôles (isolement des malades symptomatiques et quarantaine pendant 10 jours de leurs sujets contacts), identifier et caractériser l'agent responsable et développer les premiers outils de diagnostic. La coordination internationale de l'ensemble de ces efforts par l'OMS, la diffusion extrêmement rapide (plus rapide que la diffusion du virus) des connaissances acquises par les équipes médicales et de recherche au contact de l'épidémie et la mobilisation des systèmes de santé publique nationaux ont pu maîtriser cette première vague de l'épidémie à un coût économique direct et surtout indirect très élevé.

III– Veille internationale et règlement sanitaire international :

A- Sécurité sanitaire mondiale :

1- Maladies émergentes et réémergentes :

Les maladies infectieuses émergentes et réémergentes constituent aujourd'hui une menace pour les populations humaines ; causant des morts, provoquant la panique, perturbant les voyages et le commerce et entraînant même l'instabilité politique. Les maladies infectieuses émergentes et réémergentes sont aussi un défi pour la sécurité nationale car elles désorganisent les infrastructures sociales, entraînent des bouleversements démographiques, déstabilisent des régions et menacent par contrecoup la sécurité mondiale. Face à ces menaces, les populations et les citoyens doivent être protégés par des systèmes de santé publique plus performants.

L'apparition du sida et sa progression rapide à l'endémicité a convaincu le monde qu'un agent pathogène précédemment inconnu peut entraîner des bouleversements sociaux et économiques capables de déstabiliser des régions entières [304]. Dans les pays en voie de développement eux-mêmes, l'effet déstabilisant des maladies endémiques, incluant le sida, la tuberculose et la malaria, est amplifié par l'apparition des maladies émergentes.

Les flambées perturbent les programmes de contrôle et les services de santé, souvent pendant des périodes prolongées, en raison des ressources importantes exigées pour leur contrôle. De même, l'interruption dramatique du commerce, des voyages et du tourisme qui peut suivre l'annonce des épidémies place un nouveau fardeau sur des économies déjà fragiles. La vitesse accrue et la croissance phénoménale des voyages internationaux et du commerce, liés à la

mondialisation, ont énormément augmenté la vitesse et la facilité avec laquelle les agents pathogènes peuvent traverser des continents et causer des épidémies dans de nouvelles régions, défiant les défenses traditionnelles des pays. Depuis les événements de septembre 2001 (attaque bioterroriste à l'anthrax aux USA), l'utilisation délibérée d'agents biologiques représente aussi une menace épidémique imprévisible.

Pour toutes ces raisons, les maladies infectieuses émergentes constituent un défi mondial de sécurité sanitaire qui doit être pris en compte.

Comme la résolution de l'assemblée mondiale de la santé sur la sécurité sanitaire mondiale l'a formellement reconnue (OMS, Mai 2001), la réapparition de la menace des maladies infectieuses a des causes et des conséquences mondiales qui ne peuvent être contenues que par des solutions mondiales soutenues par des systèmes nationaux de santé publique forts.

2-Améliorer la surveillance, renforcer la défense :

Le monde microbien est complexe, dynamique et en constante évolution. Les microbes prolifèrent rapidement, subissent fréquemment des mutations et s'adaptent avec une relative facilité à de nouveaux environnements et à de nouveaux hôtes. Ils sont prompts à exploiter de nouvelles opportunités pour changer et se répandre. Enfin, ils développent aussi des résistances aux médicaments qui sont habituellement utilisés contre eux. Ces comportements naturels ont été accélérés et amplifiés par plusieurs phénomènes récents, qui ont perturbé l'équilibre du monde microbien. Ils ont aussi produit des conditions idéales pour la transmission interhumaine et ont créé de nouveaux sites de multiplication pour des insectes et d'autres vecteurs de maladies. Les phénomènes contribuant à renouveler la menace microbienne incluent la

croissance démographique rapide, la migration des ruraux vers le milieu urbain, l'effondrement des infrastructures de santé, la dégradation de l'environnement, la modification des pratiques agricoles et d'élevage, l'augmentation importante du volume des voyages internationaux et du commerce, les changements climatiques et l'usage impropre des médicaments. La convergence de tant de pressions ont perturbé les systèmes écologiques dans lesquels les agents pathogènes et leurs hôtes naturels avaient coexisté en harmonie pendant des siècles.

L'épidémiologie et la démographie des maladies infectieuses, que l'on pensait être relativement stable, subissent maintenant un changement rapide. En conséquence, des maladies nouvelles ou nouvellement reconnues sont notifiées avec une fréquence sans précédent. Ces 30 dernières années, plus de 45 nouvelles maladies — incluant le sida, le SRAS et la fièvre hémorragique à virus Ébola — ont été détectées pour la première fois. Des maladies épidémiques sont réapparues, s'étendant à de nouvelles zones ou apparaissant sous des formes plus virulentes.

Aucun pays agissant seul ne peut défendre ses frontières contre cette menace. La défense contre ce danger exige un système mondial capable de recueillir toutes les informations pertinentes sur les maladies infectieuses, de détecter rapidement les flambées et compétent pour coordonner la collaboration internationale des opérations de contrôle [305]. Ce système est maintenant en place à l'OMS avec le réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie.

B- Veille internationale : alerte et action en cas d'épidémie

1- Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie :

En avril 2000, l'OMS a créé le GOARN, un mécanisme pour tenir le monde microbien sous surveillance et s'assurer que les flambées de maladies émergentes sont rapidement détectées et contenues.

Ce «réseau des réseaux» lie, en temps réel, 110 réseaux existants qui, mis ensembles, possèdent la plupart des données, l'expertise et les compétences nécessaires pour garder en alerte la communauté internationale et la tenir prête à répondre aux épidémies. En liant électroniquement des réseaux existants, GOARN amplifie considérablement les ressources des partenaires.

Les principaux objectifs du réseau GOARN sont :

- l'appui aux pays dans leurs efforts de lutte contre les épidémies en veillant à ce que l'assistance technique appropriée parvienne rapidement aux populations ;
- l'investigation et identification d'événements et évaluation du risque face à une maladie émergente ou une épidémie ;
- le soutien à la préparation nationale aux épidémies en s'assurant que la riposte aux épidémies contribue à la mise en place de mécanismes de réponse pérennes.

Les procédures pour l'alerte et la réponse aux épidémies sont divisées en quatre phases :

- la collecte systématique de rapports ou de rumeurs sur de nouvelles flambées ;
- la vérification de ces évènements;
- la communication des évènements confirmés au réseau des partenaires, puis au monde en général ;
- la coordination de l'aide internationale lors des opérations de contrôle si une intervention internationale est nécessaire.

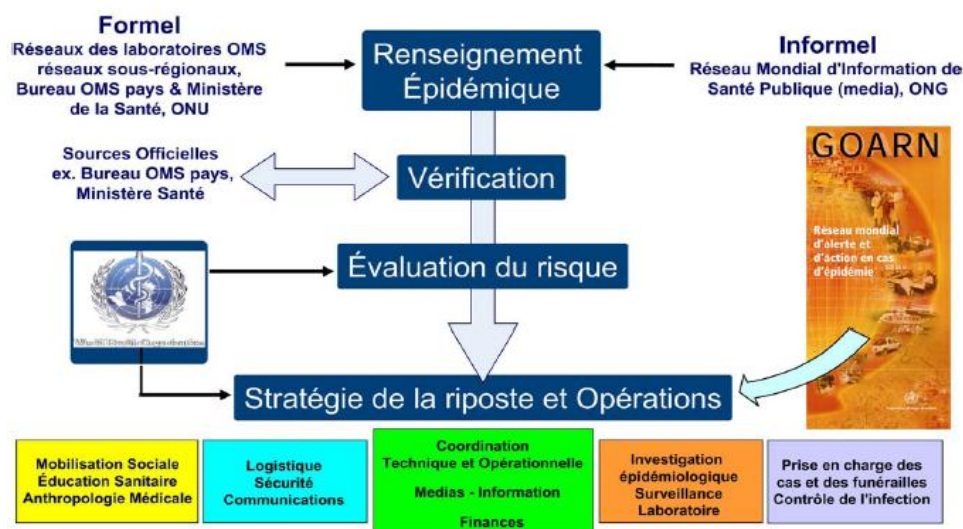


Figure 12 : Procédures pour l'alerte et la réponse aux épidémies. [308]

La première phase est soutenue par un outil innovateur qui permet la collecte en temps réel de renseignements sur les épidémies. En effet, dans un monde électroniquement interconnecté, environ 65% des premières nouvelles mondiales concernant les épidémies de maladies infectieuses viennent aujourd'hui de sources informelles, y compris les reportages de la presse et Internet [306]. C'est pourquoi l'OMS en association avec le ministère de la Santé au Canada a développé un système de surveillance électronique appelé le Réseau mondial de renseignement de santé publique (Global Public Health Intelligence Network(GPHIN)). GPHIN intensifie la vigilance en analysant continuellement et systématiquement les sites Web, les nouvelles radiodiffusées, les journaux locaux en ligne, les sites web, des services de santé publique et les groupes de discussion électroniques pour les rumeurs d'épidémies. De cette façon, l'OMS est capable de scanner les sites Internet du monde entier à la recherche de nouvelles informelles en relation avec un événement épidémique. Par exemple de janvier 2001 à décembre 2003, l'OMS a vérifié 636 événements épidémiques, dont 39% avaient été détectés par GPHIN. La recherche se fait actuellement en six langues : Anglais, Français, Arabe, Chinois, Russe et Espagnol.

Les sources officielles d'information, qui travaillent avec le réseau GOARN, incluent les gouvernements, les ministères de la santé, les bureaux pays de l'OMS (environ 141 offices réparties dans le monde entier), les centres et les laboratoires collaborateurs de l'OMS, les centres universitaires, les institutions académiques, d'autres agences de l'ONU, différents réseaux de laboratoires militaires d'outre-mer et des organisations non gouvernementales ayant une forte présence dans des pays touchés par les épidémies. L'information

provenant de toutes ces sources est évaluée et vérifiée quotidiennement par l'OMS. L'information, une fois validée est rendue publique via le site Web de l'OMS et publiée en français et en anglais dans le Relevé Épidémiologique Hebdomadaire.

