



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.



Revue générale

## Émergences et barrières d'espèces

## Emergence and species barriers

A. Vabret

*Laboratoire de virologie, CHU de Caen, avenue Georges-Clémenceau, 14033 Caen cedex, France*

Reçu et accepté le 15 juillet 2004

Disponible sur internet le 18 octobre 2004

### Résumé

Les infections virales émergentes sont définies ici comme celles dont l'incidence a augmenté les 20 dernières années. Ces infections concernent l'homme, mais aussi les virus animaux, touchant les animaux domestiques ou sauvages. Pour l'homme, les émergences virales sont d'origine zoonotique, et sont souvent le fait d'un franchissement de barrière d'espèces. Ce passage interspèces est favorisé par de nombreuses circonstances : variations environnementales, climatiques, bioterrorisme, potentiel évolutif du virus... La recherche du réservoir animal est capitale pour la prévention des réémergences, et pour l'éradication potentielle de la maladie. La réussite émergentielle de certains virus a eu des conséquences graves en santé publique humaine : pandémies grippales, pandémie de sida, fièvres hémorragiques, et plus récemment syndrome de détresse respiratoire aigu (SRAS).

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

Emergent viral infections are defined as those the incidence of which has increased over the last 20 years. These infections concern human but also animal viruses affecting wild or tame animals. In human, emergent viruses are of zoonotic origin and often due to crossing of species barrier. This inter-species crossing is promoted by various circumstances: environmental and climatic variations, bioterrorism, evolutive potential of the virus, etc. Screening for the animal reservoir is extremely important to prevent re-emergence and to eradicate the disease. The emergent success of some viruses has had serious consequences on human public health: flu pandemics, AIDS pandemic, hemorrhagic fever, and more recently SARS.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Infections virales émergentes ; Zoonoses

*Keywords*: Emerging viral infections; Zoonoses

### 1. Introduction

Tout d'abord, la définition de l'émergence doit être précisée, elle n'est en effet pas univoque, et varie d'un auteur à l'autre. Elle peut concerner uniquement l'apparition de pathologies dues à un agent nouveau ou nouvellement identifié, elle peut aussi prendre en compte un ensemble plus large de maladies. Nous désignons ici comme maladies infectieuses émergentes celles dont l'incidence a augmenté les 20 derniè-

res années. Cette augmentation peut être le fait de plusieurs facteurs, l'introduction d'un nouvel agent chez l'homme, la reconnaissance et l'identification d'une pathologie préexistante, la réapparition (réémergence) d'une pathologie connue mais dont l'incidence avait diminué, l'extension d'une pathologie connue à une zone géographique nouvelle. Si l'on considère les 30 dernières années, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a rapporté plus de 50 agents nouveaux responsables de maladies infectieuses chez l'homme [1]. Dans le domaine virologique, les plus connus sont le virus de l'immunodéficience humaine (HIV), le virus de l'hépatite C

Adresse e-mail : [vabret-a@chu-caen.fr](mailto:vabret-a@chu-caen.fr) (A. Vabret).

(HCV), l'herpès virus 8 (HHV-8)... Les épidémies et les pandémies sont depuis toujours associées à l'histoire de l'humanité, les épisodes les plus connus sont la grande épidémie de peste noire au XIV<sup>e</sup> siècle, dont les effets furent comparés à ceux d'un conflit nucléaire, la pandémie de grippe espagnole au début du XX<sup>e</sup> siècle, responsable de plus de 20 millions de morts, et plus récemment, la pandémie liée au HIV-1, qui touche environ 42 millions de sujets dans le monde [2]. Les maladies infectieuses émergentes constituent une véritable menace pour la santé publique et nécessitent le développement rapide de moyens de lutte très importants. L'épidémie toute récente du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2003, et les alertes liées à l'émergence possible d'un nouveau virus grippal d'origine aviaire transmissible d'homme à homme montrent bien l'actualité de cette menace ; sans compter le bioterrorisme, autre voie possible d'introduction d'agents infectieux à grande échelle. À l'encontre de cette menace permanente, il est important de souligner quelques grandes victoires de la médecine moderne sur les maladies infectieuses : la découverte des antibiotiques et des antiviraux, le développement de vaccins, la mise en place dans certaines régions du monde du contrôle des arthropodes vecteurs, l'éradication de la variole, et celle, en cours, de la poliomyélite. Mais cet équilibre des forces est précaire, le nombre des agents infectieux résistants aux traitements augmente, certains réservoirs animaux ne sont pas encore identifiés, et surtout, il existe une méconnaissance des effets produits par le développement de ce qu'on pourrait appeler « la vie moderne » : accroissement de la population humaine qui devient de plus en plus mobile, urbanisation, préparation massive des aliments et distribution internationale, variations écologiques, changements climatiques [3]... De nombreuses maladies infectieuses émergentes viennent du monde animal, et font intervenir le passage d'un agent infectieux animal à l'homme. Il existe dans le monde microbien une règle de spécificité d'espèces, qui veut qu'une espèce microbienne donnée se développe chez un hôte spécifique. Ainsi, en virologie, les virus humains n'infectent généralement que l'homme. Cependant, au cours de l'évolution des différentes espèces vivantes, le franchissement de barrière d'espèce semble être une des solutions, offrant ainsi à l'agent une possibilité d'élargir son spectre d'hôtes capables d'assurer sa survie. La capacité pour un agent infectieux de passer d'une espèce à l'autre est multifactorielle, un des déterminants majeurs est la faculté de cet agent à s'adapter à un nouvel environnement via par exemple une importante variabilité génétique, comme il existe chez les virus dont le génome est une molécule d'ARN et qui possèdent une distribution en quasi-espèces [4,5]. La reconnaissance d'une maladie nouvelle n'est pas chose facile, d'autant plus que la symptomatologie est peu bruyante et peu typique. Une fois reconnue, les premières questions posées sont toujours un peu les mêmes : identification de l'agent : est-il nouveau, s'agit-il d'un variant d'un virus connu, quelle est sa capacité d'évolution ? Le développement des techniques de biologie moléculaire et l'accessibilité à des banques de données inter-

