



EHESP

Ingénieur du Génie Sanitaire

Promotion : **2009-2010**

Date du Jury : **12 octobre 2010**

**Etude des déterminants de la distribution
géographique des agents infectieux et
discussion pour des politiques intégrées de
contrôle et surveillance des maladies
infectieuses**

Kévin JEAN

Lieu de stage :

UMR 2724 (CNRS-IRD-Univ. Montpellier)

Génétique et Evolution des

Maladies Infectieuses

Référent professionnel :

Jean-François Guégan

Référent pédagogique :

Pierre Le Cann

Remerciements

Mes remerciements vont...

... à **Jean-François Guégan**, mon maître de stage. Toujours présent, jamais pesant, il m'a laissé une grande autonomie, a su me recadrer dans mon travail lorsqu'il le fallait et a été une source de conseils, d'idées et de réflexions tout au long de ces quatre mois.

... à **Pierre Le Cann**, pour ses encouragements, ses remarques et ses commentaires durant mon travail de rédaction. Merci également à **Michèle Legeas**, pour m'avoir aidé à cadrer le sujet de ce stage et à le rendre compatible aux exigences de la formation IGS.

... à **Benjamin Roche**, pour ses réponses, ses conseils et sa disponibilité.

... à **Eric Elguero** et **Marc Choisy**, qui m'ont fait une place dans leur bureau et étaient toujours disponibles pour répondre à mes questions.

... à **tout les membres du GEMI**, et en particulier au secrétariat, pour m'avoir accueilli au sein de leur laboratoire.

... à **Frédérique Jourdain**, **Thierry Paux** et **Dominique Tricard**, tous trois de la Direction Générale de la Santé, qui ont accepté de répondre à mes questions.

... enfin, à **Tarik Benmarhnia**, pour toutes nos discussions, nos échanges et le soutien qu'il m'a apporté.

Sommaire

INTRODUCTION	1
1 CONTEXTE, OBJECTIFS ET ENJEUX	5
1.1 Quelques notions de base	5
1.2 Acteurs et contexte	7
1.3 Objectifs	9
1.4 Enjeux	9
2 ETUDE DE LA DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES AGENTS INFECTIEUX	11
2.1 Matériel et Méthodes	11
2.1.1 Acquisition des données	11
2.1.2 Analyses statistiques	13
2.2 Résultats	17
2.2.1 Etudes des déterminants intrinsèques à l'agent pathogène	17
2.2.2 Etude des déterminants de la richesse spécifique en agents pathogènes	19
2.2.3 Etude des déterminants de la présence/absence des maladies	21
2.3 Discussion	25
2.3.1 Données utilisées et indicateurs choisis	25
2.3.2 Déterminants intrinsèques à l'agent	26
2.3.3 Déterminants de la richesse spécifique en agents pathogènes	28
2.3.4 Déterminants de la présence/absence des maladies	29
Conclusions de l'étude	31
3 DISCUSSION POUR DES POLITIQUES INTEGREES DE CONTROLE ET DE SURVEILLANCE DES MALADIES INFECTIEUSES	32
3.1 Intégrer les connaissances sur l'agent pathogène	32
3.1.1 Risque d'apparition d'un nouvel agent pathogène de l'humain	32

3.1.2	Risque de propagation mondiale _____	34
3.1.3	Risque de spécialisation à l'humain _____	36
3.2	Intégrer les informations concernant l'environnement et les populations humaines	37
3.2.1	Où faut-il focaliser la surveillance du risque émergent ? _____	37
3.2.2	Quelles priorités dans la lutte contre les maladies infectieuses ? _____	39
3.3	Des causes souvent multifactorielles _____	42
3.3.1	Les changements comme cause principale d'émergence _____	43
3.3.2	Comment prendre en compte ces changements ? _____	45
	Epilogue : le dialogue entre chercheurs et décideurs _____	48
	CONCLUSION _____	51
	BIBLIOGRAPHIE _____	53
	LISTE DES ANNEXES _____	I

Liste des sigles utilisés

ANOVA :	ANalysis Of VAriance (analyse de variance)
AVCI :	Années de Vie perdues Corrigées par l'Incapacité
CDC :	Center for Disease Control and Prevention (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies)
CIA :	Central Intelligence Agency (Agence centrale de renseignement des Etats-Unis)
FAO :	Food and Agriculture Organisation (Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation)
GIDEON :	Global Infectious Diseases and Epidemiology Network
GLM :	Generalized Linear Model (modèle linéaire généralisé)
HCSP :	Haut Conseil de la Santé Publique
IDH :	Indice de Développement Humain
NTD :	Neglected Tropical Diseases (en français : maladies tropicales négligées)
OIE :	Office International des Epizooties, désormais Organisation mondiale de la santé animale
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR :	Odds Ratio (en français : Rapport de cote)
PIB :	Produit Intérieur Brut
RS :	Richesse Spécifique (<i>i.e.</i> nombre d'espèces différentes)
RSI :	Règlement Sanitaire International

Introduction

Alors qu'on considérait à la fin des années 1960 que « *le chapitre des maladies infectieuses [était] clos* », comme le déclara le directeur fédéral de la Santé des Etats-Unis, William H. Stewart (1967), force est de constater que les maladies infectieuses et parasitaires restent au XXI^{ème} siècle l'un des principaux fléaux de l'humanité. Certes, elles ne sont plus, depuis quelques années, la principale cause de mortalité à l'échelle de la planète (Figure 1.a), mais elles trônent toujours en tête du classement lorsque mortalité et morbidité sont toutes deux prises en compte (Figure 1.b et classement en Années de Vie perdues Corrigées par l'Incapacité¹). Outre ce funèbre fardeau, des études se sont efforcées ces dernières années de montrer l'influence qu'ont pu avoir les agents infectieux et parasitaires dans l'histoire humaine. Ces études ont ainsi mis en lumière le rôle qu'ont joué ces agents pathogènes, que ce soit au niveau de la dynamique des populations humaines (Morens *et al.*, 2004), de l'évolution de caractéristiques humaines (Guégan *et al.*, 2008), de la stabilité politique des pays ou encore de l'économie globale (Thornhill *et al.*, 2009).

Ce fardeau imposé par les maladies infectieuses à l'humanité est principalement dû à une poignée de pathologies bien connues (VIH/SIDA, tuberculose, paludisme). Mais l'apparition d'un grand nombre de nouveaux agents infectieux ces dernières décennies laisse penser que cette liste de maladies majeures pourrait s'allonger. En effet, depuis les trois dernières décennies, ce sont en moyenne un à deux nouveaux agents infectieux qui émergent chaque année (Woolhouse & Antia, 2007 ; voir aussi Figure 3). Par ailleurs, une dizaine de maladies endémiques, celles qu'on appelle les maladies tropicales négligées, continuent de sévir au sein des communautés les plus pauvres de la planète, affectant près d'un milliard de personnes (Hotez *et al.*, 2009). Ces maladies négligées sont pourtant très bien connues et les traitements disponibles relativement efficaces.

