

Vie de l'Association

Compte rendu du colloque

«Conditions d'émergence épidémique des infections respiratoires»

Unesco, Paris, 26 janvier 2007

La réunion organisée le 26 janvier sous l'égide de l'Unesco par l'Académie européenne des sciences, arts et lettres (AESAL), l'Association française pour l'avancement des sciences (AFAS), l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Société européenne pour les infections émergentes (ESEI) et Trace Element-Institut pour l'Unesco a eu pour sujet «**Les conditions d'émergence épidémique des infections respiratoires**».

Après un accueil par M. Maciej Nalecz, directeur de la Division des sciences fondamentales et des sciences de l'ingénieur à l'Unesco, le Pr Guy de Thé (président de l'AESAL) a introduit la journée en s'associant avec M^{me} Lemaire d'Agaggio pour rendre hommage au précédent président disparu en 2006, M. Raymond Deubel.

■ La première session a permis de présenter la «**Biologie des virus et des bactéries émergents**».

Le premier conférencier, le Pr Marc Van Ranst, de l'université de Louvain (Belgique) nous présenta une revue sur «**Les virus respiratoires**» et plus particulièrement les paramyxovirus et les coronavirus émergents. Si l'on connaît bien les pneumovirus, comme le virus respiratoire syncytial responsable principalement de la bronchiolite des nourrissons (on retrouve ce virus chez les ruminants sans qu'il s'agisse d'une zoonose), un autre syndrome de détresse respiratoire peut être dû à un paramyxovirus (respirovirus PIV-1 ruminants) parfois associé à du croup. Il existe deux types du RSV humain A et B et les épidémies peuvent être prédominées par l'un ou l'autre de ces types. Le type A était prédominant pendant l'hiver 2005/2006 alors que ce fut le contraire l'hiver précédent. Pour tous les cas observés depuis 1998, on observe toujours une courbe en pic débutant vers la 42^e semaine, maximale vers la 5^e semaine pour diminuer vers la 8^e semaine de l'année suivante (les courbes observées pendant le même temps avec les gripes saisonnières sont parfois plus évasées et ne présentent pas une telle superposition selon les années, avec une multitude de pics de la 48^e semaine à la 15^e semaine de l'année suivante. Le plus inquiétant est l'augmentation des hospitalisations pour bronchiolite observée chez les enfants âgés de moins d'un

an aux Etats-Unis à partir de 1988 (environ 50 000) et concernant près de 130 000 enfants en 1996. En Hollande, ces hospitalisations ont été de 1 000 pendant l'hiver 1991-1992 pour atteindre 3 000 en 1998-1999.

Le métapneumovirus humain (HMPV) de composition proche du métapneumovirus aviaire fut découvert chez de jeunes enfants en 2001 mais il est maintenant aussi connu dans d'autres pays. En Espagne, il touche surtout les enfants pendant la période hivernale avec un pic en mars (au lieu de décembre pour le RSV).

Les coronavirus (dont le prototype est celui de la bronchite infectieuse de la poule) ont été d'actualité en 2003 avec l'émergence d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SRAS) qui n'avait jamais été observé avec une telle contagiosité jusqu'alors. Ce regain d'intérêt pour les coronavirus a permis de découvrir d'autres coronavirus comme le NL63 et le UKU1 (isolés respectivement en Hollande et à Hong-Kong). L'équipe du Pr Van Ranst a observé le coronavirus NL63 chez des enfants hospitalisés en Belgique. On retrouve aussi du croup chez ces enfants infectés par ce virus (mais relativement moins que chez les enfants atteints par le PIV-1). Ce coronavirus NL63 avait aussi été considéré comme l'agent étiologique de la maladie de Kawasaki décrite en 1967 et touchant de jeunes enfants mais des études ultérieures ont réfuté cette théorie.

Le conférencier suivant, Tobias Allander, du Karolinska Institutet de Stockholm (Suède), avait pour sujet «**L'identification de virus inconnus**» qui, classiquement, reposait sur les cultures cellulaires avant l'utilisation de nouvelles technologies (amplification de l'ADN, PCR...). C'est ainsi qu'il a pu identifier en 2005 pour la première fois le bocavirus (parvovirus) chez 3 à 11 % d'enfants suédois hospitalisés avec une maladie respiratoire. D'autres pays dont la France ont ensuite retrouvé cet agent pathogène chez des enfants hospitalisés pour un syndrome respiratoire. Des études ultérieures montrent que ce virus peut être rencontré dans des affections systémiques, diarrhéiques ou éruptives. Cette découverte témoigne de l'importance de la biologie moléculaire permettant la recherche systématique de nouveaux virus pouvant se révéler pathogènes.

