COMMENTAIRE DE L'INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DÉVELOPPEMENT (IRD)

APPORTS DES RECHERCHES CONDUITES DANS LES PAYS DU SUD SUR LES MALADIES ÉMERGENTES INFECTIEUSES

Vincent Robert et Bernadette Murgue

Chargés de mission au département Sociétés et santé, IRD, Paris

Contexte

Les maladies transmissibles ne connaissent pas les frontières. Cet adage répété à l'envi est particulièrement vérifié dans le domaine des maladies émergentes infectieuses (MEI) dont une des caractéristiques est sa dimension internationale. Ces maladies, par définition, ne sont pas confinées dans leurs zones géographiques d'origine. Les MEI originaires des zones tropicales peuvent être importées et parfois se développer dans les zones tempérées (la peste aviaire, la fièvre catarrhale ovine). À l'inverse, les MEI originaires de zones tempérées semblent moins enclines à se disperser dans les zones tropicales (encore qu'un biais puisse exister du fait de la fréquente absence d'un système de surveillance performant). D'autres MEI se manifestent à la fois en zones tempérées et tropicales (West Nile, la grippe, ...). Les MEI concernent, de fait, l'ensemble de la planète.

Les zones de la surface du globe riches en biodiversité, y compris en termes d'agents pathogènes, se situent en zones tropicales. L'émergence des MEI est souvent un fait d'observation locale, dans le sanctuaire naturel de l'agent pathogène ou sur ses marges, en relation avec son réservoir ou son vecteur. Il en découle que les recherches nécessaires tant sur les maladies émergentes que sur l'émergence des maladies doivent être intégratives, avec une forte implication des pays du Sud. La thématique des MEI représente une opportunité autour de laquelle peut se construire un modèle de collaboration internationale. C'est par la constitution d'un réseau transdisciplinaire et multinational qu'une recherche pourra être créative et à la hauteur des enjeux.

Vu le nombre et l'importance des maladies zoonotiques impliquées, les MEI présentent aussi la caractéristique de relever de façon indissociable autant de la santé humaine que de la santé animale. Il en résulte qu'à l'interdisciplinarité et à la collaboration internationale s'ajoute l'indispensable nécessité d'un rapprochement des instituts traitant des questions de santé humaine et animale. Ces trois notions sont centrales dans la recherche sur les MEI. Mais c'est plus particulièrement sur la dimension internationale impliquant le Sud, que les auteurs de cette note souhaitent insister.

La recherche sur les MEI dans les pays du Sud

La recherche sur les maladies émergentes infectieuses n'est pas à ce jour à la hauteur des enjeux au Sud. Comment s'en étonner ? La recherche, bien qu'étant un moyen important du développement, représente une préoccupation à long terme, éloignée des urgences des pays du Sud que constituent la lutte contre la pauvreté et l'accès à la sécurité alimentaire. De plus, les pays du Sud ne sont pas homogènes, les contextes et les situations politiques sont divers et souvent peu propices à la mise en place d'une recherche de qualité.

Malgré ce constat, des recherches sont effectivement réalisées dans et avec les pays du Sud, prenant en compte l'état de l'environnement, et les implications qui en découlent sur l'état de santé des populations et des individus. L'IRD, le Cirad et le Réseau international des instituts Pasteur sont les trois principaux acteurs français qui, avec leurs partenaires du Sud et du Nord, consacrent une part importante de leurs ressources humaines et de leurs moyens matériels, pour œuvrer dans cette thématique. Dans le cadre du 6^e PCRD, ces trois Instituts se sont récemment associés pour élaborer le Projet européen EDEN (Emerging Diseases in a Changing European Environment). Ce programme accepté en 2004 dans le cadre du 6^e PCRD, associe une cinquantaine d'équipes de recherche européennes et africaines pour l'étude des risques de maladies émergentes ou réémergentes, principalement en Europe et dans le bassin méditerranéen, à la faveur de changements environnementaux.