Toutefois, malgré leur impact sanitaire, social et économique majeur et la menace qu'ils constituent, la distribution spatiale de ces agents pathogènes à l'échelle de la planète est encore mal comprise. Des pistes ont été lancées quant aux déterminants socio-économiques, comportementaux et environnementaux de cette distribution. Concernant les déterminants environnementaux et écologiques, des facteurs abiotiques ont déjà été identifiés, comme le climat (Lafferty, 2009) et la latitude (Guernier *et al.*, 2004). Intuitivement, les déterminants biotiques paraissent d'une importance évidente en ce qui concerne les agents pathogènes à réservoirs ou à vecteurs. Ainsi, la diversité et la

¹ Années de Vie perdues Corrigées par l'Incapacité (AVCI) : indicateur correspondant à la perte d'années de vie en bonne santé, prenant donc en compte l'impact de différents risques en terme de mortalité et morbidité.

richesse en agents pathogènes de l'humain dans une région donnée ont pu être mises en relation avec la diversité et la richesse en mammifères ou en oiseaux (Dunn *et al.*, 2010).

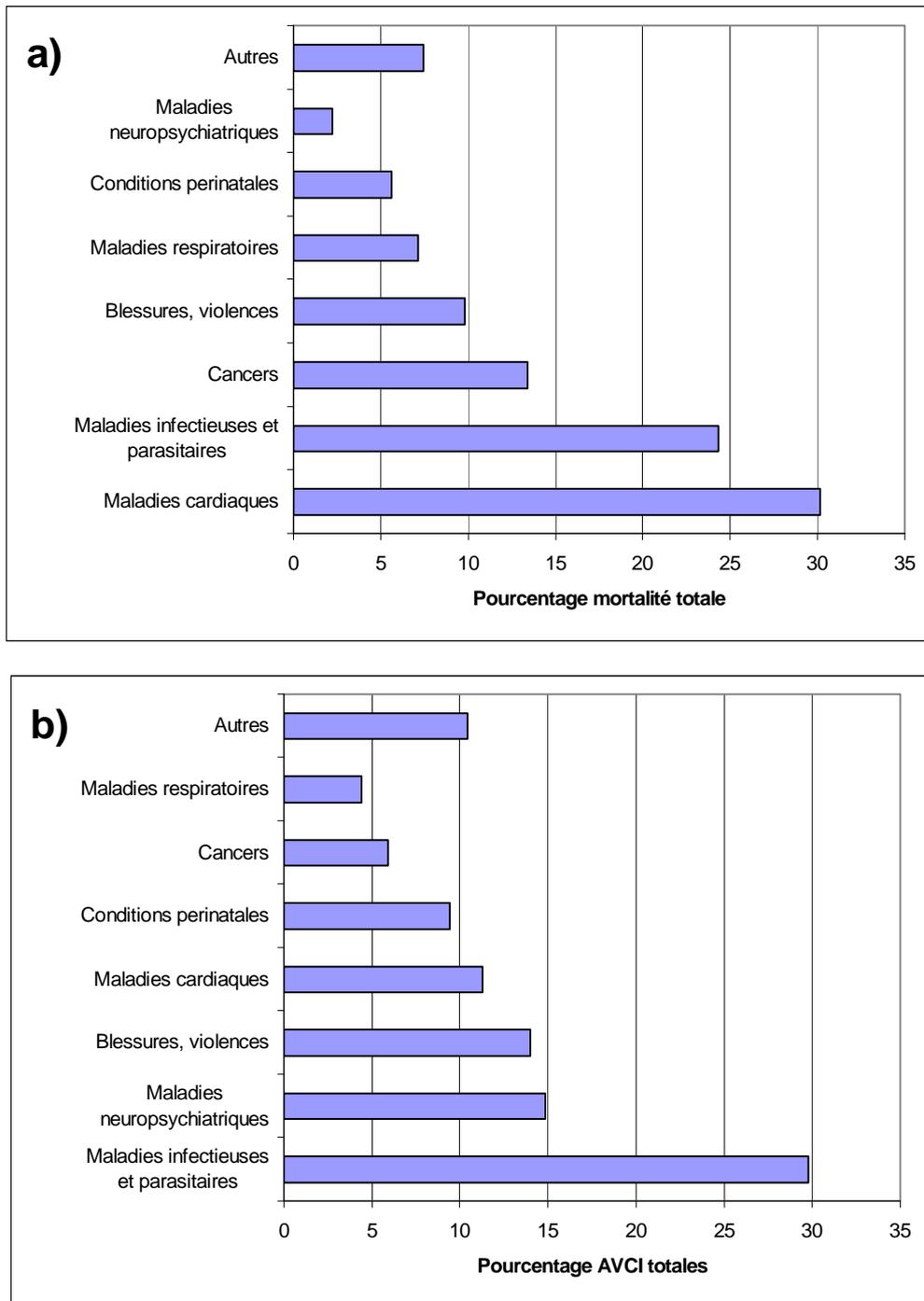


Figure 1 : Histogramme représentant la part des principaux facteurs de risques a) dans la mortalité mondiale, b) dans la totalité des AVCI à l'échelle de la planète (source : WHO, 2008a).

Si certains déterminants de la distribution géographique des agents pathogènes de l'humain ont ainsi été identifiés, rares sont les études ayant tenté une approche multifactorielle. Or, l'interaction entre un agent pathogène et son hôte (ici, l'Homme),

s'inscrit dans un équilibre intégrant l'environnement dans lequel évoluent les deux acteurs (Figure 2). La prise en compte de cet aspect peut donc mener à une meilleure compréhension des mécanismes à la base de la présence ou l'absence d'agents pathogènes dans une région donnée.

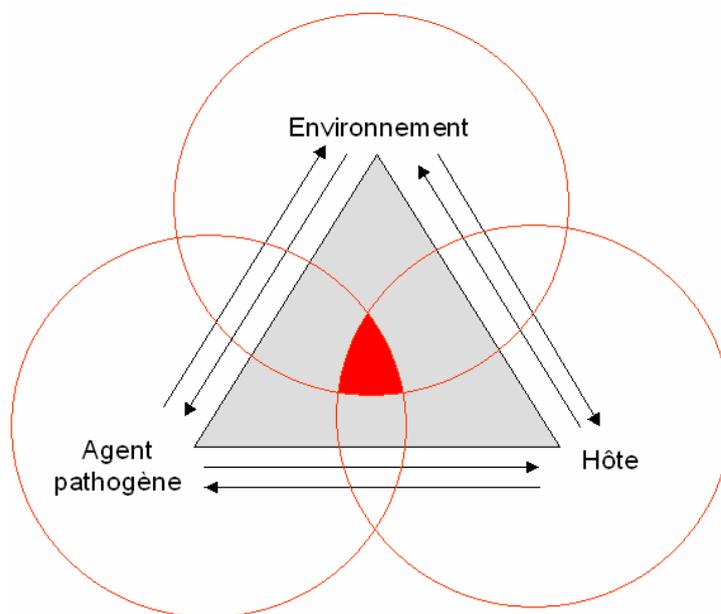


Figure 2 : Schématisation des interactions associant un agent pathogène, un hôte et un environnement. Le développement de la maladie (triangle rouge) ne se déclare qu'à l'intersection de trois ensembles de conditions favorables. D'après Leport & Guégan/HCSP, 2010.

