



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Rôle de la médecine interne face aux maladies infectieuses émergentes

Ph. Renou

32 rue Beauverger, 72000 Le Mans.

Correspondance : Ph. RENO, voir adresse ci-dessus.

### Introduction

Le bilan d'étape de l'Interniste s'adresse dans cette réflexion, à une série de « nouvelles maladies », dont la gravité et l'extension ne sont pas toujours systématiquement réévaluées : ainsi, malgré les efforts conjugués du corps médical, des moyens de diffusion et d'éducation élargis auprès du public, une maladie aussi grave que le Sida continue à s'étendre. Mais d'autres exemples nous montreront qu'il n'en est pas toujours ainsi et que probablement l'expérience du Sida a conduit les autorités médicales, scientifiques, politiques à savoir décider et prendre des mesures d'extrême urgence efficaces face à des dangers épidémiques récents.

### Le VIH/SIDA

La situation actuelle de l'infection VIH est contrastée. Si la trithérapie, depuis plus de dix ans, a transformé le pronostic de la maladie dans les pays développés, la maladie ne peut pas être aujourd'hui guérie et de nouvelles difficultés surviennent. En Europe, un nouveau plan de lutte contre le VIH/SIDA a été mis en place depuis 1996 par le Comité Permanent des Médecins Européens (CPME). Alors qu'avec la diffusion des médicaments antirétroviraux, la chute des décès a été spectaculaire, le nombre de cas déclarés en Europe a doublé entre 1995 et 2004, en raison de la reprise de comportements à risque, et l'usage de seringues IV non stériles. Au niveau des 25 pays de l'Union Européenne, il est proposé une relance de la prévention (éducation, rapports protégés et utilisation de seringues stériles) et une lutte contre toute discrimination, avec en particulier un accès à tous aux traitements antirétroviraux. Une participation active de la

société civile se développe, comportant les malades eux-mêmes, les ONG, l'industrie pharmaceutique et ce, depuis la conférence de Dublin. Il importe en particulier d'harmoniser les stratégies en direction des jeunes (MST, préservatifs), mais aussi de la population à risque (prostituées, populations migrantes, détenus) avec distribution de seringues, de préservatifs et programme de substitution [1]. Le conseil national du SIDA souligne qu'il faut donner une image plus réaliste de ce qu'est l'infection par le VIH. Par exemple, si le nombre de séropositifs est à nouveau en progression, on peut aussi souligner qu'il y a moins de transmission de mère à enfant et que, si la prévention faiblit dangereusement, la prise en charge reste bonne. La dimension sociale est un sujet d'actualité avec le risque de discrimination envers les patients dans le milieu professionnel et social [2]. Le statut sérologique est dissimulé et le corps médical libéral s'investit peu (l'anonymat est accessible par le médecin dans les six premiers mois mais pas au-delà). En pratique, c'est l'intrication du suivi de ville et du suivi hospitalier qui est la meilleure solution pour la prise en charge au long cours [3].

L'efficacité à long terme des antirétroviraux est une réalité et ce, d'autant que la baisse de la charge virale reste aussi profonde et soutenue que possible [4]. L'émergence de résistance est liée à la persistance d'une réplication virale en présence du médicament. L'augmentation des lymphocytes CD4 a été trouvée plus élevée chez les patients traités par trithérapie comportant un IP (inhibiteur des protéases) amplifié par le retonavir (IP/RTV). La cohorte ANRS CO8 a mis l'accent sur la nécessité d'une prise en charge globale [5] prenant en compte les dimensions psychologiques et sociales

de la réponse au traitement [6], et d'autre part sur l'élaboration des définitions de la réponse immunologique et virologique au traitement [7]. Il resterait à souhaiter que le drame immense du sida à l'Est, au Sud et au Sud-est du monde ait un début de réponse concerté et solidaire de la part de la communauté internationale.

### La grippe aviaire et le virus influenza A/H5 N1 hautement pathogène

Les vétérinaires préfèrent parler de « peste aviaire » plutôt que de grippe pour souligner la transmission à l'homme, possible (et redoutée), par les oiseaux migrateurs. Il ne s'agit heureusement pour le moment que d'une épizootie faisant l'objet d'une surveillance rapprochée par l'organisation mondiale de la santé animale, l'OIE [8]. À ce jour, plus de 40 pays, dont 16 pays européens, ont déclaré des infections chez des animaux sauvages ou d'élevage. En janvier 2004 pour la première fois, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) signalait la transmissibilité du virus A/H5N1 à l'homme [9]. Depuis cette date, 12 infections humaines par le virus ont été rapportées en Thaïlande, 23 au Vietnam, et un total de 24 morts. Des cas humains ont également été rapportés dans le sud-est asiatique, mais aussi en Turquie (12 cas) et en Irak (avec plusieurs décès).

