



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.

Infections virales émergentes

MOTS-CLÉS : MALADIES TRANSMISSIBLES ÉMERGENTES. ARBOVIRUS. SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SÉVÈRE. GRIPPE. FIÈVRES HÉMORRAGIQUES VIRALES. TERRORISME BIOLOGIQUE.

Emerging viral diseases

KEYS-WORDS (Index Medicus) : COMMUNICABLE DISEASES. EMERGING. ARBOVIRUSES. SÉVÈRE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME. INFLUENZA. HEMORRHAGIC FEVERS, VIRAL. BIOTERRORISM.

François BRICAIRE *, Philippe BOSSI *

RÉSUMÉ

Les infections émergentes ou réémergentes sont depuis quelques années revenues dans l'actualité. Plusieurs raisons y concourent : outre des faits tenant à nos habitudes de vie, à des modifications écologiques, et à des faits socio-politiques, des possibilités techniques actuelles permettent de mieux diagnostiquer ou mettre en évidence des agents infectieux. Ces faits s'expriment à travers de nombreux pathogènes, essentiellement des virus de divers types : le virus West Nile, le virus Chikungunya et en expansion le virus de l'encéphalite japonaise. On peut insister sur les virus responsables des fièvres hémorragiques virales représentés surtout par les virus Ebola et Maburg. Plus récemment, a pu être isolé le Coronavirus responsable du SRAS, infection ayant provoqué une épidémie qui a suffisamment inquiété pour modifier les mentalités et le concept de prise en charge des épidémies. C'est dans cet esprit que la grippe aviaire, phénomène animal, fait craindre et annoncer une future pandémie avec un virus adapté à l'homme. Doivent être mis à part la variole et le Monkeypox qui sont des virus virtuellement émergents dans le cadre d'un éventuel acte bioterroriste. La prise en charge de ces infections émergentes justifie réflexions et organisation d'un certain nombre de structures pour répondre au mieux aux exigences actuelles de notre société.

SUMMARY

Emerging and re-emerging infectious diseases have again entered the public arena in recent years. This is due to factors such as evolving lifestyles, ecological and socio-political upheavals, and recent diagnostic advances. Numerous pathogens, including viruses like West Nile, Chikungunya and Japanese encephalitis on the one hand, and hemorrhagic fever viruses like Ebola and Maburg, are particular concerns. Recently, the Corona virus respon-

* Service des Maladies infectieuses et tropicales — Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, 47 bld de l'Hôpital, 75015 Paris.

Tirés à part : Professeur François BRICAIRE, même adresse.

Article reçu et accepté le 27 février 2006.

sible for SARS, which caused an epidemic sufficiently worrisome to challenge crisis management concepts, was successfully isolated. It is in this context that so-called "bird flu" , may be on the verge of causing a human pandemic. Pox and Monkeypox are "virtually emerging" viruses that have potential for use in bioterrorism. The management and treatment of these emerging infectious diseases calls for new approaches, organizations and infrastructures.

La notion d'infections émergentes est une notion ancienne dont la définition a été réactualisée récemment. En effet, pour de nombreux auteurs, la fin des années 70 était marquée par la fin des épidémies et par la disparition de nombreuses infections : les campagnes de vaccination antivarioliques avaient permis d'éradiquer cette infection, les antibiotiques permettaient de traiter quantité d'infections bactériennes, les programmes élargis de vaccination s'accompagnaient d'une baisse de la mortalité par infection... Malheureusement, les années suivantes ont été marquées par l'explosion de la pandémie du SIDA, les épidémies d'Ebola, de SRAS ou de West Nile Virus, pour ne citer qu'elles, par la découverte des encéphalopathies à prions, par les infections nosocomiales, par l'acquisition de résistances aux antibiotiques ou aux antiviraux.... Ces faits récents nous ont ainsi rappelés que les maladies infectieuses étaient les compagnes constantes de notre vie, comme l'avait déjà souligné Charles Nicolle en 1933. De multiples facteurs économiques, géographiques, politiques, interviennent qui facilitent l'émergence de pathologies infectieuses. Parmi les infections émergentes, beaucoup sont dues à des virus. Les possibilités techniques modernes ont permis de mieux les détecter, les diagnostiquer et les connaître. Pas nécessairement encore de les combattre avec une grande efficacité. Celles-ci sont souvent d'origine animale, leur réservoir est donc à déterminer le plus précocement possible, ce qui n'est pas toujours aisé. Certains sont transmises par des vecteurs dont les principaux sont des moustiques. C'est dire l'importance des relations qui existent entre le monde animal et l'espèce humaine en matière d'infections en général, virales en particulier.