Nous allons tenter ici d'étudier la distribution globale des agents pathogènes de l'humain en nous plaçant dans ce schéma triptyque « *agent pathogène* » - « *hôte* » - « *environnement* ». Le but d'une meilleure compréhension de cette distribution étant *in fine* de pouvoir assurer le mieux possible, à une échelle globale et par le biais de politiques pertinentes, le contrôle et la surveillance des maladies infectieuses, en particulier des maladies infectieuses émergentes.

Après avoir défini et discuté quelques notions de référence et détaillé les objectifs de notre étude, nous présenterons le travail scientifique qui a été effectué, ses résultats et les interprétations que nous pouvons en tirer. Enfin, nous nous efforcerons de discuter certaines politiques de santé nationales ou internationales, à la lumière de nos résultats et de quelques travaux récents ; l'objectif de cette discussion étant d'émettre quelques recommandations qui pourraient amener des politiques de santé plus intégrées.

1 CONTEXTE, OBJECTIFS ET ENJEUX

1.1 Quelques notions de base

Maladie infectieuse

On appelle **maladie infectieuse** une maladie due à la présence d'un organisme pathogène microbien (virus², bactéries, protozoaires, champignons) ou parasitaire. On sépare parfois ces différents groupes taxinomiques en deux classes. Les microparasites, invisibles à l'œil nu et qui induisent généralement une immunité durable, regroupent les virus, les bactéries, les protozoaires et les champignons. Ce sont généralement ces microparasites qui sont responsables de maladies épidémiques. La classe des macroparasites, plus grands et visibles à l'œil nu, regroupe principalement des helminthes et des arthropodes. Ces macroparasites n'induisent pas d'immunité durable et sont généralement responsables de maladies endémiques (Combes, 2005). Ce sont en fait souvent ces macroparasites que l'on désigne sous le terme simple de parasite. Nous utiliserons ici indifféremment les termes macroparasites et helminthes.

Maladie infectieuse émergente

Concernant les **maladies infectieuses émergentes** de nombreuses définitions ont été données, et aucun consensus autour d'une définition universelle n'a encore été trouvé, à tel point que différents organismes internationaux en ont des définitions différentes (OMS, CDC...). Cependant, la plupart des définitions englobent deux composantes, (Fagherazzi-Pagel/CNRS, 2007), à savoir :

- la notion d'apparition d'un agent infectieux nouveau ou de modification d'un agent pathogène connu (e.g. apparition de résistances aux drogues) ou de la pathologie dont il est la cause (e.g. évolution de la pathologie elle-même) ;
- la notion d'augmentation d'incidence, dans un espace donné ou dans un groupe de population donné, d'une maladie infectieuse connue.

² Compte tenu de la difficulté de statuer sur l'appartenance ou non des virus au monde vivant, ceux-ci ne sont pas toujours considérés comme des microbes. Nous avons fait le choix de les inclure dans cette catégorie. De même, les prions, qui ne peuvent pourtant pas être considérés comme vivants, sont parfois considérés comme des agents infectieux. Nous n'avons pu les prendre en compte dans notre étude, faute de données.

La définition que nous avons retenue pour cette étude, et qui comprend également ces deux composantes, est celle adoptée par le Groupe de Travail Maladies et Situations Emergentes, du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), c'est à dire : « *un phénomène infectieux - ou présumé infectieux - inattendu (en référence à ses propriétés intrinsèques ou à la connaissance que l'on a de sa biologie), touchant l'homme, l'animal ou les deux* » (Leport & Guégan/HCSP, 2010).

La notion d'émergence reste cependant très discutée, dans la mesure où elle est souvent associée à une amélioration des connaissances ou des techniques d'identification des agents infectieux. Pour le domaine des sciences sociales notamment, la notion d'émergence traduirait finalement moins un concept objectif que l'intérêt que les scientifiques portent à une pathologie particulière.

On voit ainsi que la distinction entre maladie infectieuse et maladie infectieuse émergente n'est pas aisée. Ainsi, pour la suite de ce travail, le terme « maladie infectieuse émergente » fera expressément référence à la définition que nous avons retenue. L'utilisation du terme « maladie infectieuse » renverra aux maladies infectieuses en général, émergentes ou non.

Notons enfin que, lorsqu'une maladie infectieuse réapparaît dans une zone géographique où elle est historiquement connue mais d'où elle avait disparu, on parle de **réémergence**.

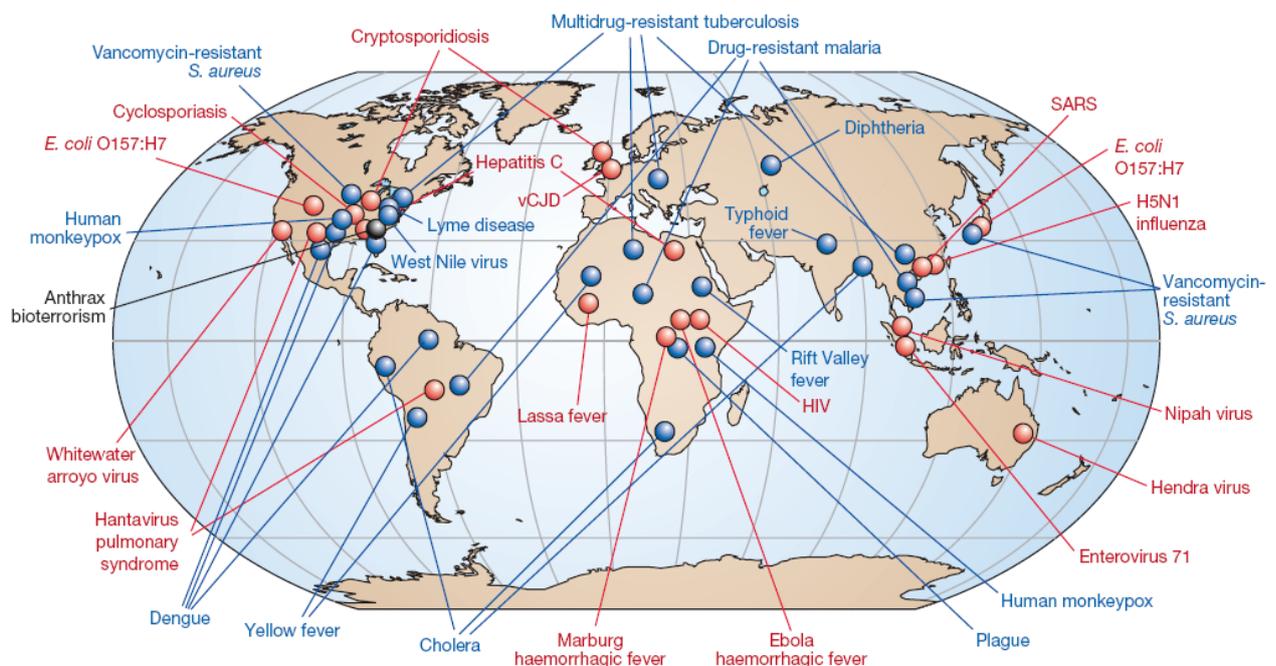


Figure 3 : Carte représentant les principaux événements d'émergences ou de réémergences des 40 dernières années ainsi que leur localisation géographique. En rouge : maladies nouvellement apparues. En bleu : maladies réémergentes ou dont l'incidence a augmenté. En noir : un exemple d'émergence liée au bioterrorisme. Tiré de Morens *et al.*, 2004.