nationales contribuent largement à la découverte de plus en plus rapide des agents, ainsi, pour le SRAS, le virus responsable, un coronavirus appelé SARS-CoV, a-t-il été identifié à peine un mois après l'alerte mondiale [6,7]. Les routes de transmission interhumaine (voie aérosol, voie parentérale, voie sexuelle) sont ensuite importantes à connaître, ainsi que le rôle amplificateur potentiel des centres de soins, afin de définir une éventuelle population à haut risque. L'origine de la maladie nouvelle (réservoir animal par exemple) est indispensable à déterminer si l'on veut éradiquer la maladie.

Nous allons passer en revue quelques exemples de maladies virales émergentes en les regroupant arbitrairement selon le mécanisme général présumé ayant conduit un virus animal à infecter l'homme. De façon évidente, l'introduction d'un nouvel agent infectieux est le plus souvent le résultat d'un ensemble de circonstances offrant à un virus une opportunité à un moment donné de franchir la barrière d'espèce. Ce découpage en chapitres est donc artificiel et permet seulement de structurer l'exposé.

## 2. Non-respect du « chacun chez soi »

L'empiètement d'écosystèmes différents n'est pas sans conséquence. On connaît depuis longtemps certains effets de l'acquisition par l'homme de territoires sauvages. Ainsi, la déforestation liée à la construction du canal de Panama au début du XX<sup>e</sup> siècle a-t-elle été à l'origine d'une importante épidémie de fièvre jaune, mettant en contact l'écosystème de la canopée et celui de la savane [8]. Les forêts tropicales constituent un territoire très biodiversifié puisqu'on estime qu'elles représentent environ 50 % de la biodiversité totale parmi les écosystèmes terrestres [9]. Toute pénétration ou invasion de ces systèmes par l'homme comporte un risque d'émergence de maladies nouvelles. Ainsi, le virus Ebola, de la famille des Filoviridae, réapparaît plus ou moins régulièrement sous forme d'épidémies dont l'origine n'est pas encore déterminée. Ce virus est apparu en 1976 et a été responsable de deux épidémies distinctes, une au Zaïre, l'autre au Soudan [10,11]. Depuis, cette fièvre hémorragique a réémergé plusieurs fois en Afrique Centrale (Soudan 1979, Côte d'Ivoire 1994, Gabon 1994–1996, et 2001...). Les taux très élevés de mortalité liée à ces fièvres hémorragiques (environ 80 %) créent une grande peur dans le public, d'autant plus qu'elle nourrit l'imagination des auteurs. Ainsi, en 1994, Richard Preston, enseignant et chercheur à l'université de Princeton, publiait un livre intitulé « *The hot zone, the most terrifying true story you will ever read* » (Random House 1994), un livre à gros succès, qui parut en français sous le titre de « Virus » et fut le thème d'un film catastrophe. Ce thriller scientifique a pour héros un virus effrayant et alors nouveau : le virus Ebola [12]. Un des grands mystères entourant cette famille de virus est la méconnaissance du réservoir animal, et cela, en dépit, des très nombreuses recherches [13]. L'épidémie de Reston aux États-Unis en 1989–1990, correspondant à une infection par un filovirus (souche

Ebola/Reston) de singes captifs, placés en quarantaine, et importés des Philippines a fait poser la question de savoir si les singes n'étaient pas le réservoir naturel de ces virus [14]. Les taux de mortalité chez les singes étant aussi très élevés, cette hypothèse peut être écartée, le virus ne tuant pas son hôte réservoir par définition. À défaut de conclusions, il est convenu que le virus Ebola est maintenu chez une ou plusieurs espèces animales non identifiées vivant dans la forêt tropicale et rarement au contact de l'homme. Des études plus récentes montrent que certaines chauve-souris frugivores et insectivores supportent la multiplication du virus Ebola, et présentent de fortes charges virales circulantes sans aucun signe de maladie. Elles constituent donc un suspect idéal pour la transmission à l'homme et aux primates non humains du virus Ebola [15]. Les filovirus sont des virus enveloppés dont le génome est une molécule d'ARN de polarité négative. Ils sont divisés en deux espèces, Marburg et Ebola-like. Marburg est le nom de la ville allemande où ce virus a été identifié lors d'une épidémie en 1967, Ebola est le nom d'une rivière au Zaïre. Actuellement, quatre espèces de virus Ebola-like ont été décrites. Bien qu'étant des virus à ARN, les filovirus isolés chez l'homme et les singes ont une faible variabilité génétique, les études moléculaires réalisées lors des épidémies de Kikwit (Congo) et du Gabon ne sont pas en faveur d'une adaptation du virus lui permettant de se transmettre facilement d'homme à homme. Ainsi, les filovirus restent-ils génétiquement stables dans leurs réservoirs et ne sont transmis à l'homme que lors de contacts accidentels. Les transmissions secondaires sont liées à des contacts étroits avec les sujets malades, et sont surtout le fait des soins qui leur sont apportés. Les hôpitaux représentent ainsi un système d'amplification efficace, et l'épidémie est en général stoppée par l'application de mesures d'hygiène strictes. La transmission par aérosol des filovirus n'a été observée qu'expérimentalement ou dans des conditions particulières de singes en captivité [16]. Si le monde sauvage présente des dangers, l'inverse, bien que moins connu du monde médical, est aussi vrai. Les animaux sauvages peuvent aussi être la cible d'agents infectieux venant de l'homme ou d'animaux domestiques. Ainsi les grands singes peuvent être infectés par des virus humains (influenza, poliovirus, virus des oreillons...) [17]. Une épidémie d'infections dues à un morbillivirus canin a été décrite en 1994 chez des lions dans le parc national de Serengeti, en Tanzanie. La très forte densité de la population canine domestique aux abords du parc suggère un passage interspèces, avec un taux de mortalité pour les lions infectés de l'ordre de 30 %. Le *Canine Distemper Virus* (CDV) est un virus appartenant à la famille des Paramyxoviridae et au genre Morbillivirus (virus de la rougeole chez l'homme). Son passage chez les espèces félines sauvages a été responsable de plusieurs autres épidémies chez des lions et des tigres en captivité, notamment en Californie et en Suisse [18,19]. Enfin, dans les années 1980, une épidémie a tué 60 % des panthères en captivité dans le Winston Safari Park. L'agent responsable était un coronavirus du chat, le scénario le plus plausible pour ce passage interspèce du chat