Le virus A/H5N1 appartient à la famille des orthomyxoviridae, genre influenza virus A. Le génome porte 8 segments d'ARN avec une variabilité par « glissement » ou « cassure » antigénique. L'introduction du virus chez l'homme pourrait se produire, soit par recombinaison entre le virus A/H5N1 aviaire et

un virus grippal circulant, ou bien par « l'humanisation » du virus aviaire A/H5N1 [10]. L'humanisation du virus aviaire A/H1N1 avait provoqué en 1918 la grippe espagnole, au terme de mutations, moins nombreuses à ce jour chez le virus A/H5N1. Actuellement, la transmission inter-humaine du virus A/H5N1 reste limitée, à la suite de contacts intimes et répétés avec des animaux et des sujets infectés. La gravité de l'infection est liée aux caractéristiques du virus et aux interactions entre le virus et l'organisme qu'il infecte. Le virus grippal s'attache à la cellule hôte grâce à son hémagglutinine. Sa stabilité dans l'environnement augmente avec le temps. Le génotype « Z » auquel appartient le virus actuel est très virulent, sans que l'on sache s'il va se produire une évolution comparable à celle du virus A/H1N1 de la grippe espagnole. L'OIE possède un réseau vétérinaire multi-régional qui surveille l'épizootie de façon très précise. Elle analyse tous les nouveaux cas déclarés, les foyers existants ou nouveaux, en proposant une aide pour leur éradication (abattage massif) [11]. Une surveillance des souches virales, en particulier du génotype « Z » est assurée. Parallèlement, l'OMS possède un réseau de surveillance de tous les cas humains déclarés. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en France fait la synthèse des données animales et humaines et surveille l'évolution des souches virales [12]. Nous possédons désormais, en temps réel, des informations qui ont permis la mise en place de mesures préventives, et les modalités de la prise en charge en cas de suspicion d'infection humaine annonçant une pandémie [13] en France et en Europe. L'ouvrage : « *Pandémie la grande menace. Grippe aviaire, 500 000 morts en France ?* » a contribué à la prise de conscience du risque pandémique par les autorités sanitaires qui, dès à présent, ont établi des scénarios pratiques de reconnaissance de la pandémie et des mesures qui en découleront pour la population.

### Le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)

La rapidité et l'efficacité des mesures prises pour enrayer l'extension du SRAS constituent un modèle de prise en charge et de contrôle à l'échelon mondial

d'une maladie virale émergente sévère. Les coronavirus, dont fait partie le virus du SRAS, sont des virus enveloppés à ARN simple brin. On connaît 3 groupes dont deux infectent des mammifères et le troisième exclusivement des oiseaux. Le coronavirus associé au SRAS (SRAS-Cor) [14] serait le premier virus à provoquer une maladie grave chez l'homme. Le génome a été séquencé en 2003. Le virus a une grande capacité de mutation. Il pourrait être issu d'un coronavirus humain jusqu'ici non pathogène, ou d'un virus animal ayant franchi la barrière d'espèce [15]. Le SRAS est une nouvelle maladie infectieuse apparue en 2002 dans la province de Guangdong en Chine, puis à Hong Kong. La diffusion est restée limitée à des groupes familiaux, à des hôtels et hôpitaux, suggérant une faible contagiosité du virus. Il convient de souligner la rapidité de la diffusion de la maladie jusqu'au Canada par les voyages aériens, mais aussi l'efficacité des mesures préventives prises par les autorités sanitaires à l'échelon mondial, alors que parallèlement l'agent causal était identifié en quelques mois et le réservoir de virus suspecté. L'isolement du virus chez la civette en Chine, ne permet pas de bien comprendre le passage à l'homme. La civette est un animal sauvage capturé par l'homme, mais peut-être lui-même infecté par d'autres animaux sauvages. En tout cas, la contamination humaine à partir de l'animal n'a pas été démontrée. La symptomatologie ressemble à celle d'une pneumopathie atypique associée à une lymphopénie initiale et surtout persistante, une thrombopénie, moins fréquente, l'élévation de diverses enzymes (LDH, transaminases, CPK). Les signes d'imagerie médiastinale sont importants et souvent décalés, avec possibilité à la troisième semaine de survenue d'une détresse respiratoire qui fait la gravité de la maladie chez les personnes de plus de 65 ans [16].