Chaque jour, le personnel de l'OMS analyse et coordonne en moyenne le suivi de 20 dossiers : rumeurs d'épidémies, rapports concernant des maladies inconnues, vérifications d'événements épidémiques et suivis de flambées aux différentes étapes de leur contrôle. À partir de ces 20 dossiers quotidiens, l'OMS examine une moyenne annuelle de 200–250 rapports d'épidémies touchant plus de 130 pays. Sur une moyenne annuelle, de 25 à 50 épidémies exigeront l'appui direct des bureaux régionaux de l'OMS, et 5 à 15 flambées exigeront une réponse plus large au niveau international.

2- Contenir les menaces internationales :

Six critères principaux sont pris en compte pour déterminer si un événement épidémique est d'importance internationale : la maladie est inconnue, l'impact en santé publique est important ou les taux de morbidité et de mortalité sont anormalement élevés, le risque de diffusion au-delà des frontières nationales, le risque d'interférer au niveau international avec les voyages ou le commerce, la capacité nationale pour contenir l'éruption et l'utilisation délibérée d'agent pathogène.

Quand l'aide internationale est nécessaire, comme convenu en consultation confidentielle avec le pays affecté et avec des experts du réseau GOARN, l'OMS coordonne la mobilisation rapide de l'aide.

À cette fin, l'OMS, en collaboration avec des Organisations non gouvernementales, entretient des bases de données d'experts internationaux ayant une expertise pour certaines pathologies ou pour certaines techniques (épidémiologie, mobilisation sociale, anthropologie médicale, logistique, cliniciens, hygiène et assainissement, laboratoire). Ces mécanismes, soutenus également par le réseau des 270 centres et laboratoires collaborateurs de l'OMS, permettent d'optimiser l'utilisation de l'expertise et des ressources (choses traditionnellement rares en santé publique).

Pendant les cinq dernières années, le réseau GOARN a déployé des équipes internationales pour le contrôle d'épidémies en Afghanistan, en Algérie, en Angola, en Arabie Saoudite, au Bangladesh, au Burkina Faso, au Cambodge, en Chine, en Côte d'Ivoire, au Congo, en Égypte, en Éthiopie, au Gabon, à Hong-Kong, au Kosovo, en Indonésie, au Laos, à Madagascar, en Macédoine ancienne Yougoslavie, en Ouganda, en République Démocratique du Congo, au Sénégal, en Sierra Leone, à Singapour, au Soudan, au Sri Lanka, en Tanzanie, au Tchad, en Thaïlande, au Vietnam et au Yémen. À ces opérations s'ajoutent des réponses beaucoup plus petites exigeant uniquement une assistance technique ponctuelle ou une aide sous forme de mise à disposition de vaccins ou d'autres médicaments.

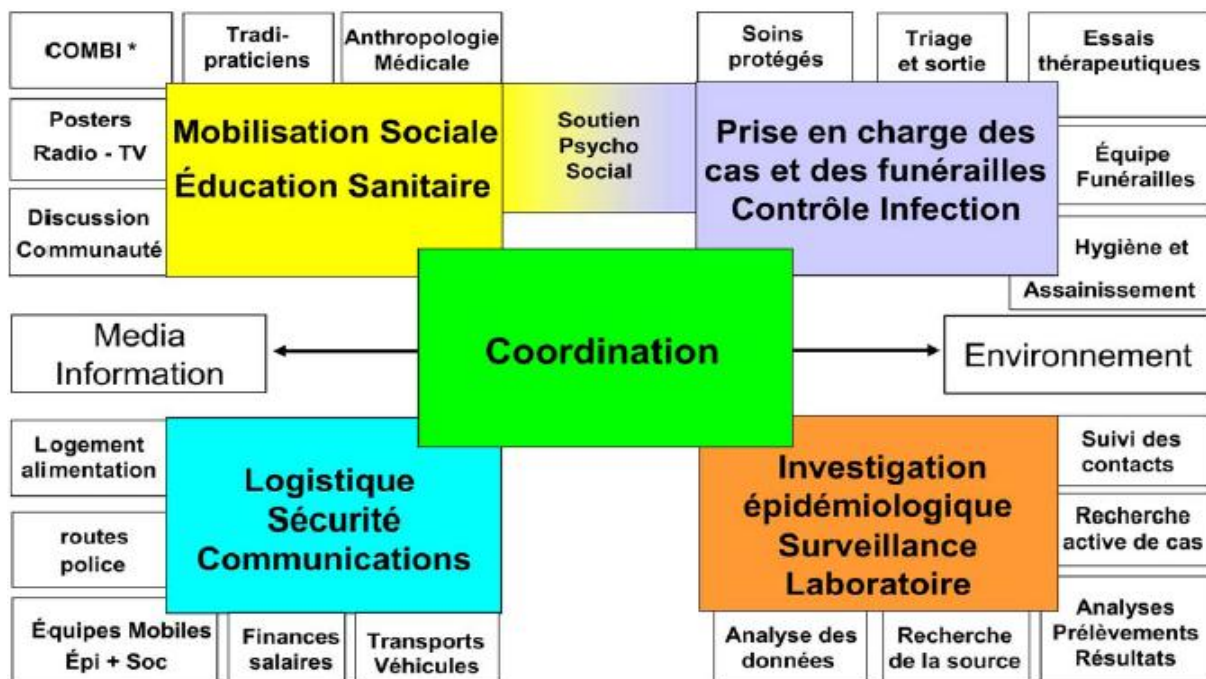
De janvier 2000 à juin 2005, des flambées ont été rapportées dans 136 pays, ce qui donne une idée de la large couverture géographique du système. Les épidémies les plus fréquemment notifiées étaient : le choléra, la grippe, le SRAS, la méningite, les fièvres hémorragiques virales (Ébola, Lassa...), la peste, la fièvre jaune, le charbon et les encéphalites virales (Nipah, Encéphalite Japonaise...). Dans 41 pays, plus de 400 experts appartenant à environ 40

partenaires du GOARN ont été déployés sur le terrain lors de plus de 54 opérations de réponses aux épidémies d'importance internationale. Ces interventions concernaient en majorité : des pathogènes dangereux (Ébola, Marburg, Lassa, SRAS, Nipah) (20 fois), la méningite (13), la fièvre jaune (4) et la peste (3).

3- Stratégies de contrôle des épidémies de pathogènes émergents :

Au cours de ces opérations qui intéressaient principalement des pathogènes émergents et dangereux (Ébola, Marburg, Nipah, SARS, peste pulmonaire) nous avons défini des stratégies générales de lutte et de contrôle qui se fondent sur cinq points principaux :

- des mécanismes de coordination limpides et cohérents ;
- une mobilisation sociale intense ;
- une prise en charge des malades sécurisée et humanisée ;
- un système performant de recherche active des cas et de suivi de leur contacts pour couper les chaînes de transmission ;
- un support logistique organisé qui garantit les conditions de sécurité nécessaires au bon fonctionnement des opérations.



(* COMBI = communication pour agir sur les comportements)

Figure 13 : Stratégie pour l'organisation des activités de contrôle sur le terrain. [308]

Lors du déploiement des équipes internationales sur le terrain, la première étape consiste à établir un comité de coordination des activités de lutte et de contrôle. Ce comité de coordination, organe «politique» des équipes médicales, a pour rôle d'assurer la coordination générale des opérations, il doit clairement définir les responsabilités des différentes équipes et les circuits de l'information au cours des opérations de réponse à l'épidémie. Dès que le comité de coordination est établi, il met en place avec l'aide des partenaires internationaux un Comité international de coordination technique et scientifique de lutte contre l'épidémie. Le Comité International de Coordination Techniques et Scientifiques et Lutte Contre L'Epidémie (CICTS) assure la coordination des aspects techniques et scientifiques de la réponse au sein des équipes nationales

et internationales et doit veiller à la bonne application des stratégies adoptées par le comité de coordination.

La mise en place d'un programme de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire est une phase essentielle du processus de contrôle des épidémies. L'objectif principal est d'informer le public et de promouvoir les pratiques qui diminuent la transmission communautaire de la maladie. L'action sociale s'appuie sur l'intervention d'experts en anthropologie médicale qui analysent les modèles explicatifs locaux du malheur mais aide également les équipes médicales à adapter leurs actions aux cultures locales. Une méthode de mobilisation sociale connue sous le nom de «communication pour agir sur les comportements» (COMBI) qui vise à modifier les comportements individuels et ceux de la communauté sert de stratégie de base aux actions de mobilisation sociale [307].

Dans le cas de pathogènes émergents particulièrement contagieux, il est nécessaire d'aménager un pavillon d'isolement pour éviter qu'ils ne contaminent leurs proches. L'installation d'un pavillon d'isolement doit permettre la prise en charge des patients et la mise en place des règles des soins protégés pour éviter une contamination des agents de santé.

Les équipes médicales doivent garantir un traitement humanisé des patients ainsi que le transport sécurisé des patients de leur domicile au pavillon. Par ailleurs, dans les centres de santé de la zone touchée par l'épidémie, la prise en charge des autres pathologies nécessite la mise en place des règles universelles de contrôle de l'infection et la mise en œuvre d'un système de triage pour les patients suspects. C'est aussi aux équipes médicales qu'il revient de conduire les

enterrements protégés en respectant la cérémonie des funérailles pour aider au travail de deuil des familles.

Un des objectifs principaux des équipes de contrôle de l'épidémie reste la rupture des chaînes de transmission. L'équipe chargée de la surveillance épidémiologique organise la recherche active des cas et évalue chaque nouveau cas détecté qui sera éventuellement isolé s'il répond aux définitions de cas adoptées par l'équipe. Par ailleurs, tous les sujets qui ont été en contact avec des malades sont suivis pendant une période d'incubation après leur dernière exposition et si ces sujets contacts tombent malades ils sont également investigués puis isolés (pour certaines pathologies comme la peste pulmonaire les sujets contacts sont mis sous prophylaxie). Si l'épidémie résulte de l'exposition à une source ponctuelle, comme c'est souvent le cas avec les pathogènes émergents, l'équipe des épidémiologistes analyse en profondeur le mode d'infection des premiers cas dans le but d'élucider la source de contamination et de prévenir une nouvelle exposition.