domestique à la panthère est le séjour de deux de ces dernières dans une clinique vétérinaire largement fréquentée par les chats domestiques. Les coronavirus constituent un large groupe de virus infectant de nombreux mammifères, dont l'homme, et les oiseaux. Il s'agit de virus à ARN, possédant un important potentiel évolutif (virus à ARN, distribution en quasi-espèces de la population virale, fort taux de recombinaisons). L'infection chez les panthères s'est traduit par une maladie généralisée, dont la gravité est peut-être liée au monomorphisme génétique particulier à cette espèce, notamment pour le complexe majeur d'histocompatibilité [20,21].

### 3. Variabilité génétique virale et potentiel évolutif

Pour infecter un nouvel hôte, les virus doivent « sauter » les barrières d'espèces et tenter de s'adapter au nouvel environnement. Certains virus à ARN (HIV, HCV, coronavirus, virus grippaux ou influenza virus...) possèdent des caractéristiques favorisant cette adaptation : fort taux de mutations, recombinaisons, réassortiments... Plusieurs de ces mécanismes permettant la survie virale sont bien connus. Les virus se multiplient par réplication intracellulaire. Très schématiquement, le cycle de réplication virale comporte plusieurs phases : attachement au récepteur de la cellule cible via une protéine de surface, pénétration dans le cytoplasme (et/ou noyau) de la cellule cible, réplication (copie) du génome, fabrication des différentes protéines virales avec détournement d'une partie du métabolisme cellulaire au profit du virus, assemblage des différents éléments viraux, sortie de la cellule. Les virus à ARN se répliquent en utilisant des enzymes qu'ils apportent avec eux et qui leur sont propres, les ARN polymérase ARN-dépendantes. Ces enzymes ont la particularité d'être très infidèles, c'est-à-dire qu'elles ne possèdent pas d'activité de relecture leur permettant de corriger les multiples erreurs survenant lors de la copie des génomes. Ainsi, à chaque cycle de réplication, un certain nombre de mutations sont introduites dans la population virale qui est finalement constituée de différentes sous-populations. Cette hétérogénéité de la population virale se retrouve au sein d'un même individu, elle peut être quasiment infinie pour certains virus se répliquant à haut niveau et de façon chronique, comme le HIV par exemple. Cette distribution de la population virale est dite en quasi-espèces ; elle doit être conçue comme dynamique, toute pression environnementale s'accompagnant d'une variabilité de la distribution entre les différentes sous-populations. L'avantage de maintenir une telle diversité génétique est évidente. Pour tout nouvel environnement, il y a la possibilité pour le virus d'avoir un variant déjà adapté. C'est celui-là qui aura la capacité répliquative la plus appropriée au nouvel hôte (« fitness »), et qui sera à l'origine du succès de la multiplication. D'autres mécanismes interviennent dans la variabilité génétique, notamment les phénomènes de recombinaisons et de réassortiments. La recombinaison génétique entre deux virus consiste en l'échange de matériel génétique à la faveur d'une co-

infection de la même cellule par deux virus différents et a pour résultat l'émergence d'un virus nouveau, hybride, possédant du matériel génétique des deux virus dits « parentaux ». Ces deux virus peuvent appartenir à la même famille ou non. Le réassortiment procède du même principe, et s'applique aux virus dont le génome est segmenté (échange de segments) comme les virus grippaux (influenza virus) ou les rotavirus. Lors d'un franchissement de barrière d'espèces accidentel, le virus « étranger » peut ainsi se recombiner ou se réassortir avec un virus de l'hôte pour lui permettre d'établir une infection efficace. Deux exemples illustrent bien cette étonnante faculté d'adaptation : les virus grippaux et le HIV.