Nous évoquerons certaines d'entre elles, parmi les plus récemment « émergées », ou les plus d'actualité.

LES ARBOVIROSES

A côté des dengues aujourd'hui en augmentation dans divers territoires (USA) compte tenu de l'accroissement des zones où prolifèrent les moustiques, nous évoquerons surtout :

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 (Etats 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 frustrée mimant un syndrome pseudo-grippal, et moins de 1 % des patients développent une méningoencéphalite 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 [1].

En France, treize cas humains de méningoencéphalites ont été rapportés en 1962, dans la région de la petite Camargue, lieu de passage d'oiseaux migrateurs et de moustiques. En 2000, soixante-seize chevaux avaient été atteints sans qu'aucun cas humain ne soit rapporté. Il semblerait qu'environ 5 % des habitants de cette région française soient porteur 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 Etats 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. A la fin du mois d'octobre 2003, 7 386 cas et 155 décès avaient été notifiés par le CDC [2].

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

Plus récemment, l'épidémie de Chikungunya qui avait déjà touché Madagascar et les Comores est venue atteindre l'île de la Réunion. Maladie virale bénigne, elle s'exprime par un syndrome grippal et surtout des douleurs qui peuvent perdurer et qui font toute la sévérité de la maladie. Les cas de complications sont rares, soit des méningo-encéphalites, soit ce qui était moins connu, la possibilité de transmission materno-fœtale. Les campagnes de démoustication contre les Aèdes responsables est indispensable pour freiner l'extension épidémique de cette arbovirose.

ENCÉPHALITE JAPONAISE (EJ)

L'EJ s'étend progressivement, mais largement, dans toute l'Asie, principalement dans les zones agricoles. C'est la cause la plus importante d'encéphalite arbovirale dans le monde avec plus de 50 000 cas rapportés chaque année et plus de 15 000 décès [3]. Ces dernières années le virus a été observé dans le Pacifique où plusieurs épidémies ont été rapportées. Les épidémies surviennent en été ou en automne dans les régions tempérées. Dans de nombreuses régions tropicales d'Asie la maladie est endémique et survient tout au long de l'année. Le cycle de développement du virus se fait via les moustiques et les oiseaux aquatiques vivants dans les régions agricoles (dans les zones de culture et d'élevage de porcs). Le virus est

transmis aux humains par les moustiques de l'espèce *Culex*. Les cochons domestiques représentent le mode d'amplification virale le plus important.

Chez l'humain l'incubation varie de cinq à quatorze jours. La majorité des infections est peu ou pas symptomatique. Dans les cas d'atteintes plus marquées, les symptômes surviennent brutalement avec de la fièvre, des frissons, des céphalées, des nausées et des vomissements. En cas d'absence d'atteinte du SNC, le malade guérit spontanément en cinq à sept jours. Dans les cas les plus sévères apparaît une encéphalite avec une confusion, une agitation, une paralysie, des crises convulsives, un coma puis la mort. Dans la plupart des épidémies, la mortalité est inférieure à 10 %. Chez les enfants elle s'élève à 30 %. Des séquelles neuropsychiatriques surviennent dans 30 % des cas [3].

LES VIRUS DES FIÈVRES HÉMORRAGIQUES (VFH) appartiennent à un groupe de virus responsables d'infections, dont la définition est essentiellement clinique. En effet, la plupart de ces virus sont responsables de manifestations variées dans leur présentation et leur sévérité, ayant pour caractéristiques communes une fièvre et des signes hémorragiques de fréquence variable (5 à 70 % des cas). Ces virus appartiennent à l'une des quatre familles suivantes : Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae et Flaviviridae [4].

L'incidence des FHV est fortement corrélée à la distribution géographique des virus (certaines régions d'Afrique, d'Asie, du Moyen Orient et d'Amérique du Sud), et à des facteurs climatiques. La plupart de ces virus ont pour réservoir naturel des animaux (rongeurs, bétail, oiseaux, singes...).

La transmission à l'homme peut s'effectuer soit par piqûre ou morsure d'arthropodes hématophages de types moustiques ou tiques (arboviroses), soit par contact avec des sécrétions biologiques provenant des animaux réservoirs de types rongeurs (infections non arbovirales). Dans ce dernier cas, les vecteurs sont souvent identiques aux réservoirs. Les réservoirs naturels et les vecteurs des virus Ebola et Marburg sont encore à ce jour incertains, les chauves-souris ici encore pourraient jouer un rôle majeur.