Propositions

L'émergence de maladies nouvelles est un phénomène complexe et dynamique qui amène à s'intéresser aussi bien aux maladies elles-mêmes, qu'aux conditions de leur émergence et de la diffusion des agents infectieux responsables. Au cœur de ces émergences, on s'accorde à considérer le rôle majeur

joué par les changements, de tous ordres, sans doute sans précédent, qui interviennent dans les sociétés et leurs environnements. La croissance démographique, le vieillissement de la population, la concentration de sous-populations dans des niches *a priori* à risque, l'augmentation des voyages internationaux, le tourisme, l'urbanisation incontrôlée sont des changements récents des sociétés, en lien avec l'émergence des maladies. Les mécanismes qui sous-tendent l'émergence restent mal connus, mais il est établi qu'ils sont en relation avec des changements de pratiques et avec des modifications de l'environnement. Les besoins de recherche sont importants pour apprécier les impacts ou évaluer des options de gestion.

La question de l'émergence impose une approche interdisciplinaire, pluricentrique et comparative. Interdisciplinaire parce que les approches isolées, qu'elle soient épidémiologique, biologique, ou de sciences sociales ne sont pas à même de rendre compte du caractère toujours multifactoriel de l'émergence. Pluricentrique et comparative, parce que les niveaux de développement, les contextes naturels, sociaux et culturels, sont très différents, et que la comparaison des processus d'émergence est un moyen d'éclairer de façon originale ceux qui sont en cours, et de conduire, parfois, vers des solutions communes. Cette recherche couvre schématiquement trois domaines prioritaires relevant conjointement des sciences du vivant et des sciences sociales et humaines :

- la compréhension des déterminants, paramètres et mécanismes d'introduction, de maintien, de diffusion et d'évolution des agents infectieux à différentes échelles spatiales et temporelles et à différents niveaux d'organisation dans les écosystèmes ;
- les recherches finalisées à développer en amont des phénomènes d'émergence (épidémiosurveillance, détection d'événements rares ou inattendus, biotechnologies idoines) ;
- l'analyse des conséquences écologiques, sociales, politiques et économiques.

Remarque conclusive

Les maladies émergentes infectieuses posent des questions à l'échelle de la planète. Une réponse purement locale dans les pays du Nord, même si elle est la bienvenue dans le cadre d'un besoin de gestion de crise, ne saurait avoir un caractère exhaustif. La collaboration internationale et un fonctionnement en réseau constituent probablement la seule option organisationnelle cohérente des équipes de recherche et se place sinon en amont des crises, au moins en complément indispensable de leur gestion.

La France, avec ses traditions séculaires d'ouverture au Sud, garde une position privilégiée pour jouer un rôle proéminent. Les relations que nouent l'IRD, le Cirad, le Réseau international des instituts Pasteur et d'autres organismes de recherche comme l'Afssa, ou de surveillance comme l'InVS, dans la zone tropicale, y compris dans la France d'outre-mer, constituent des atouts à exploiter et à valoriser.

La mobilisation et le positionnement d'une part significative de la recherche française sur cette thématique, menée en partenariat avec d'autres recherches nationales ou internationales, mais surtout menées avec les acteurs de la recherche des pays tropicaux, devraient trouver dans les maladies émergentes infectieuses un champ d'activité dont bénéficieraient à la fois le développement des pays du Sud et nos régions du Nord.

PRÉSENTATION DU COMITÉ D'INITIATIVE SUR LES MALADIES ÉMERGENTES INFECTIEUSES

Vincent Robert, Bernadette Murgue* et Stéphane de La Rocque**

*Chargée de mission du Département sociétés et santé, IRD, Paris

**Chargé de mission, Cirad, Montpellier

Un comité, nommé comité d'initiative, a été créé en juin 2005. Il désigne une assemblée consultative composée de représentants nommés par leurs institutions respectives afin de stimuler une réflexion française sur le thème des maladies émergentes et de proposer à l'ANR la mise en place d'un programme spécifique en 2006. Il n'a cessé au cours du temps de s'enrichir de nouveaux membres, et rassemble aujourd'hui une large représentation des sciences du vivant et des sciences sociales et humaines. Il est ainsi composé d'une vingtaine de personnes issues de la recherche institutionnelle et universitaire, de l'industrie et d'ONG : Afssa, CEA, Cirad, CNRS, Ifremer, Inra, Inserm, Institut Pasteur, IRD, InVS, Service de Santé des Armées, Sanofi, Epicentre . . .