La pandémie de sida a été identifiée dans les pays développés (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest) au début des années 1980. Elle concerne actuellement toute la planète, et touche environ 42 millions de personnes. Elle est due au virus HIV appartenant à la famille des Rétroviridae. HIV est divisée en deux types, 1 et 2. Le virus HIV-1 est responsable de la pandémie, le virus HIV-2 reste localisé en Afrique. De nombreuses hypothèses sur l'origine de cette pandémie ont été formulées, il est établi que le continent africain est le lieu d'émergence de ce virus, où de multiples passages interspécies se sont produits, des singes vers l'homme, à l'occasion notamment de la consommation alimentaire de viande de singe (chasse, dépeçage) [22,23]. Plusieurs espèces de lentivirus simiens (*simian immunodeficiency viruses* ou SIVs) ont probablement franchi la barrière d'espèce et infecté l'homme. Les six sous-types de HIV-2 sont génétiquement proches des SIVsm, qui sont isolés des singes mangabey (*Cercocebus*) et des macaques. Les HIV-1 sont divisés en trois groupes nommés M, N et O, ils sont génétiquement proches des souches SIVcpz isolées chez les chimpanzés (*Pan troglodytes*). Le groupe M représente la très grande majorité des souches circulantes dans le monde et est divisé en de multiples sous-types, le groupe O a été identifié en 1994 et circule surtout au Cameroun, il n'existe que quelques souches répertoriées de groupe N. [24–27] Ces trois groupes correspondent à trois passages indépendants des singes à l'homme. Il existe de nombreux arguments en faveur de ces passages interspécies : les relations phylogénétiques entre virus humains et simiens, la forte prévalence des infections rétrovirales chez de nombreuses espèces de singes, la coïncidence géographique, et les voies de transmission évidentes. Une surveillance épidémiologique constante est nécessaire pour identifier les nouveaux variants, notamment les virus HIV recombinants, qui circulent dans la population infectée. HIV-1 est donc une cible mouvante, à la fois pour les réactifs de dépistage et pour les molécules antivirales, mais aussi malheureusement pour la mise au point d'un éventuel vaccin.

Les virus grippaux présentent également une grande variabilité génétique et un réservoir animal proche de l'homme. La grippe représente un danger passé, présent et futur. Il est assez remarquable d'observer combien, dans la population générale, cette pathologie est perçue d'une façon banale, alors qu'elle a provoqué des millions de morts au cours du

XX<sup>e</sup> siècle. La grippe n'est pas reconnue comme un archétype de maladies infectieuses catastrophiques, comme le choléra, la peste, la variole, ou le sida. Pourtant, l'épidémie la plus meurtrière du XX<sup>e</sup> siècle est la grippe espagnole qui, de 1918 à 1920, a tué plus de 20 millions de personnes. Curieusement, cette formidable pandémie, sans doute en raison du contexte historique de la première guerre mondiale, n'a pas laissé de souvenir dramatique [12,28]. Les virus Influenza sont des virus dont le génome est une molécule d'ARN segmenté. Ils sont de trois types nommés A, B, et C. Les sous-types sont désignés par les lettres H et N, qui sont les initiales des protéines de surface du virus grippal (H pour hémagglutinine, et N pour neuraminidase), par exemple H1N1, H3N2... L'hémagglutinine porte les épitopes à l'origine de la synthèse des anticorps neutralisants, et joue un rôle majeur dans l'attachement du virus aux cellules respiratoires. La neuraminidase est une protéine de surface qui joue un grand rôle dans la diffusion de l'infection au sein de l'organe cible. Elle constitue la cible des molécules anti-grippales récemment mises sur le marché. Chez l'homme, la grippe est une maladie saisonnière très contagieuse. Les épidémies annuelles sont localisées, les grandes épidémies ou pandémies apparaissent tous les 10 à 15 ans et sont dues au virus Influenza A. Ces alternances d'épidémies et de pandémies sont liées à la continue relation entre les virus de la grippe et l'immunité des populations. Les personnes infectées par un virus Influenza constituent à terme un groupe de virus résistants. Il est donc indispensable pour le virus de varier pour contrecarrer l'immunité acquise. Deux grandes variations sont observées chez les virus grippaux, le glissement antigénique et la cassure. Le glissement antigénique est une modification mineure au niveau des protéines de surface et est à l'origine des épidémies annuelles. Il contraint à une surveillance épidémiologique rigoureuse pour l'adaptation du vaccin anti-grippal annuel. La cassure correspond à un changement plus fondamental, une sorte de lifting interne, et est à l'origine des pandémies. Le réservoir naturel des virus grippaux sont les oiseaux. Si les virus grippaux des mammifères évoluent rapidement, les virus aviaires sont relativement stables. Il existe régulièrement des échanges de matériel génétique entre les virus des différentes espèces. Le porc est l'animal intermédiaire électif pour les réarrangements de gènes entre virus humains et aviaires car ils possèdent les deux types de récepteurs au virus grippal et permet ainsi les coinfections et réassortiments : l'acide sialique type alpha 2-6 (homme), et alpha 2-3 (oiseaux). Au cours du XX<sup>e</sup> siècle, trois pandémies grippales se sont succédées correspondant à l'apparition de nouvelles souches : la grippe espagnole (1918–1920) due au virus Influenza A type H1N1, la grippe asiatique (1957–1958) due au virus de type H2N2, et la grippe de Hong Kong (1968–1969) due au virus H3N2 [29]. Il existe dans de nombreux pays des marchés permanents où l'on peut acheter les animaux vivants, garantie de la fraîcheur des aliments. Certains animaux peuvent ainsi rester plusieurs jours, voire plusieurs semaines, vivants à proximité d'autres espèces. L'introduction quotidienne de nouveaux animaux