Filoviridae (virus Ebola et Marburg).

Les virus Ebola et Marburg sont présents en Afrique sub-saharienne. Il s'agit probablement d'une zoonose bien que la connaissance du réservoir animal reste incertain.

Le virus Ebola a été découvert en 1976 au Zaïre près d'une rivière dont il porte le nom. Quatre souches d'Ebola ont été mises en évidence ; trois d'entre elles sont impliquées en pathologie humaine (souches Zaïre, Soudan et Reston). Les épidémies survenues en Afrique ont été facilitées par l'absence d'utilisation de matériel médical à usage unique et par le non-respect des mesures d'hygiène standard. A ce

jour de nombreuses épidémies humaines liées au virus Ebola ont été décrites en Afrique (Soudan, République Démocratique du Congo ou ex-Zaïre, Côte d'Ivoire, Gabon, Ouganda) [6]. En 2004, des épidémies ont été rapportées au Soudan et en République Démocratique du Congo. A noter qu'un chercheur est décédé d'une infection liée au virus Ebola, en manipulant ce virus dans un laboratoire en Russie, cette année.

Le virus de Marburg porte le nom de la ville allemande où il a été découvert en 1967 dans un laboratoire [7]. L'origine de cette première épidémie, a été l'importation de singes verts d'Ouganda. Sur les trente et une personnes infectées, sept sont décédées [7]. La plupart des infections par le virus de Marburg ont été rapportés chez des techniciens de laboratoire allemands ou yougoslaves travaillant avec des singes venus d'Afrique [2]. Très peu de cas ont été décrits dans l'est et le sud de l'Afrique par la suite [5]. Entre 1998 et 2000, environ cent cinquante cas ont été rapportés en République Démocratique du Congo.

Une vingtaine d'épidémies humaines liées aux virus Ebola ou Marburg a été rapportée depuis 1967 [7].

Après une première contamination humaine, les virus Ebola et Marburg peuvent se transmettre par des contacts rapprochés, à partir du sang ou des sécrétions de patients infectés. Lors de la dernière épidémie en Ouganda en 2000, 64 % des personnels de santé ont été infectés avant la mise en place de simples mesures d'isolement utilisant des recommandations standard [7]. La transmission aérosolisée, bien que probable, paraît faible avec ces virus.

Les virus Ebola et Marburg sont responsables de symptômes identiques chez les humains. Il apparaît impossible de les différencier cliniquement ou biologiquement.

Après une incubation moyenne de six jours (2-21 pour l'Ebola et 3-10 pour le Marburg), les premiers signes cliniques apparaissent brutalement, associant fièvre élevée, frissons, asthénie, céphalées, myalgies, anorexie, conjonctivite, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissements, pharyngite, douleurs thoraciques et érythème maculeux [6-8]. Les manifestations hémorragiques surviennent classiquement au troisième jour de l'évolution de la maladie : pétéchies, ecchymoses, hémorragies conjonctivales, gingivorragies, hémorragies aux points de ponction, hémorragies digestives hautes et basses, saignements vaginaux et autres saignements intérieurs. Les hémorragies sévères surviennent chez environ 20 % des patients. Les plus fréquentes sont les hémorragies digestives qui peuvent se compliquer de défaillance multi-viscérale et de décès. Le risque de transmission interhumaine est le plus grand lors de la dernière phase de la maladie. Il n'a pas été rapporté de cas de transmission interhumaine de VFH survenant lors de la période d'incubation [8]. Les virus Ebola et Marburg ont été retrouvés dans le liquide séminal de patient en phase de convalescence.

Le taux de mortalité de l'Ebola est de 72 % ; il est de 23 % pour le Marburg. Les patients suspects d'être infectés doivent être isolés. L'équipe médicale et paramédi-

cale doit s'attacher à limiter la transmission interhumaine en utilisant des moyens de protection adaptés (blouses, gants, masques...).