La dernière conférencière de cette session, le Pr Marta Granström, du Karolinska Hospital de Stockholm (Suède), présidente de ESEI, présenta «**Les infections bactériennes émergentes**». Depuis 20 ans, certaines affections comme la coqueluche, la diphtérie, les pneumocoques et la tuberculose ont émergé, réémergé ou se sont modifiées pour des raisons diverses (sociales, apparition du sida, augmentation des résistances aux antimicrobiens). Par exemple, la coqueluche est réapparue à la suite de l'emploi de vaccins plus sécurisés mais diminuant la réaction vaccinale (Royaume-Uni, Allemagne, Italie) ou de l'arrêt de cette vaccination (en Suède). La diminution de la durée de l'immunité a nécessité la mise en place de rappels vaccinaux dans certains pays non développés.

La réapparition de la diphtérie, notamment dans les pays de l'ex-URSS, est due surtout à la dégradation des structures sociales avec une faible réaction vaccinale chez les enfants et l'absence de rappels.

L'infection par le pneumocoque des enfants âgés de moins de 5 ans et les sujets âgés de plus de 65 ans est actuellement un sujet très préoccupant. L'emploi d'un vaccin anti-pneumocoque aux Etats-Unis a permis d'observer une nette diminution de la maladie due à des pneumocoques antibiorésistants chez les jeunes enfants. On remarque aussi parallèlement une diminution des cas chez les personnes âgées. Le coût élevé du vaccin retarde la mise en place d'une vaccination systématique mais de nouveaux vaccins multivalents sont actuellement en préparation.

Enfin la tuberculose est l'une des quelques maladies que l'on peut prévenir par une vaccination qui a présenté une augmentation pendant les deux dernières décennies, surtout en raison du sida. De plus, on a observé une augmentation de l'antibiorésistance des médicaments anti-tuberculeux. L'effet protecteur des vaccins BCG est très variable, de 84 % à 0 %. La vaccination protège surtout les jeunes enfants, les plus susceptibles, et un rappel n'est pas indispensable dans un environnement riche en mycobactéries. La question est différente pour les populations originaires de pays sous-développés à plus haut risque émigrant vers des pays développés où l'environnement est pauvre en mycobactéries.

En conclusion, les conditions d'émergence des maladies bactériennes respiratoires sont les maladies immunodépressives, la dégradation des structures sociales, une durée plus courte de l'immunité vaccinale, le défaut de vaccins et le manque de rappels vaccinaux.

■ La seconde session avait pour sujet «**Micronutriments et réponse immunitaire**».

En premier lieu, Ananda Prasad (Wayne State University School of Medicine, Detroit, Etats-Unis), sur le sujet «**Zinc et immunité**», souligne qu'il y a 40 ans que

l'on connaît l'importance du zinc dans ce domaine. Ce fut le cas en particulier chez des Egyptiens consommant une ration trop riche en phytates favorisant une carence en zinc et l'apparition d'infections opportunistes provoquant la mort vers l'âge moyen de 25 ans. Ananda Prasad a montré que les modèles expérimentaux de la carence en zinc chez l'Homme montraient une diminution du taux sérique de testostérone, une oligospermie, une immunodépression sévère, une hyperammoniémie, des troubles neuro-sensoriels et une perte de poids. De nombreux enzymes sont dépendants du zinc en particulier dans les réactions immunitaires. L'apport de zinc est essentiel pour ses fonctions anti-inflammatoires et anti-oxydantes et pour favoriser les réactions immunitaires à médiations cellulaires.

Puis, Jean Vanderpas, professeur d'épidémiologie à Namur, de l'Unité d'épidémiologie et d'hygiène hospitalière au CHU de Brugmann à Bruxelles (Belgique) a présenté une conférence sur le sujet «**Sélénium et virus**». Après l'observation de cardiomyopathies et d'ostéopathies chez de jeunes sujets en Chine et au Tibet (maladie de Kashen-Beck), dans des régions fortement carencées en sélénium et la possibilité d'une association avec une infection virale (avec mutation génétique de virus à ARN comme les virus Cocksackie B, influenza). Enfin, une expérimentation sur la souris a permis de vérifier que la létalité de la maladie de Chagas, due à *Trypanosoma cruzi*, autre cardiomyopathie fréquente en Amérique du Sud pouvait être augmentée lors d'une carence en sélénium.