au sein de ces marchés offre des conditions optimales pour l'amplification de virus tels que les virus grippaux. En 1997, le virus aviaire H5N1 a été responsable d'une petite épidémie chez l'homme, touchant 18 personnes et en tuant six. Un abattage massif de volaille, et des mesures sanitaires drastiques ont permis d'éviter l'extension de cette grippe. Pour prévenir une réémergence, une nouvelle réglementation des marchés a été mise en place à Hong Kong : élimination des oiseaux aquatiques et des oies, qui sont vendus morts, tests de dépistage H5N1 pour tous les convois de volaille arrivant sur les marchés, élimination des caillies, hôte intermédiaire potentiel, mise en place d'un jour de fermeture mensuel des marchés pour nettoyage. [30,31]. Malgré ces mesures, le virus aviaire H5N1 a réémergé début 2003, dans les différentes populations aviaires et a été transmis à l'homme. Le renforcement des mesures sanitaires au niveau des marchés à Hong Kong a réduit le nombre de sous-types différents de virus grippaux émergeant. Ainsi, depuis 2000, seuls les sous-types H6N1, H9N2, et H5N1 circulent dans les marchés. Cela contraste avec les nombreux sous-types que l'on rencontre sur les marchés de la Chine Continentale, et qui constituent des dangers potentiels (H1N1, H2N9, H3N2, H3N3, H3N6, H4N6) [32]. En mars 2003, à l'autre bout du monde, aux Pays-Bas, un virus aviaire très pathogène H7N7 a émergé et a été transmis à l'homme. Environ 80 personnes travaillant au contact de la volaille ont été infectés et ont présenté une conjonctivite. Une autre inquiétude venait du fait que les porcs, animaux souvent impliqués dans les réassortiments de virus grippaux, présentaient une forte prévalence d'infections à H7N7. La mort d'un vétérinaire infecté par ce virus a fait craindre un risque possible d'extension de la maladie, heureusement les mesures sanitaires prises aux Pays-Bas et dans les pays proches (Belgique et Allemagne) ont permis l'avortement de ce début d'épidémie [33]. Depuis 1997, on note donc une augmentation du nombre de sous-types de virus grippaux pouvant infecter l'homme et les volailles domestiques, faisant craindre aux experts une pandémie imminente [34] (Fig. 1). La solution

serait-elle de fermer les marchés « frais » ? Cela semble impossible, et pourtant il existe d'autres dangers que la volaille, comme nous l'a montré la récente épidémie de SRAS, dont nous reparlerons plus loin.

#### 4. Variations environnementales et évolution technologiques

Le franchissement de barrières d'espèces et la transmission de maladies à l'homme à partir de réservoirs animaux sont soumis aux conditions de vie générales. Ainsi, les variations climatiques sont à l'origine de changements écologiques, eux-mêmes à l'origine de variations dans les densités de populations. Les grandes variations liées à ENSO (*El Niño-Southern oscillations*) en 1982–1983 et 1997–1998 ont eu des effets importants sur l'abondance de certaines populations de rongeurs. En 1993, une épidémie de syndrome respiratoire grave (« *hantavirus pulmonary syndrome* » ou HPS) a surpris la communauté médicale aux États-Unis, l'agent responsable était un nouvel hantavirus appelé Sin Nombre. Les hantavirus sont responsables d'infections persistantes asymptomatiques chez les rongeurs, chaque espèce d'hantavirus se maintenant dans une espèce spécifique de rongeurs. Ainsi le virus Sin nombre, est maintenu chez les rongeurs *Peromyscus maniculatus*. Les virus sont éliminés dans le selles, les urines, et la salive, ils sont transmis à l'homme par aérosol et touche préférentiellement certaines professions, tels que les fermiers et les forestiers [35–37]. Des études rétrospectives sur les années 1978 à 1993, ont montré que ces hantavirus étaient présents chez les rongeurs et avaient déjà franchi la barrière d'espèce en infectant l'homme de nombreuses années avant leur identification [38]. L'évolution technologique a permis de moderniser et de mieux rentabiliser l'agriculture, répondant ainsi aux besoins alimentaires grandissant de la population humaine, en particulier dans les pays en voie de développement. Cette agriculture intensive a fait émerger de nouvelles infections, ainsi le

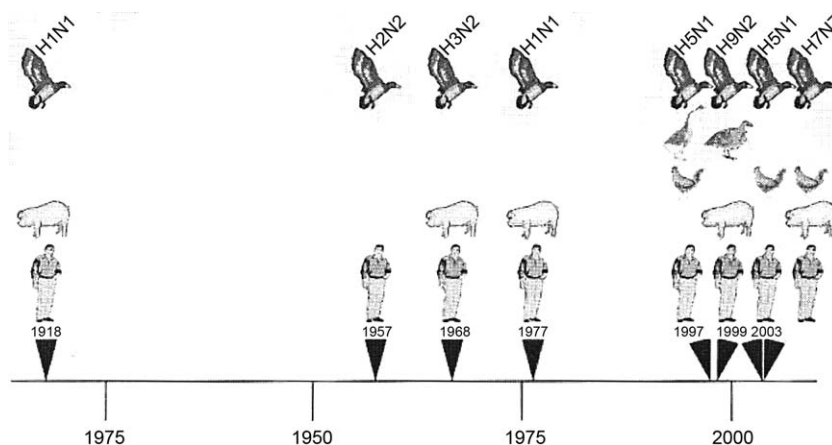


Fig. 1. Introduction des différents virus grippaux chez l'homme au XX<sup>e</sup> siècle. Depuis 1997, on note une augmentation du nombre de sérotypes pouvant infecter l'homme, faisant craindre une pandémie imminente. À noter que la surveillance épidémiologique s'est notablement renforcée au cours de ces dernières années [34].