CORONAVIRUS ET SRAS

Le 12 mars 2003, l'OMS annonçait officiellement qu'une épidémie de pneumopathies atypiques sévères sévissait au VietNam et en Chine [9]. Cette infection responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) était caractérisée par une transmission inter-humaine importante, contaminant notamment le personnel médical qui avait été en contact avec des patients infectés et par une forte mortalité [10]. Au cours de l'épidémie, 8 098 cas et 774 décès ont été rapportés. En France, des cas ont été observés chez sept patients : l'un d'entre eux est décédé. Le 5 Juillet 2003, l'OMS a annoncé officiellement que l'épidémie était enrayée. L'agent responsable du SRAS a été identifié comme étant un nouveau coronavirus [11]. Dès l'annonce du début de l'épidémie, des recommandations relatives à la prise en charge des patients ayant un SRAS possible ou probable, les traitements, les transports ou les examens biologiques et radiologiques ont été effectuées par la DGS en France. Tous les moyens nécessaires à la bonne gestion des cas, ont été déployés. Différents centres médicaux ont été désignés comme étant centres référents pour le SRAS. La répartition de ces centres est calquée sur celle du plan BIOTOX, plan national de gestion des actes de bioterrorisme en France.

Le mode de transmission du coronavirus est inter-humain par contact étroit avec un sujet infecté (<un mètre) [12, 16]. Bien que le virus responsable du SRAS puisse être retrouvé dans les selles et les urines des sujets malades plus de vingt jours après le début des premiers signes cliniques, aucune donnée ne permet de conclure quant à un éventuel mode de transmission inter-humaine par ces voies, y compris durant la période de convalescence. Le réservoir du virus est animal. La civette est un des animaux réservoir. La chauve souris a récemment été montrée comme réservoir principal vraisemblable.

La majorité des cas de SRAS ont été rapportés chez des sujets adultes de 40-45 ans (extrêmes : 23-78 ans) et 30 % à 50 % d'entre eux travaillaient dans des hôpitaux [12, 16]. Le plus souvent, le personnel urgentiste a été contaminé en l'absence de précautions d'isolement par des patients infectés au cours de la période où les connaissances sur le coronavirus étaient limitées. La période d'incubation est en moyenne de six jours (extr : trois à dix jours) [12, 16]. Au cours de cette période cliniquement silencieuse, le risque de transmission du virus est faible voire nulle. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques de l'infection : fièvre >38° C, céphalées, sensation de malaise et myalgies [12, 15]. Le tableau se complète par une toux sèche et par une dyspnée plus ou moins sévère [12, 15]. La fréquence des autres signes cliniques est plus variable : frissons, diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, pharyngite, arthralgies, douleurs thoraciques, toux avec expectoration, vertiges, douleurs abdominales et rhinorrhée. L'auscultation pulmonaire retrouve fréquem-

ment des râles crépitants aux deux bases [13, 16]. Les anomalies biologiques ne sont pas spécifiques : leucopénie, lymphopénie, thrombopénie, cytolysse hépatique, élévation des LDH et des CPK... [11, 15]. Habituellement, la radiographie pulmonaire objective initialement une atteinte pulmonaire périphérique, localisée, prédominant aux bases, à type d'infiltrats ou d'opacités alvéolaires uni- ou bilatéraux, mono- ou plurifocaux [13, 15]. Ces opacités peuvent s'étendre aux deux poumons et prendre un aspect de SDRA. Le scanner thoracique permet d'objectiver de façon plus précoce des images pulmonaires [13, 14].

Initialement observé au microscope électronique, le nouveau coronavirus a été identifié par les techniques de biologie moléculaire. Sa séquence génomique est maintenant entièrement connue [17, 18]. La connaissance de ce génome a permis le développement de tests diagnostics très fiables par RT-PCR. De même des tests sérologiques, confirmant le diagnostic de façon rétrospective, par immunofluorescence indirecte et méthode ELISA ont été développés.

L'évolution des patients est marquée par une amélioration rapide et une récupération totale de l'état clinique habituellement dans les quinze jours suivant la sortie de l'hôpital [13]. Chez un certain nombre de patients (10 à 40 %), une aggravation de la symptomatologie respiratoire est possible vers le 8-10^e jour après le début des premiers signes [12, 13]. Un troisième pic d'évolution vers un SDRA a été noté par certaines équipes médicales vers le 20^e jour d'évolution nécessitant une ventilation artificielle (10 à 15 %) [13, 15].