La Figure 3 présente les principaux événements d'émergences ou de réémergences de ces dernières décennies.

Notion de vecteur, réservoir et compétence

La biologie de certaines maladies infectieuses implique parfois l'existence de vecteurs et/ou réservoir. Si la notion de vecteur est communément partagée, celle de réservoir est plus sujette à discussion.

Un **vecteur** est un porteur vivant (généralement un arthropode), qui transporte un agent infectieux d'un individu infecté, ou de ses déjections, à un individu réceptif, sa nourriture ou son environnement immédiat (Guégan *et al.*, 2007). L'agent infectieux peut ou non traverser un stade de développement à l'intérieur du vecteur.

Le terme **réservoir** peut s'appliquer à un être vivant, animal ou végétal, mais également à une substance ou à un type de sol. De plus, lorsqu'il s'applique aux organismes vivants, ce terme peut faire référence à plusieurs niveaux d'observation : individus, populations, méta-populations (*i.e.* ensemble de sous-populations connectées entre elles par des flux migratoires). Pour être défini comme tel, un réservoir doit remplir trois fonctions par rapport à un agent pathogène : il doit pouvoir assurer son maintien, son développement et sa redistribution (Guégan *et al.*, 2007).

A défaut d'autre précision, nous utiliserons ici le terme réservoir dans le sens « réservoir animal autre que l'humain ».

Les notions de réservoir et de vecteur doivent toujours être accompagnées de la notion de **compétence**. Un réservoir ou un vecteur est d'autant plus compétent qu'il sera susceptible de transmettre un agent pathogène à un hôte réceptif après avoir été lui-même infecté. Ainsi, si un agent pathogène a plusieurs espèces réservoirs, elles ne joueront pas le même rôle dans sa transmission suivant qu'elles sont peu ou très compétentes.

1.2 Acteurs et contexte

Les domaines du contrôle et de la surveillance des maladies infectieuses impliquent principalement deux secteurs différents : la recherche et les autorités sanitaires. Comme nous l'avons déjà dit, le but final de la recherche dans le domaine des maladies

infectieuses n'est autre qu'une meilleure compréhension des dynamiques de ces maladies afin de permettre aux autorités sanitaires d'en assurer le contrôle. Cependant, le dialogue entre ces deux types d'acteurs et la prise en compte des besoins des uns par les autres ne sont pas toujours évidents. Ce point fera l'objet d'un développement particulier (voir partie **Epilogue**).

Dans le domaine des maladies infectieuses, le risque est rarement borné aux frontières nationales, plus particulièrement en ce qui concerne un agent nouvellement apparu dont on ne connaît pas le risque de propagation. Dans ce contexte, où une coordination internationale est indispensable, trois organismes mondiaux font office d'autorités sanitaires : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO).

Dans le domaine des maladies infectieuses les principaux rôles de l'OMS sont³ :

- l'aide au développement des pays les moins avancés, notamment par le biais de campagnes de prévention ou de vaccination ;

- l'animation d'un réseau de surveillance et d'information, ainsi que la coordination de l'action internationale en cas d'urgence sanitaire (notamment par le biais du nouveau Règlement Sanitaire International, entré en vigueur en 2007 ; voir WHO, 2005) ;

- la production d'informations sanitaires faisant autorité.

Dans le domaine des maladies infectieuses, l'OIE a pour rôle principal de centraliser puis de diffuser les informations pertinentes en terme de santé animale⁴.

La FAO, dont les missions englobent expertise et diffusion d'information dans le domaine agroalimentaire, est également compétente dans le domaine des maladies infectieuses animales ou végétales liées aux pratiques agricoles et agronomiques. Ainsi, il arrive que ces trois organisations travaillent en concertation sur des dossiers où les enjeux peuvent concerner la santé humaine, comme c'est le cas par exemple pour les zoonoses (e.g. WHO-FAO-OIE, 2004)

Cependant, il est à noter qu'en termes de santé, chaque état membre de l'OMS, de la FAO ou de l'OIE reste souverain et que l'ingérence ne fait pas partie des moyens d'action de ces organisations, même si elles sont en droit de demander à un état membre de leur rendre des comptes sur une situation préoccupante.

3 <http://www.who.int/about/agenda/fr/index.html>, consulté le 18 août 2009

4 http://www.oie.int/fr/OIE/fr_about.htm?e1d1 consulté le 18 août 2009

1.3 Objectifs

L'objectif de ce travail a été d'étudier l'influence de différents déterminants dans la distribution géographique des agents infectieux : déterminants propres aux agents infectieux (taxinomie, dépendance à des espèces animales), à leur hôte, l'humain (facteurs démographiques et socio-économiques), ou à leur environnement (facteurs biogéographiques et climatiques). Selon les préconisations du Groupe de Travail Maladies et Situations Emergentes du HCSP (Leport & Guégan/HCSP, 2010), une attention particulière a porté sur l'étude de l'influence de ces différents facteurs dans leur globalité, afin de pouvoir prendre en compte les effets synergiques qu'ils peuvent avoir lorsqu'ils sont combinés.

L'étude a reposé sur une analyse statistique de données épidémiologiques extraites de la base GIDEON (Global Infectious Diseases and Epidemiology Network, <http://www.gideononline.com>) et de données biogéographiques, socio-économiques et démographiques issues pour la plupart du *World Factbook*⁵, publié annuellement par la CIA (Centrale Intelligence Agency, l'agence centrale de renseignement des Etats-Unis).

A la lumière des résultats de cette étude et de travaux récents portant sur les mêmes thématiques, nous nous sommes enfin risqués à une discussion de certaines politiques internationales de santé et à l'émission de quelques recommandations qui, selon nous, permettraient de mieux intégrer les récentes avancées dans la compréhension du risque infectieux. Les domaines de la surveillance du risque émergent et de la recherche d'efficience dans le contexte de pays en voie de développement ont entre autres été abordés.