En 2006, il importe de souligner que l'épidémie semble contrôlée grâce aux mesures prises par l'OMS et aucun nouveau cas n'a été déclaré depuis 2004. Cependant, une nouvelle épidémie est toujours possible et les mesures de surveillance doivent rester en alerte, d'autant que le traitement, même des formes sévères, n'est que symptomatique [17].

### L'épidémie de chikungunya

L'épidémie de chikungunya à la Réunion a surpris par son caractère massif et prolongé. Elle a aussi surpris par la survenue de formes graves et prolongées de type encéphalite ou hépatite chez les personnes âgées et d'infections du nourrisson par transmission foeto-maternelle [18]. La Réunion est un pays de climat tropical ou subtropical à infrastructure développée : l'émergence subite d'une maladie à transmission vectorielle n'est pas en soi surprenante, mais elle survient pour la première fois dans cette partie du monde, le sud-ouest de l'Océan Indien.

Cet arbovirus de type alpha, isolé en 1953 et transmis par le moustique *Aedes albopictus*, a été, jusqu'à l'épidémie de la Réunion, un peu oublié et les inconnues épidémiologiques, cliniques et immunologiques ont été brusquement mises en lumière [19]. Surtout, il apparaît que la difficulté la plus importante reste le contrôle effectif des vecteurs même dans un pays développé. Enfin, il peut être utile de reprendre les recherches vaccinales puisque aucun traitement antiviral n'est efficace à ce jour. À la fin du mois d'avril 2006, on comptait plus de 244 000 cas, dont 205 décès directs ou indirects. L'épidémie est apparue d'abord dans La Grande Comore et les premiers cas ont été rapportés à la Réunion en mars 2005. Le chikungunya (CHK) est un virus à ARN linéaire, mono caténaire, possédant une enveloppe. Le groupe des alphavirus comprend 28 virus dont 6 provoquent des atteintes articulaires chez l'homme (dont le CHK). Les vecteurs appartiennent principalement au genre *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* dans l'Océan Indien et l'Asie ou *Aedes africanus* en Afrique. *Aedes albopictus* est d'une grande adaptabilité en milieu urbain. Ses œufs sont très résistants, il peut se maintenir dans la nature durant toute la saison sèche et les larves éclosent à la saison des pluies suivante. Il supporte des températures assez basses, pouvant être aussi un vecteur de la dengue. La durée de vie de l'insecte adulte est de 4 à 8 semaines avec un rayon de vol de 400 à 600 mètres. La piqûre est indolore, en début et fin de journée. Les adultes pondent leurs œufs dans les réservoirs d'eau douce et calme, en fait dans des gîtes artificiels de tous genres. Cela explique les grandes difficultés à supprimer la présence d'*Aedes albopictus* sur le littoral

comme à l'intérieur, en ville comme à la campagne [20]. En dehors de l'homme, le réservoir, hors période d'épidémie, est constitué par des singes, rongeurs, oiseaux, avec possibles épizooties, c'est dire la difficulté d'éradiquer la maladie [21].

Si l'infection peut passer totalement inaperçue, elle peut aussi garder un caractère sporadique ou encore devenir épidémique, symptomatique et urbaine, comme à la Réunion [22]. Il y a eu des épidémies massives et soudaines en Inde, avec une extension au fur et à mesure de l'immunisation de la population. Bien d'autres pays d'Asie ont été touchés durant le 20<sup>e</sup> siècle, sans que le développement sanitaire ne puisse mettre les populations à l'abri de ces maladies vectorielles. Au contraire, les modifications de l'écosystème et l'urbanisation pourraient être des facteurs favorisants... La prévention se limite à la protection individuelle et la lutte antivectorielle, lutte permanente, coûteuse, parfois mal acceptée de la population dont la collaboration est pourtant nécessaire. Le retentissement économique et social (chômage, absentéisme) reste une préoccupation des autorités sanitaires mais aussi politiques [23].