La mortalité de l'épidémie a été de 9,6 %. Celle-ci est estimée à moins de 1 % chez les sujets de moins de 24 ans, à 6 % chez ceux ayant entre 25 et 44 ans, 15 % pour ceux ayant 45 à 64 ans et supérieure à 50 % chez les plus de 65 ans [12, 19]. Outre l'âge, la mortalité dépendait du pays où l'épidémie sévissait, des infrastructures hospitalières utilisables et de la rapidité de prise en charge des patients infectés. La mortalité plus élevée chez les sujets âgés s'explique par le fait que la symptomatologie clinique est souvent plus sévère chez eux, et qu'ils ont fréquemment d'autres pathologies sous-jacentes, chroniques voire graves [13, 15]. D'autres maladies associées à une plus forte mortalité ont également été observées comme le diabète, la cirrhose alcoolique, une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou un cancer [13, 15]. L'évolution clinique est le plus souvent satisfaisante chez les enfants [13]. Enfin, certaines données biologiques ont été associées à une plus grande mortalité : hyperleucocytose, pics élevés de CPK et de LDH ou hyponatrémie [13, 15].

Tout patient suspect d'avoir un SRAS doit impérativement être hospitalisé et placé en isolement strict. Cette mesure doit être parfaitement respectée, car elle constitue l'élément majeur permettant de rompre la transmission inter-humaine et de diminuer la propagation de l'épidémie. Dans tous les cas, un traitement symptomatique doit être entrepris. Actuellement, toutes les études s'accordent pour avoir démontré, au moins rétrospectivement, l'intérêt de l'association ribavirine/corticoïdes par voie intra-veineuse en traitement curatif chez les patients ayant un SRAS [11, 14]. En

raison du grand pouvoir de mutation du virus, la recherche de vaccin semble délicate.

LA GRIPPE AVIAIRE

La récente annonce de migrations d'oiseaux sauvages, infectés, porteurs du virus H5N1 aviaire, venant d'Asie du Sud Est vers la Russie jusqu'aux frontières de l'Oural, a augmenté les inquiétudes déjà existantes, de voir apparaître une future pandémie grippale. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avait déjà alerté, à plusieurs reprises, la communauté internationale, devenant à chaque fois plus insistante. Nature dans un numéro de mai 2005 avait également exprimé de façon nette les risques potentiels d'une telle épidémie et ce de façon plutôt alarmante.

A-t-on raison de s'inquiéter de l'arrivée de ce virus ? On sait d'une façon générale que les mutations de virus de grippe aboutissent à certaines périodes à l'émergence de mutants plus virulents, susceptibles d'atteindre une population non protégée et d'être responsables de pandémie. On sait que ces virus, d'origine animale, viennent très volontiers des oiseaux et que par adaptation progressive ou par recombinaison avec un virus d'un autre animal ou d'un virus humain, peut naître un mutant adapté à l'homme permettant ainsi une transmission interhumaine. Or, parmi les virus grippaux, qui émergent régulièrement, certains sont humains et responsables de poussées épidémiques ; on les observe chaque année ; c'est vis-à-vis d'eux qu'on doit se protéger grâce à la vaccination régulièrement mise à jour selon les instructions de l'OMS. Certains sont aviaires, responsables d'épidémies localisées, quelques-unes sans lendemain, d'autres apparemment contrôlées, telle celle ayant sévi en Hollande, due à un H7N7, ou au Canada, due à un H7N3. Alors pourquoi s'inquiéter d'avantage de cet H5N1 aviaire ? Quelques éléments ici peuvent aider à y répondre.

Initialement hébergé par des oiseaux, la sterne en particulier, il est devenu avec le temps capable de la rendre malade et de la tuer. Une première poussée épidémique à Hong Kong en 1997 avait donné l'alerte. Grâce à des mesures drastiques, les autorités locales avaient pu contrôler l'épidémie. Or, celle-ci est pourtant réapparue... Actuellement, présente en Asie du Sud Est, l'épidémie aviaire n'est malheureusement guère contrôlée, en dépit de toutes les mesures prises, d'abattage de volailles notamment. L'extension aux oiseaux sauvages, plus récemment constatée, et la diffusion géographique, à laquelle nous assistons dans le cadre des flux migratoires, font craindre une progression du phénomène notamment sans doute au printemps prochain lors des nouvelles migrations. Le H5N1 aviaire ressemble au virus responsable de l'épidémie de 1918, source d'une pandémie sévère, dont on se souvient douloureusement par ses conséquences. Le virus d'alors était déjà d'origine aviaire. La virulence élevée du virus est responsable d'une forte mortalité chez l'oiseau, et également chez l'homme lorsque celui-ci contamine de façon accidentelle. Enfin, H5N1 a des structures antigéniques possédant des sites, qui, par mutations successives, doivent pouvoir s'adapter à l'homme. Or, déjà deux sur cinq

de ces sites sont déjà mutés. Le virus aura-t-il la possibilité de poursuivre son chemin vers l'homme ? Là est toute la question. La réponse est incertaine. Même si statistiquement, il est de plus en plus probable que cette mutation apparaisse, même si l'évolution des virus grippaux, l'expérience l'a montré, reste souvent imprévisible, la plupart des experts s'accordent pour dire que la question n'est plus de savoir si cela est possible, mais quand ?