Chaque fois que le mode de contamination des cas index peut être documenté par les enquêtes épidémiologiques, l'OMS aide à la mobilisation d'équipes de spécialistes en écologie qui ont pour mission de trouver le réservoir naturel du pathogène incriminé. En effet, souvent les maladies émergentes n'ont pas de vaccin ni de traitement et l'identification de leur(s) réservoir (s) apparaît essentiel pour contrôler les flambées futures. La connaissance de ces hôtes naturels doit permettre à la communauté médicale de prévoir les futures émergences et l'aider à modifier les comportements pour les éviter. Par ailleurs, l'étude des mécanismes immunitaires qui permettent à l'animal hôte d'héberger

un pathogène émergent, peuvent conduire la recherche thérapeutique vers de nouveaux espoirs pour le traitement de ces maladies.

Enfin, les équipes GOARN de réponse aux épidémies ne pourraient pas être déployées sans une équipe chargée des aspects logistiques. Cette équipe «logistique» assure la sécurité du personnel impliqué dans les activités de contrôle et gère l'ensemble des ressources matérielles nécessaires au bon fonctionnement des opérations (Bureaux, véhicules, équipes mobiles, communication, équipements personnel de protection...).

Des principes ont été formulés et convenus par les partenaires pour guider le réseau dans la mise en alerte des groupes d'experts, le déploiement des équipes internationales sur le terrain, et le suivi des activités lors d'épidémies d'ampleur mondiale.

La coordination d'une aide internationale de grande ampleur, qui peut impliquer beaucoup d'agences et beaucoup de nations, est facilitée par des protocoles opérationnels qui exposent les procédures standardisées pour : l'alerte et le processus de vérification, les communications, la coordination de la réponse, l'évacuation d'urgence, la recherche, les activités de contrôle, la propriété des données et des échantillons et les relations avec les médias. En clarifiant les modalités des opérations de contrôle, les protocoles permettent de garantir un appui intégré aux efforts nationaux tout en protégeant aussi contre le risque bien réel d'utilisation postérieure à des fins malveillantes des échantillons d'agent pathogènes dangereux collectés sur le terrain.

C- Règlement sanitaire international : renforcer le mandat de l'OMS

1- Recueil unique de directives :

Le Règlement sanitaire international (RSI), administré par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), est le seul instrument mondial juridiquement contraignant qui traite des mesures à prendre pour éviter la propagation internationale des maladies infectieuses. Il s'agit d'un ensemble de dispositions portant notamment sur les mesures systématiques à prendre dans les ports et les aéroports pour éviter l'importation d'agents pathogènes et de leurs vecteurs. Il décrit également le rôle et les responsabilités de l'OMS et des pays pour riposter à un nombre limité de flambées épidémiques. Il contribue, en outre, de façon importante à l'uniformisation et à l'efficacité des mesures de routine et dans certaines situations d'urgence.

Le règlement actuel, en vigueur depuis 1969, a fait l'objet d'une révision substantielle pour tenir compte des évolutions dues à la résurgence de la menace infectieuse, au développement des voyages et du commerce international, tant en volume qu'en complexité, et à l'essor des communications électroniques.

En effet, le règlement actuel ne prescrit les mesures à prendre que pour trois maladies (le choléra, la peste et la fièvre jaune). Le Règlement sanitaire international (2005) (ci-après «RSI (2005)») établit, au contraire, un cadre plus large pour protéger les populations de la propagation des maladies infectieuses, ainsi que d'autres risques pour la santé publique, et réagir à toutes les urgences de santé publique de portée internationale (USPPI). Elle reconnaît en outre le fait que les mesures prises aux points d'entrée des pays ne suffisent plus pour mettre les populations à l'abri de la propagation des maladies.

2- Renforcement de l'alerte et de la riposte :

De nombreuses révisions ont porté sur les problèmes rencontrés par l'OMS pour renforcer son système d'alerte et de riposte ; s'inspirant avant tout de l'expérience pratique. L'une des attentes les plus significatives du RSI (2005) était le renforcement des procédures pour recueillir rapidement l'information, déterminer quand un événement constitue un risque pour la santé publique internationale et demander l'appui de l'OMS.

Les nouvelles procédures de notification ont pour objectif d'accélérer le flot des informations parvenant à l'OMS. D'autres dispositions sont conçues pour lui faire parvenir à temps les informations précises sur les USPPI de façon à ce que l'OMS puisse, le cas échéant, formuler, en temps réel, des recommandations et mettre sur pied une assistance technique directe adaptée à l'événement au fur et à mesure de son déroulement.

En suivant ces procédures en situation d'urgence, les autorités nationales peuvent garantir à leurs populations que les mesures appropriées sont bien prises, telles qu'elles sont recommandées par l'OMS, conformément au règlement. De surcroît, des directives pour déterminer les événements pouvant constitués des USPPI faciliteront la prise de décisions concernant le caractère «notifiable» d'un événement à l'OMS. Elles devraient, en outre, permettre de limiter, dans les pays voisins, les réactions excessives à des événements locaux qui risquent peu de se propager.

3- Outil pour le XXIe siècle :

Il est anticipé que le RSI (2005) tiendra également compte de la vitesse et de l'essor des communications électroniques : il arrive fréquemment que des

rapports dans les médias ou sur Internet précèdent les notifications officielles des gouvernements.

En mai 2003, face au SRAS, l'OMS a été officiellement autorisée à se servir d'autres sources d'information que les rapports des gouvernements, celles retrouvées par le GPHIN par exemple, et à publier des alertes mondiales lorsqu'un événement lié à une maladie menace les pays voisins ou la santé publique internationale.

Le RSI (2005) offre un cadre juridique essentiel pour l'échange des informations épidémiologiques urgentes sur la propagation internationale des maladies. Sa révision constitue une nouvelle étape importante dans le renforcement des défenses collectives mondiales contre la menace épidémique.

IV–Conclusion :

Dans le monde aujourd'hui, l'émergence d'une maladie infectieuse dans un pays est une menace pour tous : les maladies infectieuses ne respectent pas les frontières internationales. Les maladies émergentes peuvent être rapidement contenues si l'État s'engage au plus haut niveau et, au besoin, avec la collaboration de la communauté internationale.

Face à la menace des maladies émergentes l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a développé et coordonné un réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie qui a déjà permis de contrôler des événements inhabituels tels que l'émergence du SRAS. La modernisation du règlement sanitaire international doit aider les pays à renforcer leur capacité d'alerte et de réponse aux épidémies.



Conclusion générale

On perçoit donc que le domaine de l'émergence en pathologie infectieuse embrasse un champ large et complexe, incluant la dimension moléculaire, immunitaire, clinique, épidémiologique, comportementale, sociale (perception du danger et extrême rapidité de la circulation de l'information), économique et politique. Si l'on utilise souvent par excès le terme «émergent» pour caractériser un problème infectieux, il faut cependant reconnaître que la dimension sociale et la communication sont devenue essentielle dans la gestion de ces phénomènes qu'ils soient réellement émergents (réellement nouveau ou en augmentation réelle) ou, comme c'est souvent le cas, des phénomènes dont on parle ou qui suscitent des craintes fondées rationnellement ou pas.

Les agents infectieux sont en constante évolution et l'action de l'homme interagit avec ceux-ci, leur cycle écologique et épidémiologique et favorise ainsi les émergences, sans que l'on puisse réellement affirmer que l'on assiste depuis plusieurs décennies à leur augmentation, leur détection étant maintenant grandement facilitée. Si nous disposons de moyens de lutte efficaces contre les maladies infectieuses répertoriées, nous ne pouvons pas prétendre pouvoir prévoir et empêcher la survenue de toutes les émergences infectieuses. Si nous devons nous résigner à accepter ce postulat, il est néanmoins tout à fait possible d'anticiper certains de ces risques par des plans de préparation, la recherche sur les agents infectieux, la veille prospective et la surveillance épidémiologique. Par ailleurs, dans un monde globalisé la prévention des émergences qui pourraient affecter nos sociétés modernes nécessite aussi une prise en charge et un investissement qui va bien au-delà d'une simple politique de sécurité sanitaire trop souvent mise en avant pour y faire face. Les efforts en direction de la recherche sont donc particulièrement importants. Nous devons aussi agir de

manière durable et anticipée en direction des pays les plus démunis plutôt que de manière réactive aux émergences comme c'est trop souvent le cas. Il faut pouvoir développer chez ceux-ci une meilleure capacité de faire face aux conséquences sanitaires, sociales et économiques des émergences qui s'y développent avant tout pour le bien de leur population et pas uniquement pour nous prémunir de la dissémination secondaire de celles-ci dans nos sociétés d'Europe occidentale ou d'Amérique du Nord, comme pour la grippe aviaire en Asie du Sud-est en 2003–2004.



Résumés

Résumé

Titre : Les infections émergentes et reemergents

Auteur : Badr SLIOUI

Mots-clès: Concept – Classification – Facteurs d'émergence – Diagnostic – Traitement - Prévention.

À la fin des années 1970 on a parlé «de la fin des maladies infectieuses». Avec l'apparition du sida et la découverte de nouveaux agents infectieux le «retour des maladies infectieuses» a été prononcé 15 à 20 ans après, donnant naissance aux «infections émergentes». L'émergence est ce qui «dépasse le niveau moyen, retient l'attention ou sort du lot...». En terme épidémiologique il s'agit d'une maladie qui apparaît ou dont l'incidence augmente en un lieu donné. Les infections dont l'incidence pourrait augmenter du fait de conditions propices à leur transmission doivent y être ajoutées. Différents scénarios peuvent être proposés selon que la maladie apparaît de novo (sida ou SRAS) ; apparaît là où elle n'existait pas (West Nile aux États-Unis) ; existait sans pouvoir être diagnostiquée de manière précise ou être rattachée à un agent infectieux donné (hépatite C avant la découverte du VHC) ; sort plus ou moins rapidement des fluctuations habituelles (épidémie) ; est causée par un agent dont les conditions de transmission sont propices à sa résurgence (baisse de la couverture vaccinale...). Le bioterrorisme fait partie des scénarios d'émergence.