## La dengue

L'agent de la dengue est un arbovirus *flavivirus*, présent de façon endémo-épidémique dans les Antilles, la Polynésie et la Nouvelle Calédonie [24]. Il existe quatre sérotypes distincts, sans immunité croisée. La forme sévère (dengue hémorragique ou syndrome de choc) survient davantage au terme d'infections par plusieurs sérotypes [25]. La transmission se fait d'homme à homme par des moustiques du genre *aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*) qui piquent au début et en fin de journée, comme nous l'avons évoqué avec le chikungunya. Depuis plusieurs décades, les épidémies de dengue sont impressionnantes par le taux d'attaque (40 à 50 % de la population), la fréquence de l'atteinte des enfants non immunisés, l'extension de la répartition géographique, et la rapidité de la progression.

La fièvre, associée à des céphalées, courbatures, asthénie, annonce la maladie qui peut durer plusieurs semaines après la piqûre d'insecte. Il n'existe ni

traitement préventif, ni traitement spécifique, ni vaccin. Il faut éviter aspirine et anti-inflammatoires qui, par leur pouvoir antiagrégant, favorisent la survenue d'une dengue hémorragique ou dengue avec syndrome de choc. En Guyane, en Guadeloupe, nous sommes actuellement en phase inter-épidémique (en dehors de St Barthélemy et Saint Martin où l'épidémie persiste). On rappelle qu'en 2005, une épidémie est survenue en Guyane, se poursuivant au printemps 2006. Environ 16 000 personnes ont été atteintes avec 4 décès dont 3 enfants en bas âge. En Martinique, une alerte épidémique a été déclarée fin octobre 2006. Durant l'été, 192 nouveaux cas ont été confirmés, sans aucun décès et avec deux sérotypes circulants [26]. Un renforcement de la démoustication, une mobilisation des professionnels de santé et une communication aux organisations internationales ont été effectués. Le risque de contamination peut être réduit par la protection individuelle contre les moustiques : moustiquaires (bien que l'*aedes* ne pique pas la nuit) port de vêtements longs, utilisation d'insecticides et de répulsifs, mais aussi élimination de tous les lieux de reproduction des moustiques...

## Actualités en infectiologie bactérienne

Il ne s'agit plus véritablement de maladies émergentes, mais nombre d'infections bactériennes posent aussi des problèmes d'urgence, de prise en charge précoce, de suivi épidémiologique et de mesures administratives multiples. Signalons aussi qu'il s'agit dans bien des cas d'une prise en charge initiale par le médecin Interniste qui reçoit le malade en premier. Le sujet est si vaste qu'il peut paraître présomptueux d'ébaucher seulement un « point d'actualité ». Il s'agit ici de mettre en exergue quelques faits récents. De façon arbitraire, nous évoquons brièvement des sujets préoccupants en pleine évolution.

### ÉTATS INFECTIEUX GRAVES

En matière de traitement des états infectieux graves, au moyen des antibiotiques à notre disposition, la mise en route rapide d'une antibiothérapie adaptée au germe responsable est la meilleure façon

de guérir le patient. Hélas ! Un tel schéma n'est pas fréquent, notamment en réanimation, où la mortalité des états septiques graves est de l'ordre de 30 %, parce que l'on ne possède pas la bactérie ou parce qu'elle est résistante d'emblée aux antibiotiques proposés [27] et que divers facteurs de risque sont associés au phénomène infectieux. C'est donc le plus souvent une antibiothérapie empirique qui est débutée, c'est à dire dans l'heure qui suit le déclenchement du sepsis grave. Cette antibiothérapie empirique doit tenir compte de la clinique, de la présence (ou de la suspicion) d'une infection communautaire ou nosocomiale, des effets secondaires des médicaments avec l'espoir d'assurer au plus vite la bactéricidie. L'utilisation d'emblée d'une association permettra de prévenir la survenue d'une résistance, mais sans certitude dans ce domaine, sauf peut-être chez les neutropéniques traités par deux antibiotiques de principe [28]. Les modalités de délivrance per os, ou par voie veineuse, en bolus ou en continu, sont l'objet de discussions, ainsi que les séquences d'administration de plusieurs antibiotiques et enfin la durée du traitement [29]. Rappeler ces mesures empiriques de prescriptions des antibiotiques (traitements « probabilistes »), c'est souligner combien chaque situation de réanimation est complexe et combien est important le dialogue entre cliniciens et microbiologistes [30].