Aujourd'hui, l'épidémie de virus aviaire n'atteint que les oiseaux, sans possibilité de transmission interhumaine. Toutefois, quelques cas ont été observés en Asie du Sud Est chez le porc, hôte intermédiaire et étape favorable à l'accession du virus vers l'homme. Certes, des cas humains ont été signalés mais ils ne l'ont été que par contamination accidentelle dans un contexte de proximité très étroite avec des oiseaux malades. A ce jour, Il n'existe pas de virus muté, donc pas de transmission interhumaine.

Toutefois, selon toute vraisemblance, le virus mutera. La date d'apparition de cette mutation reste cependant impossible à connaître. Quant aux caractéristiques de cette mutation, elles restent également incertaines. La virulence en particulier sera importante à connaître ; elle pourrait être toujours très forte à l'instar de ce qui est constaté chez l'animal. Elle pourrait surtout être moindre, la perte de virulence étant habituelle lors d'une mutation d'un virus. Enfin, comment ce virus muté s'étendra-t-il de région en région à travers le monde ? Sera-ce plus lent ? Sera-ce plus rapide ? Là encore, plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Quoi qu'il en soit et quelles que soient les incertitudes, on est en droit et en devoir de craindre la mutation, et, sans jouer les cassandres, prévoir une pandémie et ses conséquences.

A partir de ces constatations, que faire ?

Dans la société dans laquelle nous sommes, la réponse paraît évidente, Il faut agir, se préparer, en se préparant le mieux possible [20]. Parmi l'ensemble des pays du monde, la France fait partie de ceux qui se sont le mieux organisés jusqu'à ce jour. Toutefois, la préparation se doit d'être poursuivie pour qu'au-delà des grands principes d'un plan, soient déclinées plus à fond les différentes modalités de sa mise en place. L'impérative nécessité d'une surveillance est actuellement bien rodée en France et ne devrait pas poser de problème. La réflexion déjà ancienne sur la pandémie grippale a permis de mettre en place un plan gouvernemental. Des décisions ont déjà été prises, des mesures adaptées, des commandes de matériel faites. Il importe de résoudre un certain nombre de problèmes, de tenter d'approcher des réponses à diverses questions posées. Il y a déjà les problèmes soulevés par les approvisionnements en moyens. Les masques, tout d'abord, en terme de nombre, de modalité d'utilisation et de distribution, en s'attachant aussi à préparer psychologiquement la population au port d'un matériel auquel elle n'est pas habituée.

Pour les antiviraux, la production de l'ozeltamivir (Tamiflu[®]) est difficile et justifie que des commandes soient faites pour des approvisionnement en suffisance, en résolvant les problèmes de distribution, à quel type de population, à quel moment et

comment lors de l'épidémie. Les décisions d'approvisionnement sont d'autant plus difficiles en pratique pour le politique que le produit est onéreux, l'efficacité incomplète avec une durée de péremption limitée. Pour les vaccins, les problèmes sont également nombreux. Le vaccin réellement efficace ne pourra être produit qu'à partir du virus isolé dans sa forme mutante. Ceci nécessitera du temps, une production élevée dans un temps limité. A ce jour, seul se profile un vaccin aviaire, préparé à partir de la souche déjà isolée en Asie du Sud-Est. Il s'avère peu immunogène, non adapté à une future épidémie chez l'homme.

Mais au-delà de ces problèmes, d'autres questions d'organisation se révèlent essentielles et multiples :

- Modalités de détection du premier cas
- Aspects pratiques des contrôles aux frontières
- Modalités d'isolement à domicile imposant explications, surveillance des sujets isolés
- Gestion des conséquences que seraient les fermetures d'écoles, les arrêts de transports
- Gestion des distributions des approvisionnements alimentaires ou de nature indispensable
- Organisation des soins, des hospitalisations, avec une bonne définition des modalités de prise en charge.