1.4 Enjeux

Nous avons déjà discuté de l'impact sanitaire des maladies infectieuses et la Figure 1 le résume bien. Cependant, un impact social et économique énorme s'ajoute à cet impact sanitaire. L'exemple de l'épidémie de VIH/SIDA est une fois de plus effarant sur le point social : dans la plupart des pays sub-sahariens les programmes éducatifs et sanitaires sont considérablement affaiblis par la disparition d'une grande partie des instituteurs et du personnel soignant affectés par la maladie⁶. Par ailleurs, l'impact économique direct et indirect (dans les deux cas difficile à calculer précisément) des maladies infectieuses est lui aussi considérable. L'impact direct implique des dépenses de

⁵ disponible sur le site : <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/>

⁶ voir <http://www.avert.org/aids-impact-africa.htm>, consulté le 22 août 2010

santé des états ou des ménages, l'impact indirect implique tout le manque à gagner qui peut faire suite à une infection invalidante ou mortelle.

Prenant en compte leur impact à ces différents niveaux, tout porte à croire que les maladies infectieuses gangrènent substantiellement l'économie de nombreux pays, et notamment en Afrique sub-saharienne. Des économistes ont d'ailleurs décrit à ce sujet des mécanismes de rétroactions entre maladies infectieuses et situation économique (les maladies infectieuses ayant un impact négatif sur l'économie et une économie en difficulté ayant un impact négatif sur le contrôle des maladies infectieuses) qui pourraient enfermer ces pays dans des « pièges à pauvreté » (Bonds *et al.*, 2009).

Enfin, les maladies infectieuses impliquent également un budget international énorme en terme de recherche et développement (plus de 3 milliards de US\$ pour les Etats-Unis en 2008⁷) et d'aide au développement. Une utilisation efficace et efficiente de ce budget passe nécessairement par des politiques de santé pertinentes et donc par une bonne compréhension des maladies infectieuses, incluant leur dynamique d'émergence et de transmission/propagation. C'est à cette condition que l'on pourra espérer diminuer significativement l'impact global des maladies infectieuses.

⁷chiffres du Population Reference Bureau, disponibles sur le site <http://www.prb.org/Journalists/Webcasts/2010/hotezpolicyseminar.aspx> consulté le 12 août 2010

2 ETUDE DE LA DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES AGENTS INFECTIEUX

2.1 Matériel et Méthodes

Le but de notre étude a été de décrire statistiquement la relation entre la distribution spatiale de pathogènes humains et, d'une part, différentes caractéristiques des agents pathogènes, et, d'autre part, des variables environnementales, démographiques ou socio-économiques prises à l'échelle de pays ou de territoires administratifs. L'analyse est basée sur des statistiques descriptives et inférentielles reposant sur plusieurs modèles linéaires généralisés (GLM). La totalité des analyses a été menée sous le logiciel R (<http://www.r-project.org>).

2.1.1 Acquisition des données

Richesses et compositions spécifiques

Les données utilisées ont été extraites et compilées à partir de la base de données GIDEON (Global Infectious Diseases and Epidemiology Network), consultée en 2007 (jeu de données utilisées par Smith *et al.*, 2007). GIDEON regroupe des informations cliniques et épidémiologiques concernant 332 maladies infectieuses et parasitaires affectant l'humain. La présence ou absence de chacune de ces pathologies est notamment reportée pour 222 pays ou territoires administratifs. GIDEON est mise à jour tous les mois par recherche de publications sur *Medline* en fonction d'une liste de mots clés et par recherche d'informations publiées par les Ministères de la Santé nationaux, par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention).

Des 332 maladies renseignées dans la base, celles ne répondant pas aux critères suivants ont été exclues de l'analyse :

- les pathologies dont les informations concernant les vecteurs et/ou réservoirs de l'agent infectieux ne sont pas renseignées ;
- les pathologies dont la présence/absence n'est pas renseignée pour plus de 10% des pays ;
- les pathologies pouvant être imputables à différents agents infectieux.

Pour plus de simplicité, et nous étant assuré que, à partir de ce dernier critère, une pathologie ne correspond qu'à un et un seul agent pathogène, nous parlerons indistinctement d'une pathologie ou de l'agent infectieux qui en est la cause. Ce choix est fait dans un souci de simplicité et en étant conscient que cet usage est abusif.

L'analyse finale a porté sur 271 agents pathogènes répartis selon le critère taxinomique en 5 classes : bactéries (n=86), champignons (n=15), virus (n=86), protozoaires (n=20) et helminthes (n=64). Par ailleurs, une classification reposant sur l'existence de vecteurs et/ou de réservoirs pour les différents pathogènes, comme indiqué par GIDEON, a été effectuée, et a conduit à distinguer 4 catégories : agents strictement humains (n=77), agents à réservoir(s) autre(s) que l'humain (n=116), agents à vecteur(s) et à réservoir(s) autre(s) que l'humain (n=67) et agents à vecteur(s) mais avec l'humain comme seul réservoir (n=11).

Données relatives aux pays et territoires

Les informations relatives aux 222 pays considérés par GIDEON ont été obtenues à partir de différentes bases de données. Afin de pouvoir utiliser des tests et des méthodes statistiques paramétriques, certaines des variables utilisées ont été transformées afin d'être normalisées (Tableau 1). Les variables étant exprimées dans des unités différentes et la suite des analyses reposant sur des comparaisons de coefficients de modèles linéaires (dépendants de l'unité de la variable), nous avons harmonisé le jeu de variables par centrage-réduction.

Abréviation	Variable	Transformation	Source
<i>lat</i>	latitude	valeur absolue	<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>surface</i>	Surface (en km ²)	log	<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>Tmoy</i>	Température moyenne		<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>DeltaT</i>	Variation maximale de température		<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>Plumoy</i>	Pluviométrie moyenne		<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>DeltaPlu</i>	Variation maximale de pluviométrie		<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>PIB</i>	Produit Intérieur Brut (par habitant)	log	<i>World Fact Book</i> , CIA, 2005
<i>IDH</i>	Indice de Développement Humain		<i>Human Development Reports</i> , PNUD, 2009
<i>tauxnais</i>	Taux de naissance (pour 1000 habitants)		<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>tauxdec</i>	Taux de décès (pour 1000 habitants)		<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>pop</i>	Population	log	<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001
<i>dens</i>	Densité de population (en habitant/km ²)	log	<i>World Fact Book</i> , CIA, 2001

Tableau 1 : Variables utilisées pour l'étude statistique, ainsi que leurs abréviations, sources et transformations éventuelles en vue de la normalisation

2.1.2 Analyses statistiques

Statistiques descriptives

Pour chaque agent pathogène, le nombre de pays ou territoires colonisés a été calculé. Différents histogrammes présentant le nombre de pays colonisés en fonction, d'une part, de la catégorie et, d'autre part, de la taxinomie des pathogènes ont été tracés (Figure 5).