Des modifications qualitatives des agents infectieux (résistance aux anti-infectieux...) peuvent par un mécanisme de sélection donner lieu à des émergences. Les émergences infectieuses résultent de l'interaction entre l'agent, l'hôte et l'environnement qui évolue avec l'activité humaine. La lutte contre les infections émergentes est fondée sur la surveillance, l'expertise microbiologique de haut niveau et la capacité de réponse du système de santé publique.

Abstract

Title: Emerging and reurgent infections

Author: Badr Sloui

Key-words: Concept- classification- emergens factors- diagnosis- treatment- prevention

At the end of the 70s, it was said that eradicating infectious diseases was possible. With the occurrence of AIDS and the discovery of new pathogens the come-back of infectious diseases was noted, 15 to 20 years later, and the concept of emerging infections was defined. An emerging infection is the appearance of a new infection or the increase of its incidence if not new. It also includes infections for which the incidence could increase because of favorable conditions. Several scenarios can be proposed: 1) the appearance of a new infection (AIDS or SARS); 2) the appearance of a known infection where it did not exist previously (West Nile virus infection in the USA); 3) an infection that existed but that was not diagnosed or could not be linked precisely to a particular infectious agent (hepatitis C before the discovery of the hepatitis C virus; 4) a known infection that increases its usual incidence (outbreaks...); 5) infectious diseases for which current conditions may facilitate transmission (decrease of immunization coverage...). The deliberate release of a biological agent is one of the possible scenarios of emergence.

Qualitative changes of infectious agents such as the resistance to anti-infectious agents may also contribute, through a selection mechanism, to the emergence of new infectious threat. Emerging infections result from the interaction between the agent, the host, and environment evolving according to human activity. Surveillance, research, laboratory capacity, and an effective public health system are key factors for their control.

ملخص

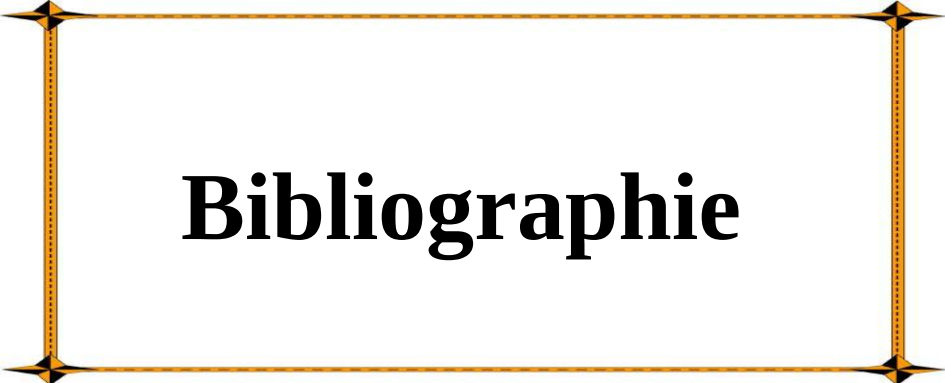
العنوان: التعفّنات الناشئة

من طرف: بدر السليوي

الكلمات الأساسية: مفهوم - تصنيف - عوامل النشئة - تشخيص - علاج - الوقاية.

في أواخر السبعينيات كان هناك حديث عن نهاية الأمراض المعدية. مع ظهور الإيدز واكتشاف عوامل معدية جديدة ، تأكدت عودة "الأمراض المعدية" بشكل واضح منشأتا ما يسمى ب "التعفّنات الناشئة". نعني بالناشئ كل ما "يتجاوز متوسط المستوى" ، يتير الاهتمام أوبرز.... من الناحية الوبائية فهو كل مرض يظهر أوتزداد وتيرته في موقع معين. الأمراض المعدية التي يمكن أن تزداد وتيتها بسبب ظروف مواتية لنقلها ينبغي أن تضاف إلى هذا التعريف. يمكن اقتراح سيناريوهات مختلفة سواء كان هذا المرض يظهر من جديد (الإيدز أو مرض السارز)، يبدو حيث لم يكن يوجد، أصبحت وسائل تشخيصه دقيقا أو تبين ارتباطه بجرثوم معين (التهاب الكبد الوبائي قبل اكتشاف الجرثوم المسبب) ؛ يخرج عن تغيراته المعتادة ، تتحسن ظروف انتقاله (انخفاض تغطية اللقاحية...). الإرهاب البيولوجي هو واحد من السيناريوهات التعفّنات الناشئة.

يمكن لتغييرات كيفية في الجراثيم (مقاومة المضادة الحيوية...) بواسطة آلية اختيار أن تؤدي إلى ظهور تعفن ناشئ. هذه الأخيرة، هي نتيجة لتفاعلات بين عدة عوامل: الجرثوم ، المضيف ، والمحيط البيئي الذي يتطور مع النشاط البشري. مكافحة التعفّنات الناشئة تركز على عمليات المراقبة ، والخبرة الميكروبيولوجية ذات المستوى العالي وقابلية النظام الصحي على الإستجابة



Bibliographie

- [1] Hélène Fagherazzi-Pagel, Maladies émergentes et réémergentes chez l'homme (Dossier de synthèse). Dernière mise à jour : avril 2010 (première version en 2006)
- [2] Drotman DP, Emerging infectious diseases: a brief biographical heritage. *Emerg Infect Dis* 1998, 4(3): 372-3. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol4no3/drotman.htm>
- [3] Bodian D, Emerging concept of poliomyelitis infection. *Science* 1955, 122(3159): 105-8.
- [4] Sencer DJ, Emerging diseases of man and animals. *Annu Rev Microbiol* 1971, 25: 465-86.
- [5] Institut de veille sanitaire. Définition des priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires 2000-2001. 2002. URL: http://www.invs.sante.fr/publications/2002/def_priorite_zoonoses/index.html
- [6] Thygeson P, Spencer, WH, *The changing character of infectious corneal disease: emerging opportunistic microbial forms (1928-1973)*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1973, 71: 246-53.
- [7] Okuno, T, *An epidemiological review of Japanese encephalitis*. *World Health Stat Q* 1978, 31(2): 120-33.
- [8] Morse, S.S., Schluederberg, 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): 1-7.
- [9] Institute Of Medicine. *Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response (2003)*. 2003. URL: http://books.nap.edu/html/microbial_threats/reportbrief.pdf
- [10] 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
- [11] Grmek, M.D, Le concept de maladie émergente. *Hist Philos Life Sci*, 1993, 15(3): 281-96.
- [12] Grmek, M.D, The decline and emergence of diseases. *Hist Cienc Saude Manguinhos* 1995, 2(2): 9-32.

- [13] Pontier, D, Guiserix, M, Fouchet, D, Sauvage, F, Gonzalez, JP, Emergence of infectious diseases: *when hidden pathogens break out*. C R Biol 2009, 332(6): 539-47.
- [14] Woolhouse, ME, Gowtage-Sequeria, S, *Host range and emerging and reemerging pathogens*. Emerg Infect Dis 2005, 11(12): 1842-7.
URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no12/05-0997.htm>
- [15] Dictionnaire Hachette, Langue, encyclopédie, noms propres. Hachette 1980 : 1408.
- [16] Robert P, Le Petit Robert. Dictionnaires Le Robert 1990 : 2172.
- [17] Morse S.S. Emerging Viruses, Oxford University Press, New-York.
- [18] Morse SS, Factors in the emergence of infectious diseases. Emerging Infectious Diseases 1995: 1.
- [19] Fassi Fehri MM, Les maladies émergentes, dérives des rapports de l'homme avec la nature. Edition Scriptura 2001 : 168.
- [20] Woolhouse MEJ, Population biology of emerging and re-emerging pathogens. Trends Microbiol 2002, 10, S3-S7.
- [21] Bernard Toma et Etienne Thiry Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? Epidémiol. et santé anim 2003, 44 : 1-11.
- [22] Chastel - Emergences virales chez l'homme et réussite émergentielle. Virologie, 2000, 4: 273-79.
- [23] Mackenzie JS, Emerging Viral Diseases: An Australian Perspective. Emerging Infectious Diseases 1999, 5: 1.
- [24] Desenclos JC, Guillemot D. Bacterial resistance to antibiotics: public health consequences and risks. Emerg Infect Dis 2004; 10:759–60.
- [25] Gupta A, Nelson JM, Barrett T, Tauxe R, Rossiter S, Friedman C, Antimicrobial Resistance among Campylobacter Strains, United States, 1997–2001. EID 2004, 10:1102–9.
- [26] Engberg J, Neimann J, Moller Nielsen E, Moller Aarestrup F, Fussing V, Quinolone-resistant Campylobacter Infections in Denmark: Risk factors and Clinical Consequences. EID 2004, 10:1056–63.
- [27] World Health Organization. Pandemic preparedness.
<http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/>
(consulté le 19.10/04).