En d'autres termes, doit être abordé l'ensemble des modalités pratiques permettant de gérer la vie quotidienne en période de contagiosité tenant compte de l'absentéisme dans de nombreuses catégories socio-professionnelles, des réactions variables de la population, des besoins et des exigences des uns et des autres.

L'extension des zones géographiques où prolifèrent des moustiques, aboutit à voir s'accroître des pathogènes transmises par eux. Les arboviroses, telle la dengue, sont en augmentation [20].

VARIOLE ET MONKEYPOX

Causes possibles d'infection « bioterroriste » doivent être évoqués à part [21].

La variole est une maladie éruptive hautement contagieuse. L'éradication mondiale de cette infection a été prononcée par l'OMS en 1979. Le virus de la variole est toujours officiellement conservé dans deux laboratoires : le "Centers for Disease Control and Prevention" à Atlanta aux Etats-Unis, et le "State Research Center of Virology and Biotechnology" à Novosibirsk en Russie [22]. La très haute contagiosité d'un aérosol contenant du virus de la variole, la grande stabilité de ce virus, et son grand risque de mortalité sont des arguments supplémentaires pour ne pas négliger ce microorganisme comme arme biologique. Cependant, pour certains spécialistes, l'impact bioterroriste de ce virus semble limité par l'existence d'un

vaccin très efficace [23]. De plus, la fabrication d'une telle arme biologique par des groupes terroristes semble difficile, et non dénuée de risque pour ceux qui auraient à manipuler le virus de la variole dans des laboratoires clandestins.

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 également être utilisé. Son utilisation présente deux obstacles : la transmission inter-humaine serait très limitée, et certains travaux suggèrent que ce virus ne pourrait se développer indéfiniment par transmission inter-humaine. De façon « naturelle » des cas d'infections à Monkeypox ont été observés et rapportés aux Etats-Unis ainsi qu'au Congo en 2003.

Tout patient étant suspect de variole doit être hospitalisé et isolé, si possible dans une chambre à une pression négative. L'isolement doit être poursuivi jusqu'à ce que les croûtes tombent (trois semaines), ou jusqu'à ce que le patient meure [21]. Il n'existe pas de traitement spécifique de la variole, et les traitements doivent être symptomatiques.

Le seul traitement efficace au cours de la variole reste la vaccination précoce qui permet une réduction de 50 % de la mortalité si elle est réalisée dans les quatre jours suivant l'exposition au virus [24].

En France, une campagne de revaccination contre la variole a été débutée en 2003. Cette vaccination s'adressait aux membres de l'équipe dédiée nationale de lutte contre le bioterrorisme. L'ensemble des membres de cette équipe est volontaire pour cette vaccination. L'objectif de cette équipe est de pouvoir intervenir en n'importe quel lieu en France dès lors qu'il existe une suspicion d'attaque biologique avec le virus de la variole. La définition des équipes luttant contre le bioterrorisme en France appartient au plan Biotox.

Telles sont les quelques infections émergentes principales et d'actualité. Celles-ci justifient des réflexions sur la prise en charge et les modalités à la fois diagnostiques et thérapeutiques de ces infections. Mesures d'isolement, moyens de protection constituent des éléments importants qui existaient antérieurement et qui doivent être aujourd'hui au goût du jour.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] SAMPATHKUMAR P. — West Nile virus : epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and prevention. *Mayo Clin. Proc.*, 2003, 78, 1137-43.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) — West Nile virus activity-United States, October 16-22, 2003. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2003, 52, 1022-3.
- [3] CARDOSA M. — Emerging arboviral encephalitis. *BMJ*, 2000, 321, 1484-5.
- [4] GUBLER D. — Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1998, 11, 480-96.
- [5] BRAY M., HUGGINS J. — Antiviral therapy of haemorrhagic fevers and arbovirus infections. *Antivir Ther.*, 1998, 3, 53-79.