Modèle Linéaire Généralisé expliquant la probabilité d'expansion d'un agent infectieux

Nous avons considéré qu'un pathogène circulait à l'échelle de la planète s'il avait colonisé un nombre de pays supérieur à 200. Une variable qualitative *agent ubiquitaire* a ainsi été considérée, prenant le niveau 1 si le pathogène était présent dans plus de 200 pays et le niveau 0 dans le cas contraire (pathogène présent dans un nombre de pays \leq 200).

Afin d'estimer des *odds ratio*⁸ de la probabilité d'expansion globale du pathogène, deux GLM à erreur binomiale (*i.e.* modèles logistiques) ont été effectués afin d'expliquer la variable *agent ubiquitaire* : le premier avec la variable explicative *taxinomie* et le second avec la variable explicative *catégorie*. Les *odds ratio* ont été estimés à partir des paramètres des modèles respectifs.

Nous avons ensuite construit un autre modèle linéaire généralisé (GLM) à erreur binomiale afin d'expliquer la variable « agent ubiquitaire » en fonction des deux variables *catégorie* et *taxinomie* de l'agent pathogène, en intégrant un terme d'interaction entre ces deux variables. La prédiction, à partir de la catégorie et de la taxinomie d'un agent, de sa probabilité de se propager à l'échelle de la planète (*i.e.* dans plus de 200 pays) a été calculée à partir du modèle. La part de variance expliquée par le modèle a été estimée à l'aide du pseudo- R^2_{adj} calculé d'après la formule :

⁸ Les *odds ratio* (ou rapports de côtes) représentent le rapport entre la probabilité qu'un événement (ici, le fait de se propager à l'échelle de la planète) soit réalisé pour un groupe A (ici, par exemple, les bactéries) et la probabilité que ce même élément soit réalisé pour un groupe B (ici, par exemple, les bactéries). Dans cet exemple, on l'interpréterait sous la forme : « un virus a n fois plus de risques de se propager à l'échelle de la planète qu'une bactérie ».

$$\text{pseudo-}R^2_{\text{adj}} = \left(\frac{\left(\frac{\text{Déviance Nulle}}{ddl_{\text{Déviance Nulle}}} \right) - \left(\frac{\text{Déviance Résiduelle}}{ddl_{\text{Déviance Résiduelle}}} \right)}{\left(\frac{\text{Déviance Nulle}}{ddl_{\text{Déviance Nulle}}} \right)} \right) \quad (1)$$

Modèle Linéaire Généralisé expliquant la Richesse Spécifique en agents pathogènes dans une région donnée

Pour chacune des 12 variables explicatives concernant les pays (Tableau 1), nous avons effectué un GLM à erreur poissonnienne⁹ pour expliquer la Richesse Spécifique (RS) en agents pathogènes observée par pays ou territoires. Pour chaque modèle, la significativité de la variable explicative a été testée et la part de variance expliquée a été estimée à l'aide du pseudo- R^2_{adj} calculé d'après la formule (1).

Construction des diagrammes ternaires

Le but de cette analyse était, au niveau de chaque agent pathogène, d'identifier les principaux déterminants de sa présence/absence dans un pays. Pour ce faire, l'analyse statistique devait reposer sur une comparaison de variables entre les pays « avec » et les pays « sans » l'agent pathogène étudié. Ainsi, les maladies présentes dans tous les pays de la base ont été exclues *a priori* de l'analyse (absence de pays « sans » pour la comparaison). Pour des raisons de puissance statistique, nous avons limité l'étude aux pathogènes présents dans au moins 5 pays et au plus 200 pays ; 123 pathogènes ont ainsi été retenus. Les agents pathogènes ont été classés dans les catégories « à réservoir » (autre que l'humain), « sans réservoir », « à vecteur » et « sans vecteur » selon la base des informations disponibles dans GIDEON. Par ailleurs, nous avons retenu comme agents pathogènes d'intérêt en santé publique les 30 agents référencés dans l'index du site de l'OMS¹⁰. Un score (sur une échelle de 0, minimum, à 3, maximum) a été attribué à chaque agent en fonction du nombre d'Années de Vie perdues Corrigées par l'Incapacité (AVCI) dont il est responsable à l'échelle de la planète (d'après WHO, 2008a) (pour le détail des chiffres d'AVCI, voir l'Annexe 1).

⁹ L'erreur de type poissonnienne (*i.e.* les résidus du modèle suivent une distribution de Poisson) est à utiliser pour un GLM expliquant une variable de comptage, comme c'est le cas pour la Richesse Spécifique (comptage d'un nombre d'espèces).

¹⁰ <http://www.who.int/topics/> consulté le 8 juillet 2010

code	Maladie	Score sur AVCI
BAB	Babésiose	0
CCF	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	0
CHI	Chikungunya	0
CHO	Choléra	0
DEN	Dengue	1
DRA	Dracunculose	0
EBO	Fièvre Ebola	0
FBM	Filariose de Malaisie	2
FIB	Filariose de Bancroft	2
JEN	Encéphalite japonaise	1
LAF	Fièvre de Lassa	0
LEC	Leishmaniose cutanée	2
LEP	Lèpre	1
LEV	Leishmaniose viscérale	2
LYM	Maladie de Lyme	0
MAL	Paludisme	3
MAR	Fièvre de Marburg	0
MYU	Ulcère de Buruli (<i>M. ulcerans</i>)	0
ONC	Onchocercose	1
PLA	Peste	0
QFE	Fièvre Q	0
RAB	Rage	0
RVA	Fièvre de la vallée du Rift	0
SHH	Schistosomiase (<i>S. haematobium</i>)	2
SHM	Schistosomiase (<i>S. mansoni</i>)	2
TAF	Trypanosomiase africaine (maladie du sommeil)	2
TAM	Trypanosomiase américaine (Chagas)	1
WNI	Fièvre à virus West Nile	0
YAW	Pian	0
YFE	Fièvre jaune	0

Tableau 2 : Maladies d'intérêt en santé publique internationale et score associé (établi sur AVCI, d'après WHO, 2008a). Pour le détail des chiffres d'AVCI, voir Annexe 1.

Des 12 variables sur les pays, 3 ont été retenues pour expliquer la présence/absence des pathogènes. Le but était de retenir une variable de type biogéographique, une de type socio-économique, et une de type démographique. Le choix s'est fait sur la base des variables expliquant le plus la Richesse Spécifique (sur la base des pseudo- R^2_{adj} des GLM univariés de la partie précédente) et les moins corrélées entre elles ($r < 0,30$) afin d'éviter le problème de multi-colinéarité (voir Annexe 2). Les variables ainsi retenues furent *DeltaPlu*, *PIB* et *Pop* (voir Tableau 1), variables couramment mises en évidence dans d'autres études (Guernier *et al.*, 2004 ;Dunn *et al.*, 2010). Une étude exploratoire sur la base d'analyses multivariées (Analyse en Composante Principale, Analyse Factorielle de Correspondance) avait par ailleurs mené aux mêmes conclusions quant à la sélection de ces variables.