Le dernier conférencier de cette session, Sean Lynch (Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, Etats-Unis) avait pour sujet «**Fer et infection**». Après avoir rappelé le rôle vital du fer dans le métabolisme des mammifères (transport et stockage de l'oxygène, métabolisme oxydatif, prolifération cellulaire et autres processus physiologiques), Sean Lynch a souligné qu'il s'agissait aussi d'un nutriment essentiel pour plusieurs agents pathogènes, en particulier des bactéries. Les essais thérapeutiques destinés à limiter l'acquisition du fer par des agents pathogènes ont été généralement décevants.

Une supplémentation en fer a pu réduire l'incidence d'une infection respiratoire chez de jeunes enfants. L'apport de fer aux enfants dans les pays touchés par le paludisme est difficile à programmer dans la mesure où seuls les enfants anémiés ou carencés justifient d'un tel traitement.

■ La troisième session était consacrée aux «**Conditions favorisant la transmission et le contrôle des agents**».

Il y eut tout d'abord une conférence intitulée «**Le sexe et l'immunité - observations démographiques**» pré-

sentée par Michel Garenne de l'Institut Pasteur (Unité des maladies émergentes). On peut remarquer que de nombreuses infections respiratoires comme la rougeole, la coqueluche, la scarlatine, l'érysipèle (rouget) et la tuberculose se sont toujours révélées plus létales chez les filles que chez les garçons. Seule la tuberculose affecte surtout les hommes plus âgés. Des travaux plus approfondis sur la réponse immunitaire aux maladies respiratoires sont nécessaires pour mieux comprendre cette disparité.

La seconde conférence, présentée par Diego Buriot, ex-conseiller spécial à l'OMS, avait pour sujet «**Menaces microbiennes pour la santé : facteurs favorisant la survenue des infections émergentes**». Après avoir rappelé que les six principales maladies tueuses sont le sida, la tuberculose, le paludisme, les maladies diarrhéiques aiguës, les maladies respiratoires aiguës et la rougeole, Diego Buriot souligne que les maladies épidémiques et émergentes - dont un grand nombre sont des zoonoses- peuvent survenir partout et à tout moment, qu'il s'agisse des pays en voie de développement ou des pays développés.

Les facteurs favorables au développement des maladies épidémiques et émergentes sont :

1) *L'adaptabilité du mode microbien*

Le mode microbien évolue en permanence en fonction du type de germe mais aussi en fonction du milieu, entraînant le développement de résistances aux nouveaux médicaments.

2) *Les facteurs de la démographie humaine et animale*

Le monde change et la densité de la population humaine augmente, tandis que, dans le même temps, les contacts entre l'homme et l'animal se font de plus en plus fréquents et étroits, ce qui favorise le contact avec des agents pathogènes inconnus. De plus, l'altération de l'environnement entraîne un changement de la distribution des populations animales, ce qui, inévitablement, favorise de nouveaux contacts.

3) *Le rôle des transports, en particulier du transport aérien, et du commerce des produits alimentaires*

La modification des techniques de production alimentaire n'est pas sans conséquences sur le développement de nouvelles zoonoses. La crise de l'encéphalite spongiforme bovine (ESB) et ses conséquences humaines (variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob), heureusement encore pour l'instant limitées, en constituent un exemple flagrant. Il faut également noter que l'exportation croissante des produits alimentaires, ainsi que l'augmentation des voyages internationaux, sont tout à fait favorables au risque de propagation d'agents infectieux. L'épidémie de SRAS a progressé à travers le monde en seulement quelques jours, alors qu'au début du siècle, il fallait des mois pour qu'une épidémie dépasse les frontières d'un continent.

4) *La multiplicité des facteurs de risque*

Les risques sont déterminés par une multitude complexe de facteurs tels que la démographie et le comportement humains, l'utilisation des terres et l'agriculture, les voyages et les échanges commerciaux, le climat, les pratiques sociales et leurs évolution, les facteurs économiques, les systèmes de gouvernance, les politiques de gestion sanitaire, les perceptions et les attitudes du public, les catastrophes naturelles et, en théorie, le bioterrorisme.

Les conséquences économiques des mesures sanitaires peuvent se révéler gigantesques. La crise de l'ESB a par exemple coûté 2 milliards de dollars au Gouvernement britannique. Les revenus liés au tourisme en Asie du Sud-Est ont baissé de 40 % lors de l'épidémie de SRAS et les taux d'occupation des hôtels à Hong-Kong ont chuté de 50 % au cours du premier trimestre 2003.