### INFECTIONS NOSOCOMIALES

Les infections nosocomiales constituent toujours un problème de santé publique dans les hôpitaux et la vigilance reste de mise. Qu'il s'agisse de staphylocoques résistants à la méticilline, de *Pseudomonas aeruginosa*, d'entérocoques résistants ou d'autres bactéries difficiles à éradiquer, leur diminution puis leur contrôle passe par l'amélioration des pratiques professionnelles [31] du personnel chirurgical, médical et paramédical. Le développement de protocoles et référentiels thérapeutiques, tenant compte de l'écologie bactérienne locale, est une réalité et un progrès dans beaucoup de centres hospitaliers [32]. Le programme national de lutte contre les infections nosocomiales (LIN) vise à améliorer la qualité de la prise en charge du patient infecté. Des protocoles d'antibiothérapie de première intention et d'antibio-prophylaxie chirurgicale,

sont en place depuis 2004 [33]. Les comités du médicament et les CLIN collaborent étroitement. Des études rétrospectives, mais surtout de plus en plus prospectives, sont réalisées au niveau d'établissements de santé, de régions, mais aussi au niveau national [34].

#### POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE

Le polymorphisme génétique trouve ici sa place. L'inégalité face au risque infectieux est une notion ancienne mais restée longtemps imprécise [35]. Quelques notions sont bien connues : ainsi, le risque d'atteinte par la même maladie est plus élevé chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes. Une plus grande susceptibilité au choc septique serait liée à une mutation ponctuelle (avec blocage de la réponse aux lipoprotéines bactériennes). Des polymorphismes génétiques ont été découverts chez des nourrissons de moins de deux ans avec risque accru de méningites, de bronchiolites sévères à virus respiratoire syncytial. Ou encore, un polymorphisme du gène du récepteur TLR5 peut induire une légionellose sévère [36, 37]. Les anomalies génétiques concernent les gènes de protéines impliquées dans la reconnaissance de l'agent infectieux, ou bien les gènes en relation avec le processus inflammatoire ou la coagulation. La réponse immunitaire innée est essentiellement orchestrée par les monocytes, macrophages et cellules dendritiques. Les cellules peuvent reconnaître les agents bactériens viraux et fongiques, à l'aide de nombreux récepteurs (toll-like receptors, TLRs). Des études sont en cours pour étudier les associations entre les variants fonctionnels de ces récepteurs et la survenue d'infections « spécifiques » [38]. Il est singulier de remarquer que le polymorphisme génétique peut être un facteur protecteur, face à des agents pathogènes. L'exemple des patients drépanocytaires hétérozygotes résistants au *Plasmodium falciparum* est bien connu. Certains patients atteints de SIDA ont une survie plus longue sans traitement anti-rétroviral. La destruction lymphocytaire est moins importante et le passage au SIDA décalé. La relation « hôte-pathogène » peut aussi se trouver modifiée du fait des variations de l'agent pathogène lui-même. On peut imaginer des traitements ciblés sur l'anomalie génétique elle-même, de

façon à réduire ou annuler le risque infectieux [39].

#### Perspectives d'avenir et conclusion

L'observation par le médecin de Médecine Interne des phénomènes infectieux récents, dont certains au niveau planétaire, permet de développer une réflexion prospective dans la notion d'alerte épidémique.

#### L'ALERTE ÉPIDÉMIQUE

Le SRAS à la fin 2002, la grippe aviaire de type A/H5N1 en 2004 ont débuté en Asie. Le rôle de la communication et des transports a été majeur, posant la question du rôle des médecins experts [40]. Ces médecins, malgré l'absence de certitude et le caractère évolutif des connaissances, doivent transmettre des données précises, compréhensibles par tous. La contagiosité impose des mesures d'isolement, de même que l'abattage massif des volailles potentiellement atteintes, ce qui pose des problèmes économiques redoutables. C'est la concertation entre l'OIE et l'OMS qui permet de diffuser des ordres justes et finalement acceptés par les Etats et les populations.