Pour chaque pathogène, un GLM à erreur binomiale (*i.e.* modèle logistique) a été réalisé pour estimer sa probabilité de présence en fonction des trois variables retenues. Seuls les modèles significatifs pour un seuil alpha $< 0,05$ ont été retenus. Afin de visualiser l'importance de chaque variable dans la distribution d'un pathogène donné, nous avons adapté un type de représentation graphique initialement développé dans le

domaine de la géologie et de l'étude des sols, le diagramme ternaire. Ce type de diagramme permet de placer un point dans un repère à trois dimensions lorsque les coordonnées sur deux des axes définissent entièrement la coordonnée sur le troisième (Figures 6 à 8).

Les coordonnées du point représentant un pathogène dans ce repère ont été calculées à partir de deux méthodes différentes (Figure 4):

1) une méthode basée sur les coefficients du GLM : pour chacune des trois variables, la valeur absolue du coefficient a été retenue (valeur du coefficient mise à 0 si la variable n'est pas significative avec un seuil $\alpha < 0,05$). Les valeurs pour les trois variables sont ensuite passées en pourcentage ;

2) une méthode basée sur une différence de déviance entre modèles : pour chaque variable, on calcule la différence de déviance entre le modèle à trois variables et le modèle sans la variable étudiée. Les valeurs pour les trois variables sont ensuite passées en pourcentage.

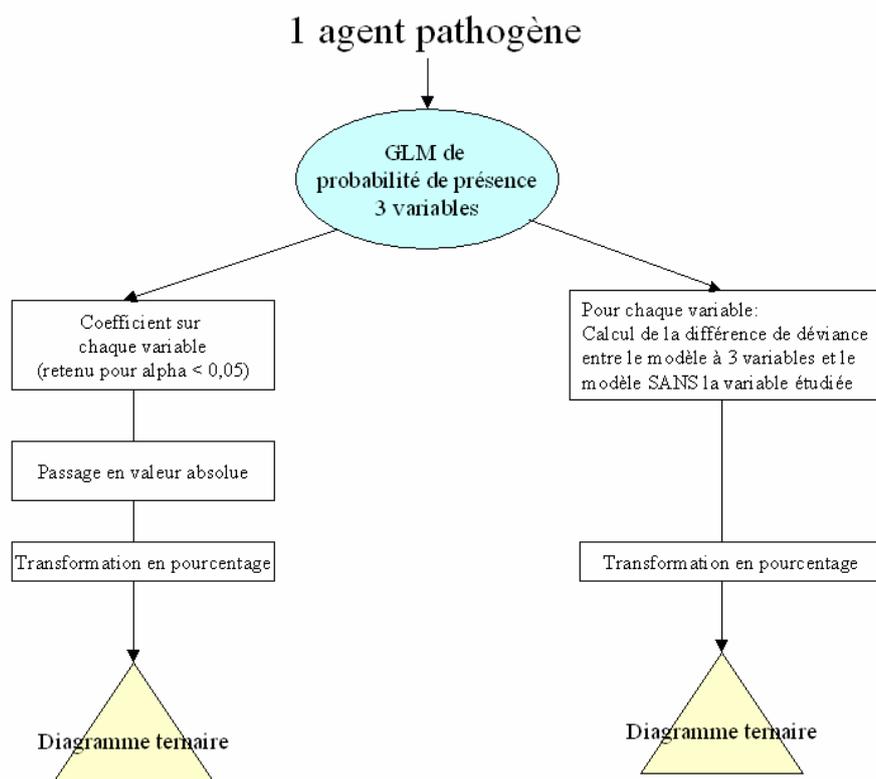


Figure 4: Idéogramme présentant les deux méthodes utilisées pour le calcul des coordonnées en représentation ternaire des agents pathogènes

Afin de tester l'hypothèse de comportements différents de groupes de maladies par rapport aux 3 variables considérées, différentes ANOVA (ANALYSIS OF VARIANCE) ont été réalisées entre des groupes de maladies : selon les groupes réalisés sur la base des scores selon AVCI (Tableau 2), entre les groupes « à réservoir » et « sans réservoir »,

entre les groupes « à vecteur » et « sans vecteur ». Les ANOVA ont été effectuées d'une part sur les coefficients de chacune des 3 variables, et d'autre part sur les différences de déviance entre modèles.

2.2 Résultats

2.2.1 Etudes des déterminants intrinsèques à l'agent pathogène

La Figure 5 représente la distribution des nombres de pays colonisés par agent, en tenant compte de la catégorie et de la taxinomie de l'agent. Les groupes taxinomiques « champignon » (n=15) et « protozoaire » (n=20), ainsi que la catégorie « agents pathogènes à vecteur(s) et avec l'humain comme seul réservoir » (n=11) n'ont pas été illustrés en raison de leurs faibles effectifs.

La sous-figure 5-a montre que, pour les 5 classes taxinomiques considérées, la distribution prend grossièrement la forme de la somme d'une distribution lognormale, centrée sur un petit nombre de pays colonisés (allant de 0 à 23) et d'une distribution unimodale tronquée centrée sur la valeur maximale de pays colonisés (222). En croisant l'information taxinomique avec la catégorie des agents pathogènes, on observe sur la figure 5-b qu'une majorité des agents présents dans plus de 200 pays sont des agents exclusivement humains (sans vecteur et sans autre réservoir que l'humain). La distribution du nombre de pays colonisés par les agents exclusivement humains correspond d'ailleurs à une distribution unimodale centrée sur la valeur maximale, avec quelques valeurs isolées pour les autres classes de valeurs, et a grossièrement la même forme pour les différentes catégories taxinomiques considérées.

Concernant les agents pathogènes à réservoirs, il est intéressant de remarquer sur la Figure 5-c que la distribution des différents groupes taxinomiques diffère. Les virus à réservoirs ont une distribution centrée sur un petit nombre de pays colonisés (médiane = 8), alors que les bactéries à réservoir(s) sont centrées sur les très grandes valeurs de pays colonisés (médiane = 220). Pour les helminthes, la distribution est plus équilibrée entre ces 2 modes, même si elle est tirée vers les faibles valeurs (médiane = 20). Concernant les agents à vecteurs et réservoirs, les distributions des différentes classes taxinomiques d'agents ont globalement la même forme (Figure 5-d), à savoir une distribution lognormale centrée vers les petites valeurs (médiane générale = 18).