Il est certain que de nouvelles épidémies surviendront à l'avenir, dont certaines seront peut-être même intentionnelles. Aussi, des mesures de précaution s'imposent. Il importe tout d'abord de mettre en place des structures de surveillance au niveau des pays les plus pauvres, tout particulièrement en Afrique, qui est totalement exempte de laboratoires fonctionnels.

La recherche fondamentale doit également rester une priorité. La réaction de la communauté scientifique internationale pour faire face à l'épidémie de SRAS il y a trois ans et actuellement, pour la surveillance et le contrôle de du virus influenza aviaire hautement pathogène H5N1, mérite d'être saluée. Enfin le conférencier a souligné l'importance de la communication des scientifiques avec les médias, afin que ceux-ci puissent véritablement jouer un rôle pédagogique.

La dernière conférence de cette session, présentée par le Pr Jeanne Brugère-Picoux, de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort et président de l'AFAS, tentait de répondre à la question «**Pourquoi ce phénomène sans précédent de panzootie due au virus H5N1?**».

En effet, jusqu'alors les épizooties de peste aviaire dues à des virus influenza hautement pathogène (VIAHP) de sous-types H5 et H7 n'avaient jamais progressé sur autant de pays en touchant à la fois les volailles et les oiseaux sauvages avec la persistance de l'infection au Sud-Est asiatique. On sait maintenant que ce virus IAHP de sous-type H5N1 existe depuis 1996 en Chine, qu'il a subi des mutations mais qu'il ne s'est pas adapté à l'espèce humaine malgré des contaminations exceptionnelles. La première alerte liée à ce virus date de 1997 lorsqu'il y eut 18 personnes atteintes et 6 cas mortels à Hong-Kong. Mais c'est surtout après la crise du SRAS en 2003 que les responsables de l'OMS se sont inquiétés, face à cette maladie animale qui commençait à s'étendre dans le Sud-Est asiatique, du risque de mutation de ce virus qui, en s'adaptant à l'Homme, pourrait être responsable d'une pandémie grippale meurtrière similaire à

celle que nous avons connue lors de la grippe espagnole. Il s'ensuivit des plans de prévention contre la «grippe aviaire», notamment en France sans que les médias aient compris au départ qu'il s'agissait d'abord d'une maladie des volailles dans des pays sous-développés qui ne possédaient pas les moyens permettant d'étouffer dans l'œuf cette maladie très contagieuse avec des conséquences économiques désastreuses pour les éleveurs. Les faibles moyens de biosécurité des pays touchés par l'épizootie asiatique ont permis de noter une progression du virus vers d'autres pays, le plus souvent par l'intermédiaire des circuits commerciaux (volailles, coqs de combats, oiseaux de compagnie...). Le virus a même été isolé à partir de viandes de canard importées de Chine vers la Corée du Sud ou le Japon. Ces circuits commerciaux ne sont pas limités à l'Asie puisque la contamination de l'Afrique débuta au Nigeria avec l'importation de volailles chinoises. La persistance de l'infection en Asie a permis de noter que de nombreux oiseaux sauvages étaient sensibles au virus IAHP de sous-type H5N1 (moineaux, pigeons, faucons, et de nombreux oiseaux d'eau...). C'est ainsi que la première sérieuse alerte liée à une possibilité de propagation du virus véhiculé par des oiseaux sauvages eut lieu en avril 2005 lors de la découverte de nombreux cas de mortalité (en particulier plus de 5 000 oies à tête barrée) vers le lac Qinghai situé au centre de la Chine. Puis le virus circula d'est en ouest, touchant la Mongolie, la Russie et progressivement l'Europe sans que l'on connaisse toujours le rôle exact joué par les oiseaux sauvages par rapport aux échanges commerciaux dans l'apparition des foyers. C'est alors que l'on observa pendant l'automne 2005 une réaction médiatique importante du fait d'une constante confusion entre une affection des volailles bien présente dans de nombreux pays et un risque pour l'Homme d'une pandémie grippale dont la survenue est impossible à prévoir (dans un an ? trois ans ? cinq ans ? ou plus ?) et pour laquelle il n'est pas sûr que l'agent responsable sera obligatoirement de sous-type H5N1. Le risque lié aux oiseaux migrateurs ne pouvait plus être écarté mais il était très difficile de l'évaluer du fait que les départs et les routes de migration varient selon de nombreux facteurs (notamment les facteurs climatiques). De plus la situation épidémiologique liée à ce virus était sans précédent : tous les types d'élevages pouvaient être touchés de même que les oiseaux sauvages voire, plus exceptionnellement, des carnivores (tigres, chats, chien) et l'Homme. En fait l'agent pathogène a été apporté vers l'ouest de l'Europe (en particulier en Allemagne et en Autriche) par des oiseaux non migrateurs, en particulier des cygnes tuberculés, repoussés vers l'ouest par une vague de froid en janvier 2006. Mais les rares foyers de peste aviaire observés chez des volailles (dont l'un en France dans un élevage confiné de dindes) ont été vite étouffés du fait de la rigueur des mesures de biosécurité mises en place (alors que 741 cas d'infection ont été déclarés chez des oiseaux sauvages entre le 1^{er} février et le 21 mai 2006 en Europe occidentale).