- [28] Goulet V, De Valk H, Pierre O, Stainer F, Rocourt J, Vaillant V, et al, Important reduction in the reduction of human listeriosis, in a context of preventive efforts in France. *Emerg Infect Dis* 2001, 7:983–9.
- [29] Morse SS, Factors in the Emergence of Infectious Diseases. *Emerg Infect Dis* 1995, 1:7–15.
- [30] Tinh HT, Thanh NL, Dung NT, San LT, Mai PP, Suu PT, et al, Clinical description of human cases of influenza A (H5N1) in Viet Nam 2004. *NEJM* 2004:305.
- [31] CDC, Isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from humans-Hong-Kong, 1997-98. *MMWR* 1998, 26:1245–7.
- [32] Koopmans M, Fouchier R, Wilbrink B, et al. Human infections with highly pathogenic avian influenza virus A/H7N7 during an outbreak in poultry in the Netherlands. *Eurosurveillance* 2003:7.
(<http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/030501.asp>).
- [33] Centers for Diseases Control and Prevention, Multistate Outbreak of Monkeypox Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin 2003. *MMWR* 2003, 52:561–4.
- [34] Gachelin, G., *Maladies émergentes*, in *Dictionnaire de la pensée médicale*, D, Lecourt, Editor 2004, Presses Universitaires de France: Paris : 707-12.
- [35] 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.
- [36] 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): 661-4.
- [37] 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): 355-9.
- [38] Poutanen, S.M., Low, D.E., Severe acute respiratory syndrome: an update. *Curr Opin Infect Dis* 2004, 17(4): 287-94.
- [39] Clarke, P.S., Ghani, A.C., A note on parameter estimation for variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic models. *Stat Med* 2006.

- [40] 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): 393-8.
- [41] Brandel, J.P., Maladie de Creutzfeldt-Jakob : quoi de nouveau ? *La Revue du Praticien* 2007, 57(16): 1745-1747.
- [42] Vabret, A., Émergence et franchissement de barrières d'espèces : effet papillon ? Editorial. *Virologie* 2006. 10(5): 329-32.
URL:
http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/vir/edocs/00/04/26/5F/telecharger.md?code_langue=fr&format=application/pdf&titre=Version%20PDF
- [43] Mackenzie, J.S., Field, H.E., Emerging encephalitogenic viruses: lyssaviruses and henipaviruses transmitted by frugivorous bats. *Arch Virol Suppl* 2004(18): 97-111.
- [44] 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
- [45] Li, F.C., Choi, B.C., Sly, T., Pak, A.W., Finding the real case-fatality rate of H5N1 avian influenza. *J Epidemiol Community Health* 2008, 62(6): 555-9.
- [46] 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): 387-90.
- [47] Douhi, S., Ebola : des chauves-souris pour réservoir. *Biofutur*, 2006(264): 43-5.
- [48] 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-lactualite/actualites/parutions-des-fas/une-immunite-naturelle-contre-ebola>
- [49] Morse, S.S., Factors in the Emergence of Infectious Diseases 1995: 1.
URL: <ftp://ftp.cdc.gov/pub/EID/vol1no1/adobe/morse.vol1no1.pdf>
- [50] Morse, S.S., Factors and determinants of disease emergence. *Rev Sci Tech*, 2004, 23(2): 443-51.
- [51] Dealler, S., Lacey, R., Beef and bovine spongiform encephalopathy: the risk persists. *Nutr Health* 1991, 7(3): 117-33.

- [52] CDC, Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009, 58(15): 400-2.
URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0421a1.htm>
- [53] Flahault, A., First estimation of direct H1N1pdm virulence: From reported non consolidated data from Mauritius and New Caledonia. PLoS Curr Influenza, 2009: 1010.
URL: <http://knol.google.com/k/first-estimation-ofdirect-h1n1pdm-virulence#>
- [54] 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): 1071-4.
URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58e0929a1.htm>
- [55] Telford, S.R., Goethert, H.K., Emerging tick-borne infections: rediscovered and better characterized, or truly 'new' ? Parasitology 2004, 129 Suppl: 301-27.
- [56] 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): 37-43.
- [57] 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
- [58] 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): 1827-35.
- [59] Baylet, R. Actualité de 3 arboviroses : dengue, encéphalite japonaise, chikungunya. 2007.
URL: <http://www.pratiquesensante.info/fichiers/ARBOVIROSES.pdf>
- [60] Taglioni, F. Chronique d'une catastrophe sanitaire, économique et sociale. L'île de La Réunion face au Chikungunya. Mai 2006.
URL: http://anastasia.univparis1.fr/infogeo/Fichiers/Descriptifs_Articles/Taglioni.pdf
- [61] Schuffenecker, I., Iteman, 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): 263.

- [62] 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 .asp?doc=presse%2F2007%2Fle_point_sur%2Fchikungunya_190207%2Findex.html
- [63] 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): 552-6.
- [64] Brücker, G., 15 juin 2007 : entrée en vigueur du nouveau règlement sanitaire international BEH, 2007(24): 205-216.
URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2007/24/beh_24_2007.pdf
- [65] 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>
- [66] Beaman, M.H., Emerging infections in Australia. *Ann Acad Med Singapore* 1997, 26(5): 609-15.
- [67] 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): 253-62.
- [68] 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): 77.
URL: <ftp://ftp.cdc.gov/pub/EID/vol3no1/adobe/letters.pdf>
- [69] 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
- [70] 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): 37-8.
- [71] 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): 1118-25.

- [72] 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): 76.
- [73] 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): 2428-38.
- [74] 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
- [75] Institut de veille sanitaire, Recrudescence récente des cas de listérioses en France. *BEH* 2008, 30-31: 269-72.
URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2008/30_31/beh_30_31_2008.pdf
- [76] 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.
- [77] 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: 107-10.
- [78] Toledo-Arana, A., Dussurget, O., Nikitas, G., Sesto, N., Guet-Revillet, H., Balestrino, D., Loh, E., Gripenland, J., Tiensuu, T., Vaitkevicius, K., Barthélemy, 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.
- [79] 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
- [80] Eaton, B.T., Broder, C.C., Wang, L.F., Hendra and Nipah viruses: pathogenesis and therapeutics. *Curr Mol Med* 2005, 5(8): 805-16.
- [81] 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): 703-10.
- [82] Vallat, B. Les zoonoses émergentes et ré-émergentes. 2004.
URL: http://www.oie.int/fr/Edito/fr_edito_nov04.htm

- [83] 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): 152-4.
- [84] 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): 441-2.
- [85] Spicuzza, L., Spicuzza, A., La Rosa, M., Polosa, R., Di Maria, G., New and emerging infectious diseases. *Allergy Asthma Proc* 2007, 28(1): 28-34.
- [86] OMS, World Health Statistics 2008, 2008: 110.
URL: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf
- [87] Institute Of Medicine. Microbial Threats to Health: Emergence, Detection, and Response (2003). 2003.
URL: http://books.nap.edu/html/microbial_threats/reportbrief.pdf
- [88] Molyneux, D.H., Common themes in changing vector-borne disease scenarios. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003, 97(2): 129-32.
- [89] Diamond, J., Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature* 2002, 418(6898): 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] 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
- [92] Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Table ronde : "Santé humaine, santé animale, liens et conséquences sur la sécurité sanitaire" 2006.
URL: http://www.academiemedecine.fr/UserFiles/File/rapports_thematiques/maladies_transmissibles/sant_humaine_sant_animale_AFSSA_mars_2006.pdf
- [93] Cohen, J., AIDS research. Reconstructing the origins of the AIDS epidemic from archived HIV isolates. *Science* 2007, 318(5851): 731.
- [94] Gouvernement du Québec. Infections en émergence au Québec 1998.
URL: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/1997/97-210-1.pdf>

- [95] Chomel, B.B., Belotto, A., Meslin, F.X., Wildlife, exotic pets, and emerging zoonoses. *Emerg Infect Dis* 2007, 13(1): 6-11.
URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/13/1/6.htm>
- [96] Spicuzza, L., Spicuzza, A., La Rosa, M., Polosa, R., Di Maria, G., New and emerging infectious diseases. *Allergy Asthma Proc* 2007, 28(1): 28-34.
- [97] 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): 298-303.
- [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] Pavio, N., Eloït, M., Di Liberto, G., Boutrouille, A., Renou, C., L'hépatite E : une zoonose émergente ? *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France* 2008, 161(2): 119-125.
URL: <http://academieveterinaire.free.fr/bulletin/pdf/2008/numero02/119.pdf>
- [101] Desenclos, J.C. Maladies émergentes : mythes ou réalités ? 2002.
URL: <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/CRC/emergence.ppt>
- [102] Baum, S.G., Who cares about mumps? You should! *Clin Infect Dis* 2008, 46(9): 1450-1.
URL: <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/587105?cookieSet=1>
- [103] Floret, D., Des nouveautés et... la rougeole ! *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2009, (16-17): 145.
URL: http://www.invs.sante.fr/beh/2009/16_17/beh_16_17_2009.pdf
- [104] OMS, World Health Statistics 2009, 2009: 149.
URL: http://www.who.int/whosis/whostat/FR_WHS09_Full.pdf
- [105] 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): 368-73.

- [106] 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: 419-421.
URL: <http://www.nih.go.jp/JJID/61/419.pdf>
- [107] Baylet, R. Actualité de 3 arboviroses : dengue, encéphalite japonaise, chikungunya. 2007.
URL: <http://www.pratiquesensante.info/fichiers/ARBOVIROSES.pdf>
- [108] 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): 311.
URL: <http://www.plosntds.org/article/info:doi/10.1371/journal.pntd.0000311>
- [109] 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): 781-793.
- [110] 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): 217-20.
- [111] Toma, B., Thiry, E., Qu'est ce qu'une maladie émergente ? *Epidemiol. et santé anim* 2003, (44): 1-11.
URL: <http://aeema.vet-alfort.fr/public/pdf/revue/44.01.pdf>
- [112] 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 : 101- 32.
URL: Le lien vers ce document est à la Bibliothèque interuniversitaire de médecine (BIUM, Paris)
<http://web2.bium.univparis5.fr/livanc/?cote=20955&do=livre>
- [113] 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.
- [114] Flahault, A., de Lamballerie, X., Hanslik, T., Symptomatic infections less frequent with H1N1pdm than with seasonal strains. *PLoS Curr Influenza* 2009: 1140.
URL: <http://knol.google.com/k/symptomatic-infectionsless-frequent-with-h1n1pdm-than-with-seasonal-strains#>

- [115] 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): 4181-2.
- [116] 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): E061116 3. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3081>
- [117] 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): 722-6.
- [118] Vazeille, M., Jeannin, C., Martin, E., Schaffner, F., Failloux, A.B., Chikungunya: a risk for Mediterranean countries? *Acta Trop* 2008, 105(2): 200-2.
- [119] 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): 6242-7.
- [120] 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): 99-103. URL: <http://www.pathexo.fr/pdf/Articles-bull/1998/1998n1/T91-1-MR96-096.pdf>
- [121] 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): 618-27.
- [122] 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): 196-204.
- [123] Waterfield, N.R., Wren, B.W., Ffrench-Constant, R.H., Invertebrates as a source of emerging human pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2004, 2(10): 833-41.
- [124] Woolhouse, M.E., Haydon, D.T., Antia, R., Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps. *Trends Ecol Evol* 2005, 20(5): 238-44.
- [125] 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: S253-61.