Tous les organismes contactés ont répondu favorablement et ont délégué un ou deux représentants. De même, tous les représentants des instituts ont manifesté leur soutien à cette initiative, et se sont déclarés intéressés pour accompagner l'évolution des travaux.

Une tâche essentielle du comité d'initiative a été de définir le périmètre du projet de programme à proposer à l'Agence nationale de la recherche :

- la limitation au domaine infectieux ;
- la prise en compte de la santé humaine, animale et des plantes ;
- l'équilibre entre les sciences du vivant et les sciences humaines et sociales ;
- la dimension internationale incluant la zone tropicale.

Un consensus a été dégagé. Il a été rendu visible sous la forme d'un document de format court, prenant en compte les recommandations des participants tout en préservant la cohérence du projet (voir ci-après des extraits de la fiche : « Les maladies émergentes infectieuses : maladies humaines, animales et végétales »). Ces caractéristiques ont également été présentées d'une autre façon, sous une forme synoptique qui décline les domaines pertinents (voir ci-après le tableau : « Recherches sur les maladies émergentes infectieuses »).

Le comité d'initiative reste mobilisé pour rédiger un programme détaillé visant à préciser les domaines qui relèveraient de ce thème, et ceux qui en seraient exclus. Le moment venu, il pourrait préfigurer un éventuel comité de pilotage d'un programme ANR. Quelle que soit la réponse de cette agence à la proposition du comité d'initiative, ce dernier pourrait mettre à profit les nombreux avis et contributions recueillis, alimentant une réflexion d'une grande richesse, pour jouer un rôle dans la nécessaire articulation entre les opérations de recherche et les organisations impliquées dans la surveillance des émergences de pathogènes. Par ailleurs, dans le domaine de la grippe aviaire abondamment alimenté par l'actualité, le comité pourrait trouver un vaste champ d'application et ainsi apporter sa réponse à l'importante demande sociale et aux évidents besoins de recherches, tant sur les aspects de médecine vétérinaire que sur les aspects zoonotiques avec éventualité de transmission interhumaine.

Les maladies émergentes infectieuses (maladies humaines, animales et végétales)

Contexte et enjeux

De nombreuses maladies transmissibles affectent encore lourdement **la santé de l'homme, des animaux et des plantes**. Aujourd'hui, des agents pathogènes totalement nouveaux émergent dans le monde, pendant que d'autres, identifiés

de longue date et considérés jusqu'alors comme maîtrisés, voient leur importance s'accroître. Les maladies liées à ces agents infectieux émergents peuvent avoir des conséquences majeures en termes de santé publique, de sécurité sanitaire, d'équilibre de filières agroalimentaires et d'échanges économiques. Elles influent déjà fortement sur les décisions politiques locales, nationales ou internationales, alors que les stratégies et les outils spécifiques adaptés à ces fléaux sont peu efficaces ou n'existent pas.

Ces maladies émergentes constituent un cadre nosologique particulier. Elles correspondent :

- soit au développement d'une maladie nouvelle, conséquence d'un agent pathogène nouveau, dans sa nature même, dans son mode de transmission, dans son expression et/ou son adaptation aux espèces hôtes ;
- soit à une maladie précédemment identifiée mais dont les manifestations sont nouvelles, associées à une augmentation brusque de l'incidence, de la gravité ou de l'aire géographique dans un pas de temps allant de quelques semaines/mois à une ou plusieurs décennies. Cette définition inclut donc la résurgence de maladies endémiques dans des populations plus sensibles ou moins surveillées et l'apparition de formes d'agents pathogènes résistants aux traitements.