Fig. 1. Introduction of various flu viruses in humans during the XXth century.

virus Nipah, responsable en 1998 d'une épidémie d'encéphalite virale en Malaisie. Cette épidémie a touché 256 personnes dont 104 sont décédés. Le réservoir de ce virus n'est pas formellement identifié, il est très pathogène pour le porc qui sert d'hôte amplificateur [39]. Ce virus appartient à la famille des *Paramyxoviridae* et est très proche du virus Hendra, identifié en 1994 lors d'une épidémie d'infections respiratoires ayant touché 18 chevaux et deux humains en Australie [40]. L'émergence du virus Nipah a été contrôlée, notamment par l'abattage massif de porcs. Cependant, l'utilisation de tissus et d'organes de porcs pour la greffe (xénotransplantation de porcs « humanisés ») peut donner à ce virus une occasion de réussir une nouvelle émergence, notamment chez des sujets immunodéprimés [41,42]. Depuis les années 1990, de nombreux paramyxovirus ont été identifiés chez de nombreuses espèces animales, les chauve-souris, les chevaux, les rongeurs, et aussi les hommes, avec l'identification en 2001 du métapneumovirus humain par l'équipe d'Osterhaus aux Pays-Bas [43–45]. Les méthodes utilisées dans l'agriculture et en particulier l'élevage (fabrication des farines animales) ont également été reconnues comme étant à l'origine de la grande épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (BSE) du début des années 1990 au Royaume-Uni. L'agent responsable a franchi la barrière d'espèces par voie orale et a été à l'origine d'encéphalopathies chez l'homme (nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob). La longue durée d'incubation de cette maladie rend difficile les estimations sur l'ampleur réelle du nombre de contaminations humaines [46,47].

## 5. La première maladie émergente du XXI<sup>e</sup> siècle, le SRAS

Fin novembre 2002, dans la province de Guangdong, en Chine du Sud, apparaissaient les premiers cas du syndrome qui sera ensuite dénommé SRAS (en anglo-saxon, SARS pour *severe acute respiratory syndrome*). En août 2003, 8422 cas probables de SRAS responsables de 916 décès dans 30 pays sont rapportés par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Il s'agit de la première maladie infectieuse émergente du XXI<sup>e</sup> siècle, et dont la diffusion a été grandement facilitée par les nombreux échanges internationaux. L'impact de cette épidémie est important, tant sur le plan collectif (économie, tourisme, santé publique) qu'individuel [48]. La médiatisation en temps réel a permis de suivre au jour le jour les diverses réactions. Une large collaboration scientifique s'est rapidement mis en place, notamment via le réseau de communication Internet, et a permis l'identification de l'agent pathogène en des temps records. Cet agent est un virus du genre coronavirus nommé SARS-CoV [6,7]. Sa classification n'est pas définitive et son origine pas encore déterminée avec précision. Les coronavirus sont divisés en trois groupes sur la base de données sérologiques, puis moléculaires. Les coronavirus humains (HCoV) connus avant l'épidémie de SRAS sont représentés par deux souches pro-

totypes identifiées dans les années 1960 : la souche HCoV-229E, appartenant au groupe 1, et la souche HCoV-OC43 appartenant au groupe 2. Selon les régions du génome étudiées et les analyses phylogéniques réalisées, deux hypothèses sont proposées : soit le SARS-CoV constitue à lui seul un quatrième groupe, soit il est un membre distant du groupe 2. Tous les auteurs s'accordent pour dire qu'il s'agit d'un virus « nouveau » ou inconnu jusqu'à lors. L'étude de son génome montre qu'il serait le résultat d'une évolution incluant des phénomènes de recombinaisons, une grande partie de son génome serait d'origine mammifère, et la partie restante, d'origine aviaire. La question de la nature précise de l'événement qui a conduit à l'infection de l'homme reste posée : franchissement de la barrière d'espèces d'un coronavirus inconnu à partir d'un réservoir animal, recombinaison entre deux coronavirus inconnus, ou la combinaison des deux phénomènes [49–53]. La recherche des premiers cas index montre que ce virus a émergé en novembre 2002 en au moins 11 points géographiquement différents, mais tous situés dans la province du Guangdong en Chine du Sud. Il s'agit de 11 cas indépendants touchant des sujets n'ayant pas eu de contact entre eux. La première diffusion identifiée de la maladie se serait faite à l'occasion de l'hospitalisation d'un sujet dit « superpropagateur » [54]. En effet, le SARS-CoV est transmissible par voie respiratoire, la contagiosité est moindre que celle de la grippe (en moyenne 3 cas secondaires pour 1 cas index, contre 10 cas secondaires pour 1 cas index pour l'infection grippale). Cependant, certains cas de SRAS bien documentés montrent qu'il existe des patients à l'origine d'un très grand nombre de cas secondaires, ils sont appelés « superspreaders » en anglo-saxon, soit « superpropagateurs ». Ce phénomène n'est pas expliqué de façon précise, il s'agit de patients permettant une réplication massive du virus. Au cours de cette épidémie, la transmission nosocomiale a joué un rôle amplificateur majeur. Une de ses caractéristiques importante est d'avoir épargné les enfants, très peu touchés en nombre et présentant des infections très peu symptomatiques. Les taux de mortalité sont de 0 % avant 35 ans, 7 % de 35 à 64 ans, et de 47 % après 65 ans [55–58]. La transmission inter-humaine du SARS-CoV a été stoppée par la mise en œuvre de mesures sanitaires très strictes, dont la quarantaine. Pour éviter les réémergences et éventuellement éradiquer la maladie, il est impératif d'en savoir un peu plus sur l'origine de ce nouveau virus. L'hypothèse d'un réservoir animal repose sur l'observation que les premiers cas identifiés de SRAS sont des personnes dont la profession les conduit à des contacts étroits avec les animaux, commerçants sur les marchés, restaurateurs. Comme pour les virus grippaux, les marchés sont rapidement devenus suspects. La très grande densité et diversité animale sur les marchés chinois rend l'enquête très difficile. En mai 2003, 25 animaux appartenant à huit espèces différentes et provenant du marché de Shenzhen, dans la province du Guangdong ont été testés pour le SARS-CoV. Un coronavirus appelé SARS-CoV-like a été détecté chez quatre des six civettes (*Paguma larvata*) testées et chez un animal d'une espèce voisine, le