- [126] Artois, M., Fromont, E., Ars, J., La faune sauvage, indicatrice du risque possible de maladie émergente ? *Epidémiol. et santé anim* 2003, (44): 21-31.
URL: <http://aeema.vet-alfort.fr/public/pdf/revue/44.03.pdf>
- [127] 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): 900-6.
- [128] 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): 2547-50.
- [129] Seligman, S.J., Single nucleotide polymorphisms in human genes and increased susceptibility to west nile virus disease. *J Infect Dis* 2006, 193(8): 1187-8.
- [130] 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): 990-3.
- [131] 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>
- [132] Lee N., Hui D., Wu A., Chan P, Cameron P., Joynt G.M., Ahuja A., Yung M.Y., Leung C.B., To K.F., Lui S.F., Szeto C.C., Chung S, Sung J.J., A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1986-1994.
- [133] Donnelly C.A., Ghani A.C., Leung G.M., Hedley A.J., Fraser C., Riley S., Abu-Raddad L.J., Ho L.M., Tach T.Q., Chau P., Chan K.P., Lam T.H., Tse L.Y., Tsang T., Liu S.H., Kong J.H, Lau E.M., Ferguson N.M., Anderson R.M., Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong, *Lancet* 361 2003: 1761 - 66.
- [134] Seto W.H., Tsang D.,Yung R.W., Ching T.Y., Ng T.K., Ho M, Ho L.M., Peiris J.S., Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS), *Lancet* 361 (2003) :1519-20.
- [135] Drosten C., Gunther S., Preiser W.,van der Werf S., Brodt H.R., Becker S., Rabenau H., Panning M, Kolesnikova L., Fouchier R.A., Berger A., Burguière A.M., Cinatl J., Eickmann M., Escriou N., Grywna K., Kramme S., Manuguerra J.C., Muller S., Rickerts V., Stürmer M., Vieth S., Klenk H.D., Osterhaus A.D., Schmitz H., Doerr H.Wo, Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome, *N. Engl.J. Med.* 348 (2003): 1967-76.

- [136] Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.O.S., Zaki S.R., Peret T., Emery S., Tong S., Urbani C., Comer J.A., Um W., Rollin R.E., Dowell S.F., Ling A.O.E., Humphrey C.D., Shieh W.J., Guarner J., Paddock C.D., Rota P., Fields B., DeRisi J., Yang J.Y., Cox N., Hughes J.M., LeDuc J.W., Bellini W.J., Anderson L.J., A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003): 1953-66.
- [137] Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M., Guan Y., Yam L.Y., Lim W., Nicholls J., Yee W.K., Yan W.W., Cheung M.T., Cheng V.C., Chan K.H., Tsang D.N., Yung R.W., Ng T.K., Yuen K.Y., Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome, *Lancet* 361 (2003) :1319-25.
- [138] Song H.D., Tu C.C., Zhang G.W., Wang S.Y., Zheng K., Lei C. et al, Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005) :2430-35.
- [139] Wendong L., Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., Wang H., Cramer G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S., Wang L.E, Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses, *Science* 310 (2005) :676-679.
- [140] Xu R.H., He J.E, Evans M.R., Peng G.W., Field H.E., Yu D.W., Lee C.K., Luo H.M., Lin W.S., Lin P., Li L.H., Liang W.J., Lin J.Y., Schnur A., Epidemiologic clues to SARS origin in China, *Emerg. Infect. Dis.* 10 (2004) :1030-37.
- [141] Booth C.M., Matukas L.M., Tomlinson G.A., Rachlis A.R., Rose D.B., Dwosh H.A., Walmsley S.L., Mazzulli T., Avendano M., Derkach P., Ephtimios I.E., Kitai I., Mederski B.D., Shadowitz S.B., Gold W.L., Hawryluck L.A., Rea E., Chenkin J.S., Cescom D.W., Poutanen S.M., Detsky A.S., Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area, *JAMA* 289 (2003) : 2801-09.
- [142] Tumpey T.M., Basler C.E, Aguilar P.V., Zeng H., Solorzano A., Swayne D.E., Cox N.J., Katz J.M, Tautenberger J.K., Palese P., Garcia- Sastre A., Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus, *Science* 310 (2005): 77-80.
- [143] Shinya K., Ebina M., Yamada S., One M., Kasai N., Kawaoka Y., Avian flu: influenza virus receptors in the human airway, *Nature* 440 (2006) : 435-36.
- [144] Pollack C.V., Kam C.W., Mak Y.K., Update: isolation of avian influenza A (H5N1)viruses from human beings Hong Kong 1997-1998, *Ann. Emerg. Med.* 31 (1998) : 647-49.
- [145] Webster R.G., Guan Y., Poon L., Krauss S., Webby R., Govorkov E., Peiris M., The spread of the H5N1 bird flu epidemic in Asia in 2004, *Arch. Virol. Suppl.* 19 (2005) : 117-29.

- [146] De Jong M.D., Simmons C.R, Thanh T.T., Hien V.M., Smith G.J., Chau T.N., Hoang DM., Chau N.V., Khanh T.H., Dong V.C., Qui RT., Cam B.V., Hado Q., Guan Y., Peids J.S., Chinh N.T., Hien T.T., Farrar J., Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia, *Nat. Med.*, 12 (2006): 1203-07.
- [147] Kash J.C., Tumpey TM., Prohl S.C., Carter V., Perwitasari O., Thomas M.J., Basler C.F., Palese R, Tautanberger J.K., Garcia-Sastre A., Swayne D.E., Katze M.G., Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus, *Nature* 443 (2006): 578-81.
- [148] Unchusak K., Auewarakul R, Dowell S.F., Kitphati R., Auwanit W., Puthavathana P., Uiprasertkul M., Boonak K., Pittayawonganon C., Cox N.J., Zaki S.R., Thawatsupha R, Chittaganpitch M., Khontong R., Simmerman J.M., Chunsutthiwat S., Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1), *N. Engl. J. Med.* 355 (2007) : 2189-94.
- [149] Yamada S., SuzukiY., Suzuki T., Le M.Q., Nidom C.A., Sakai-Tagawa Y., Muramoto Y., Ito M., Kiso M., Horimoto T., Shinya Ko, Sawada T., Kiso M., Usui T., Murata T., Lin Y., Hay A., Hairs L.E, Stevens D.J., Russell R.J., Gamblin S.J., Skehel J.J., Kawaoka Y., Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors, *Nature* 444 (2006) : 378-82.
- [150] Brès P. Surveillance épidémiologique des grippes humaines dans le monde : le programme de l'OMS. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1980, 3 :33–43.
- [151] Zhang H, Chen L. Possible origin of current influenza A H1N1 viruses. *Lancet Infect Dis* 2009, 9 :456–7.
- [152] Emergence of a novel Swine-origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009, 360 :2605-15.
- [153] Malik Peiris JS, Poon LM, Guan Y. Emergence of a novel swineorigin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in human. *J Clin Virol* 2009, 45 :169–73.
- [154] Institut de veille sanitaire;
http://www.invs.sante.fr/display/?doc=surveillance/grippe_dossier/index_h1n1.htm
 (site Internet consulté le 30 novembre 2009).
- [155] Jeannot AC, Hamoudi M, Bourayou N, Tabuteau C, Garandeau C, Trapateau JM et al. Premiers cas de transmission secondaire en France du nouveau virus grippal d'origine porcine A(H1N1)v. *Med Mal Infect* 2009, doi:10.1016/j.medmal.2009.06.014.

- [156] Site interministériel traitant des menaces pandémiques grippales;
http://www.pandemie-grippale.gouv.fr/article.php3?id_article=570
(site Internet consulté le 30 novembre 2009).
- [157] World health organization;
http://www.who.int/csr/don/2009_10_16/en/index.html
(site Internet consulté le 30 novembre 2009).
- [158] 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
- [159] Monath TP. Yellow fever. A medically neglected disease. Report on a seminar. Rev Infect Dis 1987 , 9 : 165-75
- [160] Bendersky N, Carlet J, Ricome P. Deux cas mortels de fièvre jaune observés en France et contractés au Sénégal. Bull Soc Pathol Exot 1980 , 73 : 54-61
- [161] Halstead SB. In vivo enhancement of dengue virus infection in Rhesus monkeys by passively transferred antibody. J Infect Dis 1979 , 140 : 527-33
- [162] Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT. The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. Res Virol 1997 ; (sous presse)
- [163] Endy TP, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Libraty DH, Green S, Rothman AL, et al. Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. Am J Epidemiol 2002, 156(1): 40–51.
- [164] Cobelens FG, Groen J, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuipers A, Wertheim van Dillen PM, Kager PA. Incidence and risk factors of probable dengue virus infection among Dutch travellers to Asia. Trop Med Int Health 2002, 7(4): 331–8.
- [165] Halstead SB. Dengue. Lancet 2007, 370:1644–52.
- [166] World Health Organization. Report of the Scientific Working Group meeting on Dengue. Geneva, 1–5 October 2006. 2007. Report No.: Report TDR/SWG/08 disponible à: http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/swg_dengue_2.pdf.
- [167] Jupp PG, McIntosh BM. Chikungunya virus disease. In: Monath TP, editor. Arbovirus: epidemiology and ecology, Vol. II. Boca Raton: CRC Press 1988: 137–57.
- [168] Reuben R. Some entomological and epidemiological observations on the 1964 outbreak of Chikungunya fever in South India. Indian J Med Res 1967, 55(1) :1–12.