Pour illustrer l'importance et l'actualité des maladies émergentes infectieuses (et sans insister sur la pandémie de sida qui a tué au cours de ces 25 dernières années plus de 25 millions de personnes), rappelons que :

- le Sras (syndrome respiratoire aigu sévère), avec 10 000 cas humains dont un peu moins de 1 000 décès, a eu un coût global estimé plus de 100 milliards de dollars pour l'économie mondiale ;
- l'éventualité d'une pandémie de grippe aviaire à transmission interhumaine interpelle les responsables du monde entier ;
- l'épidémie de la vache folle a entraîné 182 500 cas confirmés d'encéphalite spongiforme bovine au Royaume-Uni et l'embargo sur les produits d'origine bovine ;
- le virus de la panachure jaune du riz, la principale maladie qui affecte la riziculture irriguée en Afrique et à Madagascar, peut détruire la quasi-totalité d'une récolte.

L'**émergence** de maladies nouvelles est un phénomène complexe et dynamique qui amène à s'intéresser aussi bien aux maladies elles-mêmes qu'aux

conditions de leur émergence et de la diffusion des agents infectieux responsables. Au cœur de ces émergences, on s'accorde à considérer le rôle majeur joué par les changements, de tous ordres, sans doute sans précédent, qui interviennent dans les sociétés et leur environnement. Les mécanismes de ces phénomènes restent méconnus et les besoins de recherche sont importants pour apprécier les impacts ou évaluer des options de gestion.

Une particularité des maladies émergentes réside dans la difficulté d'appréciation des risques qui y sont associés. On constate parfois leur faible importance en santé humaine, vétérinaire ou agronomique et leur impact considérable sur l'**économie** mondiale et sur les mentalités et les peurs collectives. À l'inverse, la sous-estimation de la dangerosité des émergences constitue un facteur aggravant le danger. Cette spécificité inquiète les responsables intervenant dans le cadre de dispositifs légaux précis, contraints de se référer au principe de précaution (inscrit dans la Constitution française depuis mars 2005).

Objectifs

L'objectif du programme de recherche sur les maladies émergentes et les mécanismes impliqués dans l'émergence est de développer nos **connaissances scientifiques** en s'appuyant sur une recherche transdisciplinaire à la fois fondamentale et finalisée. Ce programme doit permettre à terme d'améliorer la surveillance et la lutte contre ces maladies, en intégrant les partenaires économiques et industriels impliqués dans le diagnostic, la production de médicaments et de vaccins, et la gestion des espèces hôtes et de leurs milieux.

C'est par la constitution de ce réseau transdisciplinaire qu'une recherche pourra être créative et à la hauteur des enjeux pour ces maladies planétaires impliquant évidemment les zones tropicales.

Justification d'un énoncé spécifique de recherche sur les maladies émergentes

La problématique des maladies émergentes infectieuses en santé humaine, animale et végétale est suffisamment vaste, originale et importante pour justifier une recherche spécifique. Cette recherche couvre schématiquement trois domaines prioritaires relevant conjointement des sciences du vivant et des sciences sociales et humaines :

- la **compréhension des mécanismes**, déterminants et paramètres d'introduction, de diffusion, d'évolution des agents infectieux à différentes

échelles spatiales et temporelles et à différents niveaux d'organisation dans les écosystèmes ;

- les **recherches finalisées** à développer en amont des phénomènes d'émergence (épidémiosurveillance, détection d'événements rares ou inattendus, biotechnologies idoines) ;
- l'**analyse des conséquences** écologiques, sociales, politiques et économiques.

De nombreuses équipes de recherche consacrent déjà une partie de leurs activités à l'étude des maladies émergentes infectieuses. L'annonce d'un financement pluri-annuel permettrait à la recherche française de se consacrer davantage à cette thématique et de s'afficher sur la scène internationale afin de bénéficier de crédits complémentaires, notamment au niveau européen et international.

Proposition d'un programme sur les maladies émergentes et délimitation des champs

Le programme porte sur les maladies émergentes telles que définies précédemment, (i) humaines, zoonotiques, animales ou végétales, (ii) dues à tout agent pathogène ou parasite : un prion, un virus, un procaryote, un eucaryote, (iii) sévissant dans les écosystèmes terrestres ou aquatiques.