raccoon dog. Des anticorps anti-SARS-CoV ont également été détectés chez un furet. Ce virus est très proche du SARS-CoV (99,8 % d'homologie nucléotidique sur l'ensemble du génome). La différence principale entre les souches SARS-CoV et SARS-CoV-like est la délétion de 29 nucléotides (le génome est constitué d'environ 30 000 nucléotides) dans la souche humaine. Cette délétion pourrait avoir comme conséquence la disparition des cadres de lecture 10 et 11 codant pour des protéines non structurales, et la création d'un nouveau cadre codant pour une protéine putative de 122 résidus aminés, dont le rôle est inconnu [59]. Cette interprétation est séduisante, cependant on ne sait pas si elle correspond à la réalité. En effet, on ne sait pas déterminer si le virus est passé de la civette à l'homme, ou inversement, ou si homme et civette ont été contaminés à partir d'un autre réservoir animal. À noter que les civettes infectées par le SARS-CoV-like ne présentaient pas de signes de maladie malgré la multiplication du virus. Depuis juillet 2003, le SRAS n'est pas réapparu hormis quelques cas de contamination provenant de laboratoires travaillant sur le sujet. Les laboratoires constituent un danger potentiel et des règles de manipulation très strictes doivent être appliquées pour éviter que le virus ne s'échappe des enceintes sécurisées.

## 6. Conclusion

Ainsi, il est possible que le franchissement de barrière d'espèces soit un événement banal et fréquent pour les virus. En revanche, la réussite émergentielle n'est pas toujours évidente. Il est certain que plus nous identifierons ces événements, plus nous prendrons conscience de l'immensité des risques. Tous les enseignements fournis par l'étude des maladies émergentes ces dernières années devraient permettre d'améliorer la gestion des « nouvelles maladies », en laissant progressivement de côté ce qui relève de l'obscurantisme : panique, confinement aux habitudes en place, suspicion, voire paranoïa, surtout dans une période où les menaces terroristes pèsent régulièrement sur la population. L'exemple du SRAS est encourageant car il a montré la puissance de la collaboration, scientifique et politique, dans la lutte contre les maladies infectieuses contagieuses. Il apparaît important de considérer les différents domaines de la microbiologie, humaine et animale, d'établir des zones de rencontre afin de mieux travailler ensemble. Après tout, l'homme est un animal comme les autres.

## Références

- [1] Feldmann H, Czub M, Jones S, Dick D, Garbutt M, Grolla A, et al. Emerging and re-emerging infectious diseases. *Med Microbiol Immunol* 2002;191:63–74.
- [2] Ruffié J, Sournia JC. Les épidémies dans l'histoire de l'homme. De la peste au sida. Paris: Flammarion; 1993.
- [3] Racaniello VR. Emerging infectious diseases. *The Journal of Clinical Investigation* 2004;113:796–8.
- [4] Ludwig B, Kraus FB, Allwinn R, Doerr HW, Preiser W. Viral zoonoses - a threat under control? *Intervirology* 2003;46:71–8.
- [5] Ruiz-Jarabo CM, Arias A, Baranowski E, Escarmis C, Domingo E. Memory in viral quasispecies. *J Virol* 2000;74:3543–7.
- [6] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al., SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1947–58.
- [7] Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967–76.
- [8] Chastel C. Centenary of the discovery of yellow fever virus and its transmission by a mosquito (Cuba 1900-1901). *Bull Soc Pathol Exot* 2003;96:250–6.
- [9] Myers N. Tropical forests and their species. In: Wilson EO, editor. *Biodiversity*. Washington: National Academy; 1988.p. 28–35.
- [10] WHO Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. *Bull World Health Organ* 1978;56:247–70.
- [11] WHO Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull World Health Organ* 1978;56:271–93.
- [12] Gualde N. Les microbes aussi ont une histoire. In: les empêcheurs de penser en rond. Paris: Le Seuil; 2003.
- [13] Leirs H, Mills JN, Krebs JW, Childs JE, Akaïbe D, Woolon N, et al. Search for the Ebola virus reservoir in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: reflections on a vertebrate collection. *J Infect Dis* 1999;179(suppl):155–63.
- [14] Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, Johnson ED, Ksiazek TG, Hall WC, et al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet* 1990;335:502–5.
- [15] Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Zachariades NA, Braack LE, Ksiazek TG, et al. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 1996;2:321–5.
- [16] Peters CJ, Sanchez A, Feldman H, Rollin PE, Nichol ST, Ksiazek TG. Filovirus as emerging pathogens. *Semin Virol* 1994;5:147–54.
- [17] Woodford MH, Butynski TM, Karesh W. Habituating the great apes: the disease risks. *Oryx* 2002;36:153–60.
- [18] Cleaveland S, Appel MG, Chalmers WS, Chillingworth C, Kaare M, Dye C. Serological and demographic evidence for domestic dogs as a source of canine distemper virus infection for Serengeti wildlife. *Vet Microbiol* 2000;72:217–27.
- [19] Myers DL, Zurbriggen A, Lutz H, Pospischil A. Distemper: not a new disease in lions and tigers. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:180–4.
- [20] Pearks Wilkerson AJ, Teeling EC, Troyer JL, Bar-Gal GK, Roelke M, Marker L, et al. Coronavirus outbreak in cheetah: lessons for SARS. *Curr Biol* 2004;14:227–8.
- [21] O'Brien SJ, Roelke ME, Marker L, Newman A, Winkler CA, Meltzer D, et al. Genetic basis for species vulnerability in the cheetah. *Science* 1985;227:1428–34.
- [22] Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999;397:436–41.
- [23] Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000;287:607–14.
- [24] Peeters M, Sharp PM. Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *AIDS* 2000;14(suppl):129–40.
- [25] Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:867–76.
- [26] Wolfe ND, Switzer WM, Carr JK, Bhullar VB, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunters. *Lancet* 2004;363:932–7.
- [27] Peeters M, Courgnat V, Abela B, Auzel P, Pourrut X, Bibollet-Ruche F, et al. Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 2002;8:451–7.
- [28] Luk J, Gross P, Thompson WW. Observations on mortality during the 1918 influenza pandemic. *Clin Infect Dis* 2001;33:1375–8.