#### COLLÉGIALITÉ

Une démarche collégiale entre Médecins Internistes, Médecins Infectiologues et Experts (Microbiologistes, Hygiénistes etc.), permet de faire reconnaître la crédibilité et la faisabilité des messages. On mesure alors l'importance d'une communication très rapide, en particulier par internet, mais aussi le danger, dans certains cas, à faire de la rétention d'informations (par crainte de préjudices économiques ou politiques), ce qui est inacceptable. Les médecins experts, même communiquant de façon officielle et collégiale, n'ont pas la responsabilité du déclenchement des procédures nationales et internationales de prévention, de prophylaxie et de traitement. Le rôle des médias est si important et incontournable qu'il rend nécessaire une concertation entre journalistes, acteurs de communication par excellence et médecins « découvreurs » de l'épidémie et thérapeutes [41]. L'exemple du SRAS, maladie jusqu'alors inconnue, est un bel

exemple d'une alerte mondiale ayant permis de limiter, puis de contrôler l'extension d'un virus jusque là inconnu.

#### GRIPPE AVIAIRE

Concernant la grippe aviaire, pour laquelle on ne peut à ce jour parler de contrôle de l'épidémie, à la suite de l'analyse de Jean-Philippe Derenne et François Bricaire [13], le gouvernement a élaboré un plan de lutte « anti pandémie » et Emmanuel Hirsch a créé la revue « Pandémiques » de façon à susciter un débat concernant la démocratisation des choix de santé publique [42].

#### Conclusion

En conclusion, au terme de cette revue d'actualités infectiologiques, décrites avec le regard de l'Interniste, il nous reste à citer Charles Nicolle : « *les maladies infectieuses, leçon de solidarité entre les hommes : la connaissance des maladies infectieuses enseigne aux hommes qu'ils sont frères et solidaires... parce que le même danger nous menace* » (extrait de « Destin des Maladies Infectieuses », par Charles Nicolle, Editions Lafayette, Leçons au Collège de France, 1932-33)

#### Références

- 1 DELFRAISSY JF. Prise en charge des personnes infectées par le virus du SIDA 2004. Ed Médecine Sciences Flammarion.
- 2 Haute autorité de lutte contre les discriminations et pour l'égalité [www.haldefr.fr](http://www.haldefr.fr)
- 3 Sida Info service. [www.sida-info-service.org](http://www.sida-info-service.org)
- 4 DAAR ES, RICHMAN DD. Confronting the emergence of drug resistant HIV type 1: impact of antiretroviral on individual and population resistance. *AIDS Res Hum Retroviruse* 2005 ; 21 : 343-57.
- 5 LE MOINGV, LEWDEN C, CHENE G *et al.* Résultats de la cohorte APROCO-COPILOTE (ANRS CO8) : contribution à l'évolution de la prise en charge des patients infectés par le VIH. *Méd Mal Infect* 2006 ; 36 : 578-580.
- 6 VILLES V, LE MOING V, LEWDEN C *et al.* Initial adherence and other psychosocial factors among predictors of clinical progression in HIV infection patients a PI containing regimen 13<sup>th</sup> Conference on retrovirus and opportunistic infectious. Denver. United States 2006 ; poster 5.
- 7 TRT-5. Groupe de travail inter-associatif sur les traitements et recherches thérapeutiques contre le SIDA [www.survivreausida.net](http://www.survivreausida.net).
- 8 Organisation Mondiale de la Santé Animale OIE [http://www.oie.int/fr/fr\\_index.htm](http://www.oie.int/fr/fr_index.htm)