- [6] Centers for Disease Control and Prevention : Outbreak of Ebola hemorrhagic fever-Uganda, August 2000-January 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000, 50, 73-7.
- [7] SCHOU S., HANSEN A.K. — Marburg and Ebola virus infections in laboratory non-human primates : a literature review. *Comp. Med.*, 2000, 50, 479-80.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention : Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *Morbidity and Mortality Weekly Report.*, 1988, 37, S-3, 1-16.
- [9] Who issues a global alert about cases of atypical pneumonia. Cases of severe respiratory illness may spread to hospital staff. [http : //www.who.int/csr/sarsarchives/2003-03-12/en/print.htm](http://www.who.int/csr/sarsarchives/2003-03-12/en/print.htm)
- [10] DRAZEN J. — Case clusters of the severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 6-7.
- [11] PEIRIS J., LAI S., POON L., GUAN Y., YAM L., LIM W. *et al.* — Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2003, 361, 1319-25.
- [12] DONNELLY C., GHANI A., LEUNG G., HEDLEY A.J., FRASER C., RILEY S. *et al.* — Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*, 2003, 361, 1761-6.
- [13] LEE N., HUI D., WU A., CHAN P., CAMERON P., JOYNT G.M. *et al.* — A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1986-94.
- [14] TSANG K., HO P., OOI G., YEE W., WANG T., CHAN-YEUNG M. *et al.* - A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1977-85.
- [15] BOOTH C., MATUKAS L., TOMLINSON G., RACHLIS A., ROSE D., DWOSH H. *et al.* — Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*, 2003, 289, 2801-9.
- [16] POUTANEN S., LOW D., HENRY B., FINKELSTEIN S., ROSE D., GREEN K. *et al.* Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1995-2005.
- [17] MARRA M., JONES S., ASTELL C., HOLT R., BROOKS-WILSON A., BUTTERFIELD Y. *et al.* — The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, 2003, 300, 1399-404.
- [18] ROTA P.A., OBERSTE M.S., MONROE S.S., NIX W.A., CAMPAGNOLI R., ICENOGLE J. *et al.* — Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*, 2003, 300, 1394-9.
- [19] Centers for Disease Control and Prevention. SARS case fatality ratio, incubation period. [http : //www.who.int/csr/sarsarchives/2003-05-07/en/print.htm](http://www.who.int/csr/sarsarchives/2003-05-07/en/print.htm)
- [20] DERENNE J.P., BRICAIRE F. — Pandémie « la grande menace ». Paris : *Fayard*, 2005, 236 pages.
- [21] 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
- [22] HENDERSON D., INGLESBY T., BARTLETT J. *et al.* — Smallpox as a biological weapon. Consensus statement. *JAMA*, 1999, 281, 2127-37.
- [23] FRANZ D., JAHRLING P., FRIEDLANDER A. *et al.* — Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA*, 1997, 278, 399-411.
- [24] FREY S., COUCH R., TACKET C. *et al.* — Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1265-74.

DISCUSSION

M. Pierre PENE

Depuis quelques jours, tous les maires de France ont reçu un document d'une trentaine de pages qui leur a été adressé par les préfetures : " le plan national par paliers successifs d'alerte épidémiologique contre la grippe aviaire ". Ce plan est basé sur trois et sept étapes. Une phase interpandémique ; une phase prépandémique ; une phase pandémique. Il est demandé aux maires de mettre en place une cellule de crise dans leur commune avec désignation d'un correspondant municipal et de se préparer à faire face aux situations. Faut-il se féliciter de la mise en place de ce principe de précaution ? Comment bien communiquer sans majorer les inquiétudes et les peurs des populations ?

Le plan de prise en charge de la grippe est effectivement destiné à aider les autorités, notamment municipales, à mieux appréhender ce que pourrait être une épidémie animale avant qu'elle ne devienne éventuellement une épidémie humaine. Le but est essentiellement de préparer pour mieux informer et si possible au mieux rassurer. Il importe de souligner que si un jour il y avait une mutation du virus aviaire vers l'homme, cela ne préjuge pas de la sévérité d'une épidémie. Celle-ci pourrait être d'une grande banalité, il ne faut pas l'oublier.

M. Maurice TUBIANA

Quel est le rôle de l'OMS dans le déclenchement du psychodrame actuel relatif à la grippe aviaire ?

C'est effectivement l'OMS, relayée par des experts internationaux et des publications dans le New England, le Lancet etc., qui a suscité la mise en action des plans destinés à lutter contre une potentielle pandémie globale. Il est exact que le terme de psychodrame est parfaitement utilisable car dans le cadre du principe de précaution, devenu trop répandu, on a très vite fait, à partir d'actions positives, de déraiper vers des mesures volontiers excessives. C'est la raison pour laquelle, je prône auprès des autorités tutélaires une organisation globale de prise en charge des maladies émergentes contagieuses avec un plan adaptable en fonction de l'agent infectieux et du lieu géographique. Ceci devrait permettre d'atténuer notamment les trop nombreux et nuisibles à-coups médiatiques.