- [29] Alexander DJ, Brown IH. Recent zoonoses caused by influenza A viruses. *Rev Sci Tech* 2000;19:197–225.
- [30] Perez DR, Lim W, Seiller JP, Yi G, Peiris M, Shortridge KF, et al. Role of quail in the interspecies transmission of H9 influenza A viruses. *J Virol* 2003;77:3148–56.
- [31] Liu M, He S, Walker D, Zhou N, Perez DR, Mo B, et al. The influenza virus gene pool in a poultry market in south central China. *Virology* 2003;305:267–75.
- [32] Webster RG. Wet markets – a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza. *Lancet* 2004;363:234–6.
- [33] Van Kolschooten F. *Lancet* 2003;361:1444.
- [34] Webby RJ, Webster RG. Are we ready for pandemic influenza? *Science* 2003;302:1519–22.
- [35] Hjelle B, Yates T. Modelling hantavirus maintenance and transmission in rodent communities. *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;256:77–90.
- [36] Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997–1998 El Niño-southern oscillations. *J Infect Dis* 2000;181:1569–73.
- [37] Kovats RS. El Niño and human health. *Bull World Health Organ* 2000;78:1127–35.
- [38] Zaki SR, Khan AS, Goodman RA, Armstrong LR, Greer PW, Ciffield LM, et al. Retrospective diagnosis of hantavirus pulmonary syndrome, 1978–1993: implications for emerging infectious diseases. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:134–9.
- [39] Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, et al. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science* 2000;26:1432–5.
- [40] Selvey LA, Wells RM, McCormack JG, Ansford AJ, Murray K, Rogers RJ, et al. Infection of humans and horses by a newly described morbillivirus. *Del Med J* 1995;462:642–5.
- [41] Fisman JA. Infection in xenotransplantation. *BMJ* 2000;321:717–8.
- [42] Chastel C. Emergences virales chez l'homme et réussite émergentielle. *Virologie* 2000;4:273–9.
- [43] Wang LF, Eaton BT. Emerging paramyxoviruses. *Infect Dis Rev* 2001;3:52–69.
- [44] Tidona CA, Kurz HW, Gelderblom HR, Darai G. Isolation and molecular characterization of a novel cytopathogenic paramyxovirus from tree shrews. *Virology* 1999;425–34.
- [45] Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:179–24.
- [46] Dormont D. Les prions. *Virologie* 2000;4:5.
- [47] Ricketts MN. Public health and the BSE epidemic. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004;284:99–119.
- [48] CDC. Update: outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome - Worldwide, 2003. *MMWR* 2003;52:241–8.
- [49] Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399–404.
- [50] Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003;300:1394–9.
- [51] Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, Thiel V, Ziebuhr J, Poon LL, et al. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J Mol Biol* 2003;331(5):991–1004.
- [52] Stanhope MJ, Brown JR, Amrine-Madsen H. Evidence from the evolutionary analysis of nucleotide sequences for a recombinant history of SARS-CoV. *Infect Genet Evol* 2004;4(1):15–9.
- [53] Stavrinides J, Guttman DS. Mosaic evolution of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2004;78(1):76–82.
- [54] Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science* 2004;303:1666–9 Epub 2004 Jan 29.
- [55] Varia M, Wilson S, Sarwal S, McGeer S, Gournis E, Galanis E, et al. for The Hospital Outbreak Investigation Team. Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. *CMAJ* 2003;169(4):285–92.
- [56] Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients With SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA* 2003;289:1–9.
- [57] Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361(9371):1767–72 HKU/UCH SARS Study Group.
- [58] Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, Chan PKS, Chu WCW, Kwan YW, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *The Lancet* online April 29. 2003.
- [59] Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* 2003;302:276–8 Epub 2003 Sep 04.