La peste aviaire reste une zoonose exceptionnelle puisque seuls des contacts étroits entre l'Homme et les oiseaux infectés dans des conditions d'hygiène médiocres permettent la transmission du virus. De la fin de l'année 2003 au 25 janvier 2007, il y a eu 269 personnes hospitalisées avec 163 cas mortels. Si l'on constate la disparition des cas humains au Vietnam à partir de janvier 2006 (avec, parallèlement, la disparition des foyers aviaries) il n'en est pas de même pour l'Indonésie qui détient maintenant le record des cas humains dont les premiers sont apparus à la fin de l'année 2005.

Au 26 janvier 2007, le virus IAHP H5N1 demeure un problème car il est toujours en circulation en Asie, notamment en Chine et en Indonésie. Après l'espoir d'une éradication au Vietnam et en Thaïlande en 2006, de nouveaux foyers sont réapparus. L'apparition d'un foyer déclaré le 23 janvier 2007 en Hongrie fait craindre une progression du virus en Europe (peut-être plus par des pratiques commerciales que par l'intermédiaire des oiseaux sauvages puisqu'il n'y a aucun signe d'alerte avec des oiseaux trouvés morts comme ce fut le cas il y a juste un an). Quant au risque d'une pandémie humaine liée à ce virus H5N1 dont la survenue rapide semblait inéluctable et ce, dès fin 2003, on peut considérer qu'il importe surtout pour le moment de lutter contre la maladie aviaire responsable de ces contaminations humaines exceptionnelles. On n'a pas observé pour le moment une progression géographique du virus liée à un transport par des oiseaux sauvages comme ce fut le cas en 2005-2006 (la douceur du climat européen en automne 2006 a peut-être joué un rôle). Du fait de la présence de cas dans les zones de départ des couloirs de migration, la France est, au 27 janvier 2007, considérée au niveau de risque négligeable au taux ² ne justifiant pas d'un confinement des volailles élevées avec parcours extérieur.

En conclusion la présence pérenne du virus IAHP de sous-type H5N1 dans certains pays ne disposant pas de moyens suffisants pour appliquer les mesures de biosécurité nécessaires pour éviter la propagation du virus représente une menace persistante non seulement pour les pays atteints mais aussi pour des autres pays dans le monde entier. Les oiseaux sauvages (canards en particulier) peuvent favoriser le maintien de cette infection par un portage asymptomatique et transporter le virus vers d'autres pays mais il ne faut pas oublier le rôle essentiel joué par les pratiques commerciales pour expliquer la persistance de la panzootie actuelle.

¹ Ce niveau a été remonté d'un cran en février 2007 à la suite d'un foyer signalé chez des dindes anglaises dont l'origine semble liée à un commerce avec la Hongrie. Ce niveau faible justifie de renforcer la surveillance active et passive des oiseaux sauvages.

■ Enfin la quatrième et dernière session se rapportait aux «**Conditions favorisant la transmission et le contrôle des agents**» avec deux conférences.

La première conférence concernait «**L'épidémie de SRAS en Chine, expérience et solutions d'éradication**» par le D^r Guo Ji Sheng, Chief Doctor, Shijiazhuang Research Institute of Medical Science (Chine). La description clinique très complète des symptômes observés était remarquable et le D^r Guo Ji Sheng a présenté les éléments de la médecine traditionnelle chinoise instaurée en association avec la médecine occidentale anti-SRAS

pour lutter contre cette affection et favoriser une guérison plus rapide.

La dernière conférence de la journée a été présentée par le P^r Luc Montagnier (World Foundation Aids Research and Prevention, Paris) sur le sujet «**Comment renforcer nos défenses anti-virales**». Il apparaît que le renforcement des défenses immunitaires par l'emploi d'immunostimulants et d'anti-oxydants appropriés ou, pour les maladies respiratoires, d'un interféron d'origine leucocytaire sous forme orale.

*Jeanne Brugère-Picoux
Ecole nationale vétérinaire d'Alfort*

* *