- [169] Myers RM, Carey DE, Reuben R, Jesudass ES, De RC, Jadhav M. The 1964 epidemic of dengue-like fever in South India: isolation of chikungunya virus from human sera and from mosquitoes. *Indian J Med Res* 1965, 53(8): 694–701.
- [170] Kit LS. Emerging and re-emerging diseases in Malaysia. *Asia Pac J Public Health* 2002, 14(1): 6–8.
- [171] Ming CK, Thein S, Thaung U, U T, Nwe K, Diwan AR. Serologic survey for certain childhood viral infections in Rangoon in 1971. *J Trop Med Hyg* 1974, 77(11): 260–6.
- [172] Diseases from Vietnam. *Calif Med* 1969, 111(6): 461–6.
- [173] Chastel C. Human infections in Cambodia by the Chikungunya virus or a closely related agent. 3. Epidemiology. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1964, 57: 65–82.
- [174] 174- Obeyesekere I, Hermon Y. Myocarditis and cardiomyopathy after arbovirus infections (dengue and chikungunya fever). *Br Heart J* 1972, 34(8): 821–7.
- [175] Mackenzie JS, Chua KB, Daniels PW, Eaton BT, Field HE, Hall RA, et al. Emerging viral diseases of Southeast Asia and the Western Pacific. *Emerg Infect Dis* 2001, 7(3 Suppl.): 497–504.
- [176] Sissoko D, Moschetti F, Balleydier E, Ledrans M, Pierre V. Évolution des manifestations articulaires du chikungunya entre M12 et 18, la Réunion, 2006. 2007, 2007.
- [177] Rapport InVS. Surveillance active des formes émergentes hospitalières de chikungunya, La Réunion, avril 2005–mars 2006. 2007.
- [178] Schuffenecker I, Itman I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med* 2006, 3(7): 263.
- [179] Brisse S, Itman I, Schuffenecker I. Chikungunya outbreaks. *N Engl J Med* 2007, 356(25): 2650–2.
- [180] Sampathkumar P. West Nile virus : epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *Mayo Clin Proc* 2003 , 78 : 1137-43.
- [181] Centers for Disease Control and prevention (CDC). West Nile virus activity. United States, october 16-22, 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2003 , 52 (42) : 1022-23.
- [182] Barmah Forest virus. *Lancet* 1991, 337(8747): 948–9.
- [183] Mullbacher A, Marshall ID, Ferris P. Classification of Barmah Forest virus as an alphavirus using cytotoxic T cell assays. *J Gen Virol* 1986, 67(Pt 2): 295–9.

- [184] Mackenzie JS, Broom AK, Hall RA, Johansen CA, Lindsay MD, Phillips DA, et al. Arboviruses in the Australian region, 1990 to 1998. *Commun Dis Intell* 1998, 22(6): 93–100.
- [185] Harvey L, Dwyer D. Recent increases in the notification of Barmah Forest virus infections in New South Wales. *N S W Public Health Bull* 2004, 15(11–12): 199–204.
- [186] Flexman JP, Smith DW, Mackenzie JS, Fraser JR, Bass SP, Hueston L, et al. A comparison of the diseases caused by Ross River virus and Barmah Forest virus. *Med J Aust* 1998, 169(3): 159–63.
- [187] -Liu C, Johansen C, Kurucz N, Whelan P. Communicable Diseases Network Australia National Arbovirus and Malaria Advisory Committee annual report, 2005–2006. *Commun Dis Intell* 2006, 30(4): 411–29.
- [188] Australian Government - Australian Institute of Health and Welfare. Australia's health 2006. <http://152.91.62.50/publications/aus/ah06/ah06-x01.pdf> 2007 Available from: URL: <http://152.91.62.50/publications/aus/ah06/ah06-x01.pdf>.
- [189] World Health Organization. Report of the Bi-Regional Meeting on Japanese Encephalitis (WHO SEA/WPR AND/PATH's JE Project). Bangkok, Thailand, 30 March – 1 April 2005. 2005.
- [190] Watts DM, Granwehr BP, Shope RE, Solomon T, Tesh RB. Japanese Encephalitis and West Nile and Other Flavivirus Infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2007.
- [191] Solomon T. Control of Japanese encephalitis—within our grasp ? *N Engl J Med* 2006, 355(9): 869–71.
- [192] World Health Organization. Vaccines against Japanese Encephalitis. *Wkly Epidemiol Rec* 2006, 81(34/35): 325–40.
- [193] World Health Organization. Japanese encephalitis. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/vector/en/index1.html 2007.
- [194] Williams DT, Daniels PW, Lunt RA, Wang LF, Newberry KM, Mackenzie JS. Experimental infections of pigs with Japanese encephalitis virus and closely related Australian flaviviruses. *Am J Trop Med Hyg* 2001, 65(4): 379–87.
- [195] Lam K, Tsang OT, Yung RW, Lau KK. Japanese encephalitis in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2005, 11(3): 182–8.

- [196] Bi P, Tong S, Donald K, Parton KA, Ni J. Climate variability and transmission of Japanese encephalitis in eastern China. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003, 3(3): 111–5.
- [197] Lawrence J. Japanese encephalitis outbreak in India and Nepal. *Euro Surveill* 2005, 10(9): E050922.
- [198] Hemmerter S, Slapeta J, van den Hurk AF, Cooper RD, Whelan PI, Russell RC, et al. A curious coincidence: mosquito biodiversity and the limits of the Japanese encephalitis virus in Australasia. *BMC Evol Biol* 2007, 7: 100.
- [199] Johansen CA, van den Hurk AF, Ritchie SA, Zborowski P, Nisbet DJ, Paru R, et al. Isolation of Japanese encephalitis virus from mosquitoes (Diptera: Culicidae) collected in the Western Province of Papua New Guinea, 1997–1998. *Am J Trop Med Hyg* 2000, 62(5): 631–8.
- [200] Paul WS, Moore PS, Karabatsos N, Flood SP, Yamada S, Jackson T, et al. Outbreak of Japanese encephalitis on the island of Saipan, 1990. *J Infect Dis* 1993, 167(5): 1053–8.
- [201] Mitchell CJ, Savage HM, Smith GC, Flood SP, Castro LT, Roppul M. Japanese encephalitis on Saipan: a survey of suspected mosquito vectors. *Am J Trop Med Hyg* 1993, 48(4): 585–90.
- [202] Le Guenno B. Le virus Ebola : donnees ecologiques. *Virologie* 1997 , I : 23-30
- [203] Jaax N, Jahring P, Geisbert T et al. Transmission of Ebola Virus (Zaire strain to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory. *Lancet* 1955 , 346 : 1669-71.
- [204] Penalba C, Halin P, Lanoux P, Reveil JC, Le Guenno B, Camprasse AM. Fievre hemorragique avec syndrome renal (FHSR). Aspects epidemiologiques et cliniques dans le departement des Ardennes (76 observations). *Med MAL Infect* 1994 , 24 : S506S11.
- [205] Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM et al. Prospective double blind concurrent placebo controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991 , 164 : 1119-27.
- [206] Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J infect Dis* 1996 , 173 : 1297-303
- [207] Levis S, Rowe JE, Morzunou S, Enria DA, St Jeor S. New hantaviruses causing Hantavirus pulmonary syndrome in central Argentina. *Lancet* 1997 , 349: 998-9
- [208] Laughlin LW. Epidemic Rift Valley fever in Egypt. Observations of the spectrum of human illness. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1979 , 73 : 630

- [209] Gear JSS, Cassel GA, Gear AJ et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br Med J* 1975 , 4 : 489
- [210] Hoogstraal H. The epidemiology of tickborne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J Med Entomol* 1979, 15 : 307-417
- [211] Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean-Congo haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995 , 346: 472-5
- [212] Monath TP. Lassa fever. New issues raised by field studies in West Africa. *J Infect Dis* 1987 , 155 : 433-6
- [213] Helmick CG, Webb PA, Scribner CL, Krebs JW, McCormick JB. No evidence for increased risk of Lassa fever infection in hospital staff. *Lancet* 1986 , II : 1202-4
- [214] 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>
- [215] Institut de veille sanitaire. Syndrome viral dû à un nouvel arenavirus, Zambie/Afrique du Sud 14 novembre 2008. 2008.
URL: http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_nouvel_arenavirus_afsud_141108.pdf
- [216] 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).
- [217] 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): 212-5.
- [218] Hayden, F.G., Respiratory viral threats. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19(2): 169-78.
- [219] Arnold, J.C., Singh, K.K., Milder, E., Spector, S.A., Sawyer, M.H., Gavali, S., Glaser, C., Human metapneumovirus associated with central nervous system infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009, 28(12): 1057-60.
- [220] 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.