Les domaines ci-après (liste non limitative) semblent pertinents :

1. l'**histoire** des maladies infectieuses, l'identification d'éléments récurrents au cours des émergences ;
2. la **description** des nouveaux agents pathogènes (diversité, phylogénie, variabilité génétique . . .) ;
3. les **mécanismes** moléculaires et physiopathologiques ;
4. la détection de **syndromes** rares, le dépistage précoce, les biais de recensement ;
5. l'**épidémiologie**, l'écologie des agents infectieux et leur expression phénotypique dans le contexte de changements globaux ou locaux et/ou d'écosystèmes particuliers, sans oublier les maladies nosocomiales ;
6. l'**écologie** des réservoirs d'agents pathogènes et des vecteurs éventuels, les modalités de circulation des agents pathogènes et le franchissement de la barrière d'espèce ;

7. les conditions et les mécanismes d'**émergence** et de **diffusion** des maladies dans leurs dimensions temporelles et spatiales, les pressions évolutives et leurs empreintes sur la génétique des populations de l'hôte, du réservoir, du vecteur et de l'agent causal ;
8. l'apparition des mécanismes de **résistance** aux médicaments anti-infectieux et traitements phytosanitaires ; les aspects culturels, sociaux et épidémiologiques de cette résistance, les **cibles** thérapeutiques ;
9. la **modélisation** de l'introduction et de la diffusion des agents émergents dans les populations et des **stratégies de prévention** et de lutte ;
10. les **moyens diagnostiques**, la veille microbiologique, les capacités d'intervention contre ces maladies incluant les vaccins et les stratégies de lutte intégrée ;
11. les aspects humains, **sociaux, économiques**, et de communication qui sous-tendent la compréhension, la perception et la gestion des maladies émergentes ;
12. la mise à disposition d'éléments scientifiques destinés aux organismes chargés d'aider les responsables politiques dans leur **communication** et leur **prise de décisions** en situation inhabituelle, les **politiques préventives**.

Recherches sur les maladies émergentes infectieuses

Définition du champ thématique

1. Aspects historiques, pathocénose, maladies disparues
2. Agents pathogènes
3. Identification de l'émergence : de l'origine du phénomène à l'épidémie
4. Définition des maladies émergentes : émergence, réémergence, émergence de pathogènes résistants, émergence vs. épidémie
5. Émergence chez l'homme, l'animal et le végétal
6. L'émergence, un phénomène planétaire (tropical/changement global/hot spots de biodiversité/Sud)

Histoire naturelle et caractérisation de l'émergence

1. Écosystèmes et changements globaux (climat, biodiversité, paysage, milieu très anthropisé. . .)
2. Dynamiques des populations, échelle spatiotemporelle
3. Modes de transmission
4. Franchissement de la barrière d'espèce
5. Physiopathologie et pathogenèse
6. Impacts des déterminants anthropiques, économiques, sociaux et culturels
7. Mutations et résistances
8. Dynamique des génomes

Risques et gestion des risques

1. Définition et perception du risque, disparités Nord-Sud
2. Facteurs de risque : échanges internationaux, mobilités, urbanisation. . .
3. Évaluation politique du risque
4. Le risque en termes de coût
5. Efficience des systèmes d'alerte et de l'accès aux soins
6. Poids et impact social, culturel et économique
7. La communication et l'attente sociétale

Recherche, prévention et contrôle

1. Analyse comparative : géographique/épidémiologique/clinique. . .
2. Études intégratives et transversales
3. Communauté d'espèces : homme/animal/végétal
4. Innovation des méthodes de détection, de diagnostic et de contrôle (vaccins et nouveaux médicaments. . .)
5. Épidémiosurveillance
6. Valorisation des banques de données
7. Modélisation : invasion biologique, épidémie, événements rares, signaux faibles. . .

8. Inventaire et identification des pathogènes émergents, paléomicrobiologie
9. Maladies orphelines et implication potentielle avec des pathogènes
10. Stratégies de contrôle