9. Organisation Mondiale de la Santé OMS. Centers for disease control and prevention <http://www.cdc.gov/index.htm>
10. BUTLER D. "Refusal to share" leaves agency struggling monitor bird flu. *Nature* 2005; **435** : 131.
11. FAO [http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/fr/health/diseases-cards/special\\_avian.html](http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/fr/health/diseases-cards/special_avian.html)
12. Institut de Veille Sanitaire [http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe\\_aviaire/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/grippe_aviaire/default.htm)
13. DERENNE JP, BRICAIRE F. Pandémie. La grande menace. Grippe aviaire. 500 000 morts en France ? 2005 Ed fayard.
14. HO HT, CHANG MS, WEI TY *et al.* Colonisation of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus among health-care workers screened by naso pharyngeal swab. *Chest* 2006 ; **19** : 95-101.
15. GOFFARD A, LAZREK M, SCHANEN C *et al.* Virus respiratoires émergents. Virus du SRAS et virus influenza A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) hautement pathogène. *Ann Biol Clin* 2006 ; **64**(3) : 195-208.
16. WEBSTER RG, PEIRIS M, CHEN H *et al.* H5N1 out breaks and enzootic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006 ; **12** : 3-8.
17. YAZDANPANAH Y, GUERY B. Les antirétroviraux ont-ils une place dans le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère ? *Presse Med* 2006 ; **35** : 105-7.
18. GRAS G *et al.* Meningo-encéphalites dues au virus Chikungunya : à propos d'un cas à la Réunion. *Bull Soc Patho Exot* 2006 ; **99** : 73-4.
19. CHASTEL CL. Information présentée le 21 février 2006 à l'Académie de Médecine. Le virus Chikungunya : son extension récente dans le sud de l'Océan Indien et à la Réunion. 2005-2006.
20. PIALOUX G, GAUZERE BA, STROBEL M. Infection a virus Chikungunya : revue générale par temps d'épidémie. *Méd Mal Infect* 2006 ; **36** : 253-263.
21. B.E.H. Infection par le virus Chikungunya à la Réunion BEH hors série. 2006.
22. Institut de Veille Sanitaire. Cellule interrégionale d'épidémiologie. La Réunion-Mayotte. Epidémie de Chikungunya à la Réunion. Document Internet 16 mars 2006.
23. CATTEAU C, SISSOKO D, GAUZERE BA *et al.* Situation et enjeux sanitaires à la Réunion. *Med Trop* 2005 ; **65** : 515-24.
24. Institut de Veille Sanitaire <http://www.invs.sante.fr> Dengue : point sur les connaissances. Juillet 2006.
25. GUBLER DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice (2<sup>nd</sup> ed) Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2006.
26. Institut de Veille Sanitaire. [http://www.invs.sante.fr/display/?doc-presse/2006/le\\_point\\_sur/dengue\\_031106/index.html](http://www.invs.sante.fr/display/?doc-presse/2006/le_point_sur/dengue_031106/index.html)
27. CARLET J, TABAH A. Antibiothérapie des états infectieux graves. *Méd Mal Infect* 2006 ; **36** : 299-303.
28. PAUL M, LEIBOVICI L. Systematic reviews and meta-analysis of febrile neutropenia. *Mayo Clinic Proc* 2005 ; **80** : 1122-5.
29. KASIAKOU SK, SERMAIDES GJ, MICHALOPOULOS A *et al.* Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5** : 581-9.
30. RANEPHOL R. Importance of adequate initial antimicrobial therapy. *Chemotherapy* 2005 ; **51** : 171-6.
31. PAUL M, LEIBOVICI L. Combinaison antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5** : 192-3.
32. SALOMON V, GARNIER P, TRAN B *et al.* Bon usage des antibiotiques. Protocoles et antibiotiques. Où en sont les établissements de santé en 2004 ? *Méd Mal Infect* 2006 ; **36** : S104.
33. CHALFINE A, KITZIS MD, MISSET B *et al.* BMR et infections nosocomiales, impact d'un programme de contrôle de la transmission de staphylococcus aureus résistant à la penicilline (SARM) sur le taux de bacteriemies nosocomiales. *Méd mal infect* 2006 ; **36** : S105.
34. PATRY I, BECKER M, HENON T *et al.* Approche multidisciplinaire et consensuelle sur le bon usage des Fluoroquinolones en service de gériatrie au CHU de Besançon. *Méd Mal Infect* 2006 ; **36** : S103.
35. JORAM N, LOPEZ E, TEXEREAU J *et al.* Polymorphismes génétiques et infections. *Méd mal infect* 2006 ; **36** : 314-321.
36. HAWN TR, VERBON A, JANER M *et al.* Toll-Like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to legionnaire's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; **102** : 2487-9.
37. SCHRODER NW, SCHUMANN BR. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Lancet infect Dis* 2005 ; **5** : 156-64.
38. ZHANG H, ZHOU G, ZHI L *et al.* Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Inf Dis* 2005 ; **192** : 1355-61.
39. BEUTLER B. The Toll- Like receptors : analysis by forward genetic methods. *Immunogenetics* 2005 ; **57** : 385-92.
40. CHOUTET P, LEMOINE M, BIRMELE B *et al.* Rôle du médecin expert dans la communication en situation d'alerte épidémique : enjeux éthiques. *Méd Mal Infect* 2006 ; **36** : 399-400.
41. HIRSCH E. Il faut faire des citoyens des acteurs face à la menace de grippe aviaire. *Les Echos* mercredi 15 novembre 2006.
42. HIRSCH E. Revue « Pandémiques » [www.espace-ethique.org/fr/grippe.php](http://www.espace-ethique.org/fr/grippe.php).