- [221] 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): 757-68.
- [222] Hance, P., Garnotel, E., Morillon, M., Chiroptères et zoonoses, une émergence sur les cinq continents. *Med Trop* 2006, 66(2): 119 - 124.
URL: http://www.revuemedecinetroropicale.com/119-124_synth_hance.pdf
- [223] Rousset, D., Rakoto-Andrianarivelo, M., Razafindratsimandresy, R., Randriamanalina, B., Guillot, S., Balanant, J., Mauclere, P., Delpeyroux, F., Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar. *Emerg Infect Dis* 2003, 9(7): 885-7.
URL: <http://www.cdc.gov/NCIDOD/eid/vol9no7/pdfs/02-0692.pdf>
- [224] 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): 547-557.
- [225] 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
- [226] Parola, P., Davoust, B., Raoult, D., Tick- and flea-borne rickettsial emerging zoonoses. *Vet Res* 2005, 36(3): 469-92.
- [227] 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): 2838-42.
- [228] 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): 1715-1717.
URL: <http://www.maladies-atiques.com/TAP/GeorgeComment%20un%20syndromegrippalEGH.pdf>
- [229] Belongia, E.A., Epidemiology and impact of coinfections acquired from Ixodes ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002, 2(4): 265-73.
- [230] Alfandari, S. Pathologies émergentes 2005.
URL: <http://www.infectio-lille.com/diaporamas/SA/inf-emerg-arih-29092005.PPT>

- [231] 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): 1759-1761.
URL: <http://www.cdc.gov/eid/content/14/11/1759.htm>
- [232] 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): 1702-10.
- [233] 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): 976-81.
- [234] Aubry, P. Diplôme Universitaire de Médecine tropicale des pays de l'Océan indien : "Le choléra". 2007.
URL: <http://medecinetroropicale.free.fr/cours/cholera.htm>
- [235] Savioli, L., Smith, H., Thompson, A., Giardia and Cryptosporidium join the 'Neglected Diseases Initiative'. *Trends Parasitol* 2006, 22(5): 203-8.
- [236] Grzeszczuk, A., Prokopowicz, D., Cryptosporidium parvum: an emerging threat to the man. *Przegl Epidemiol* 1999, 53(3-4): 345-53.
- [237] Christensson, D., Echinococcus Multilocularis and Trichinella spp. two re-emerging parasites. *Acta Vet Scand Suppl* 2003, 100: 41-3.
- [238] 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): 384-6.
- [239] 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): 1119-25; discussion 1126-30.
- [240] 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).
- [241] Musnier, J., Bientôt du nouveau sur la fièvre Q. *Activéto* 2003. (25).
URL: <http://www.zoopole.com/fr/formations/urgtv2003/doc/presse.pdf>
- [242] Tissot-Dupont, H., Amadei, M.A., Nezri, M., Raoult, D., Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis* 2004, 10(7): 1264-9.
URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no7/03-0724.htm>

- [243] 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): 152-4.
- [244] 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): 441-2.
- [245] 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>
- [246] Sizaïre, V., Nackers, F., Comte, E., Portaels, F., Mycobacterium ulcerans infection: control, diagnosis, and treatment. *Lancet Infect Dis* 2006, 6(5): 288-96.
- [247] 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): 1-12.
URL:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2268003&blobtype=pdf>
- [248] 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): 9-13.
- [249] 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): 2421-8.
- [250] 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): 1625-34.
- [251] Graf, C., Gavazzi, G., *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an immunocompromised patient not treated with *Saccharomyces boulardii* preparation. *J Infect* 2007, 54(3): 310-1.
- [252] 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.

- [253] 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): 221-9.
- [254] 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): 467-76.
- [255] 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): 607.
- [256] Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Table ronde : "Santé humaine, santé animale, liens et conséquences sur la sécurité sanitaire". 2006. URL:http://www.academiemedecine.fr/UserFiles/File/rapports_thematiques/mala_dies_transmissibles/sant_humaine_sant_animale_AFSSA_mars_2006.pdf
- [257] 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): 1041-6.
- [258] 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
- [259] 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): 163-6.
- [260] 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): 393-401.
- [261] Tillett, 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): 249-55. URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=435234>

- [262] Door, J.P., Blandin, M.C. Rapport sur le risque épidémique 2005.
URL: <http://www.assembleenationale.fr/12/rapoff/i2327-t2.asp>
- [263] Kirby, W.M., Properties of a Penicillin Inactivator Extracted from Penicillin-Resistant Staphylococci. J Clin Invest 1945, 24(2): 170-4.
URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=435446&blobtype=pdf>
- [264] Bergogne-Berezin, E., Medical economics and optimal antibiotic therapy. Biomed Pharmacother 1982, 36(8-9): 393-5.
- [265] 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
- [266] 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): 482-90.
- [267] 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): 83-6.
- [268] 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): 56-61.
- [269] 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): 197-199.
URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5609a3.htm>
- [270] 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): 325-9.
URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5614a1.htm>
- [271] 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

- [272] 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): 385-408. URL:<http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/BEH/2008/41-42/41-42.pdf?WX1GX-Q3386-773Q3-GW71G-X9340>
- [273] 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): 231-8.
- [274] 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): S65-S67.
- [275] 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): 935-40.
- [276] 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>
- [277] Institut Pasteur. Dossier : "Les maladies infectieuses", mars 2005. 2005. URL: <http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/malinfectieuses>
- [278] 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): 1870-5.
- [279] Vinetz, J.M., Emerging chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* (Benign Tertian) malaria: the need for alternative drug treatment. Clin Infect Dis 2006, 42(8): 1073-4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575722>
- [280] 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): 2433-41.
- [281] 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>

- [282] 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
- [283] Calfee, D.P., *Clostridium difficile*: a reemerging pathogen. *Geriatrics* 2008, 63(9): 10-21.
- [284] Barbut, F., Petit, J.C., Epidémiologie des infections nosocomiales à *Clostridium difficile*. *Presse Med* 1996, 25(8): 385-92.
- [285] 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): 197-205.
- [286] Inglesby T, O'Toole T, Henderson D et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002, 287: 2236-52.
- [287] Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1970.
- [288] Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA et al. Plague as a biological weapon. Medical and Public Health Management. *JAMA* 2000, 283: 2281-90.
- [289] Bossi P, Bricaire F. La peste, acte possible de bioterrorisme. *Presse Med* 2003, 32: 804-7.
- [290] Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997, 278: 399-411.
- [291] 291-The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. Feb 2002; www.emea.eu.int
- [292] Tiball R, Williamson E. Vaccination against bubonic and pneumonic plague. *Vaccine* 2001, 19: 4175-84.
- [293] Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA et al. Tularemia as a Biological Weapon. Medical and Public Health Management. *JAMA* 2001, 285 : 2763-73.
- [294] -Bossi P, Bricaire F. La tularémie : arme potentielle du bioterrorisme. *Presse Med* 2003, 32: 1123-7.
- [295] Henderson D, Inglesby T, Bartlett J et al. Smallpox as a biological weapon. Consensus statement. *JAMA* 1999, 281:2127-37.

- [296] Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997, 278: 399-411.
- [297] Bossi P, Bricaire F. Variole : agent du bioterrorisme. *Presse Med* 2002, 38: 1813-7.
- [298] Frey S, Couch R, Tacket C et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002, 346: 1265-74.
- [299] Hendriks J, Tegnell A, Bossi P for Task Force on Bioterrorism (BICHAT), Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg. United States smallpox response plans : a commentary from the Bioterrorism Taskforce (BICHAT) perspective. *Eurosurveillance Weekly* 2002, 6:021024 (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2002/021024.asp>)
- [300] Desenclos JC. La surveillance des maladies infectieuses et l'expertise microbiologique : complémentarité et interaction à propos de l'expérience du Réseau National de Santé Publique et de l'Institut de Veille Sanitaire. *Méd Mal Infect* 2000, 30: 221s–225s.
- [301] Grein TW, Kamara KBO, Rodier G, Plant AJ, Bovier P, Ryan MJ, et al. Rumors of Disease in the Global Village: Outbreak Verification. *Emerg Infect Dis* 2000, 6: 97–102.
- [302] Organisation Mondiale de la Santé. Règlement sanitaire international. Document de travail à l'intention des consultations régionales, 12 janvier 2004. http://www.who.int/csr/resources/publications/IGWG_IHR_WP12-03-fr.pdf (consulté le 13/08/04).
- [303] Lévy Bruhl D, Bonmarin I, Desenclos JC. Les bases épidémiologiques de la maîtrise de la transmission du SRAS. *Bull Epidemiol Hebdo* 2003, 24–25: 115–6.
- [304] Lederberg J, Shope RE, Oaks Jr. SC. In: *Emerging infections: microbial threats to health in the United States*. Washington DC: National Academy press; 1992.
- [305] Heymann DL, Rodier GR, et al. Hot spots in a wired world: WHO surveillance of emerging and re-emerging infectious diseases. *Lancet Infect Dis* 2000, 1: 345–53.
- [306] Grein TW, Kamara KO, Rodier GR, Aileen JP, Bovier P, Michael J, et al. Rumors of Disease in the Global Village: Outbreak Verification. In: *Emerging Infection Diseases*. Vol 6 no 2 2000: 97–102.
- [307] Renganathan E, Hosein E, Parks W, Lloyd L, Suhaili MR, Odugleh A, Communication-for-Behavioral-Impact (COMBI): A Review of WHO's Experiences with Strategic Social Mobilization and Communication in the Prevention and Control of Communicable Diseases. In "Global Public Health Communications: Challenges, Perspectives, and Strategies," Edited by Muhiuddin Haider, Ph.D with Everett M. Rogers. Jones and Bartlett 2005.

- [308] Revue générale; Médecine et maladies infectieuses Les pathogènes émergents, la veille internationale et le Règlement sanitaire international (2005), 36 (2006) :9–15.
- [309] Revue générale; Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. Médecine et maladies infectieuses 2005 ,35 : 49–61.
- [310] Revue générale ; Surveillance épidémiologique de la grippe A(H1N1) 2009 dans les armées françaises: adaptation des systèmes de surveillance au contexte pandémique; Médecine et maladies infectieuses 2010, 40: 404–411.
- [311] Revue générale ; Viroses émergentes en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique ; Médecine et maladies infectieuses 2008, 38 : 513–523.
- [312] Institute of Medicine. In: Lederberg J, Shope RE, Oaks SC, editors. Emerging infections: microbial threats to health in the United States. Washington, DC: National Academy Press 1992.
- [313] Centers for Diseases Control and Prevention. Addressing emerging infectious diseases threats: a prevention strategy for the United States, Atlanta Georgia: US Dept of Health and Human Services. Public Health Service 1994.
- [314] Heymann DL, Rodier GR. Global Surveillance of Communicable Diseases. Emerg Infect Dis 1998, 4: 362–5.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

التعفنات الناشئة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : بدر السليوي
المزداد في 12 دجنبر 1985 بمراكش
طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مفهوم – تصنيف – عوامل النشئة – تشخيص – علاج – وقاية.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبد القادر بن المكي

أستاذ في علم الدم

السيد: منصف الراحي

أستاذ في الطب الباطني