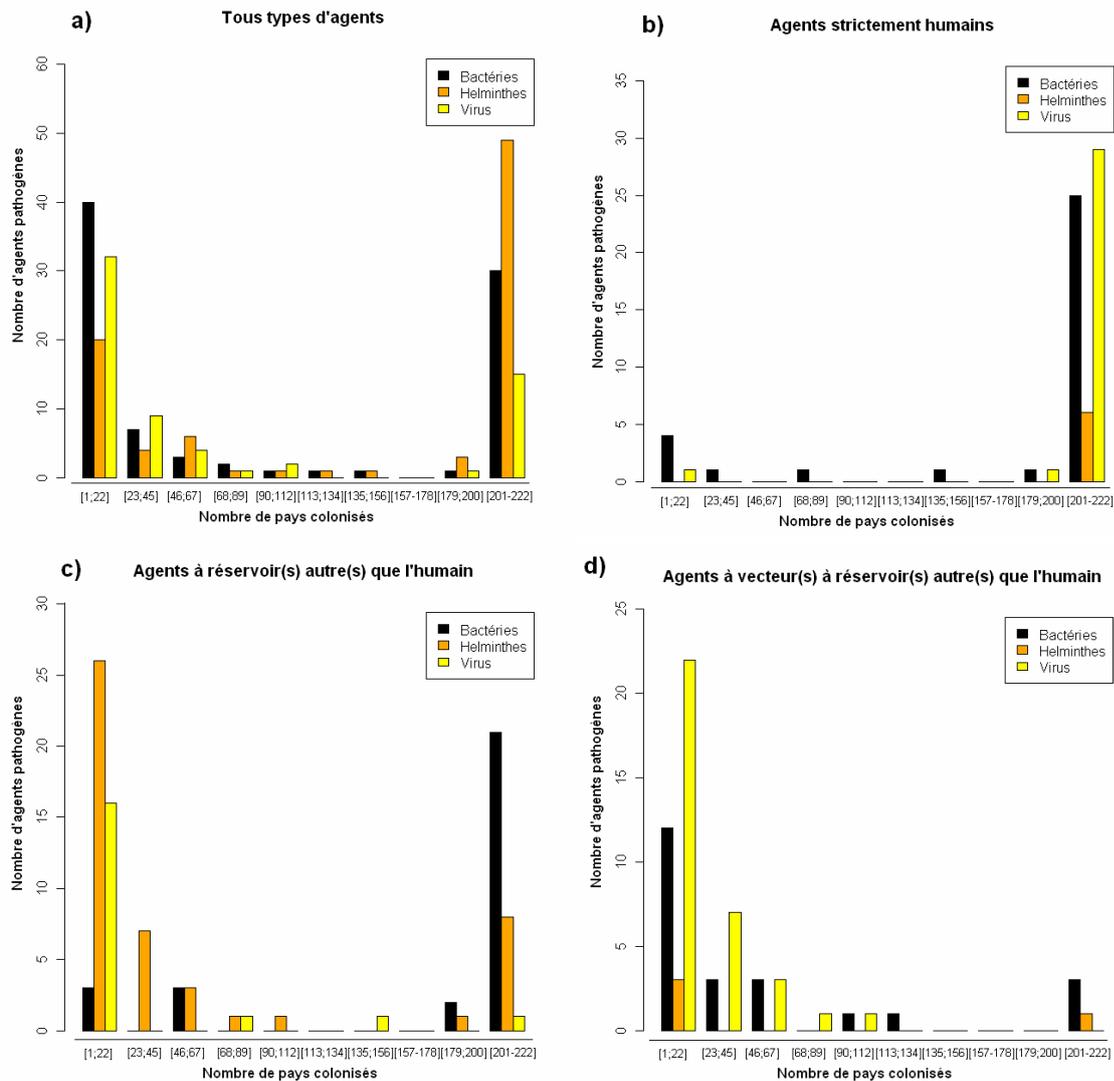


Figure 5 : Histogramme du nombre de pays colonisés par agent selon sa catégorie : a) tous types d'agents, b) agents strictement humains, c) agents à réservoir(s), d) agents à vecteur(s) et réservoir(s). Les agents humains à vecteur ont un trop petit effectif pour que l'histogramme soit informatif.

Le Tableau 3 présente les *odds ratio* (OR) de la probabilité d'expansion à l'échelle de la planète et son intervalle de confiance à 95% (IC95) pour les deux variables qualitatives testées, *taxinomie* et *catégorie*. Sur la base des 274 pathogènes étudiés, les bactéries ont une probabilité supérieure de se propager à l'échelle de la planète que les helminthes (OR = 4,32) et que les virus (OR = 2,47). Cependant, rien ne nous permet d'avancer que les virus et les helminthes ont des probabilités significativement différentes de se répandre globalement. Par ailleurs, le fait pour un pathogène de n'avoir que l'humain comme réservoir augmente considérablement sa probabilité de se propager à l'échelle de la planète (OR = 13,00 par rapport aux agents à réservoir animal ; OR = 85,50 par rapport aux agents à réservoir animal et à vecteur). De même, un agent à réservoir mais sans vecteur aura plus de probabilité de se répandre globalement qu'un agent à vecteur et à réservoir(s) (OR = 6,58). Le fait que les comparaisons de la catégorie

« agent à vecteur avec l'humain comme seul réservoir » aux autres catégories ne soient pas significatives est vraisemblablement imputable au petit effectif (n = 11) de cette catégorie.

Variable testée	Comparaison effectuée	OR	IC95
<i>Taxinomie</i>	Bactérie / Helminthe	4,32	2,10 - 8,92
	Bactérie / Virus	2,47	1,33 - 4,59
	Helminthe / Virus	NS	-
<i>Catégorie</i>	Humain / à réservoir	13,00	5,86 - 28,85
	Humain / à vecteur	NS	-
	Humain / à vecteur et réservoir	85,50	25,37 - 288,10
	à réservoir / à vecteur	NS	-
	à réservoir / à vecteur et réservoir	6,58	2,18 - 19,80
	à vecteur / à vecteur et réservoir	NS	-

Tableau 3 : Odds ratio et intervalle de confiance à 95% (IC95) de la probabilité d'expansion à l'échelle de la planète d'un agent pathogène selon les variables qualitatives *taxinomie* et *catégorie*. (NS = Non Significatif)

Le GLM binomial est cohérent avec les résultats des statistiques descriptives. Les coefficients correspondants aux différents niveaux des variables sont présentés en Annexe 3. Les coefficients des différents niveaux des variables ne sont pas tous significativement différents entre eux, mais les 2 variables intégrées au modèle, *taxinomie* et *catégorie*, ainsi que leur interaction sont significatives ($p < 10^{-3}$ pour *taxinomie*, $p < 10^{-2}$ pour *catégorie* et $p < 10^{-3}$ pour *catégorie* x *taxinomie*). La part de variabilité expliquée (*i.e.* pouvoir explicatif du modèle) par les deux variables et leur interaction est de 45,6%.

Le Tableau 4 présente, pour quelques agents pathogènes choisis (voir partie 2.3.2), la comparaison entre prédiction du modèle (probabilité pour un pathogène d'être présent dans plus de 200 pays) et valeur réalisée (nombre de pays où le pathogène est effectivement présent).

2.2.2 Etude des déterminants de la richesse spécifique en agents pathogènes

Le tableau 5 présente, pour chacun des GLM univariés réalisés à partir des 12 variables considérées, le coefficient, la significativité et la part de variance expliquée par chacune des variables introduites dans le modèle. Toutes les variables considérées sont significatives (considérant un seuil alpha de 5%). A elles seules, les variables *pop* et *surface* expliquent respectivement 54,9% et 53,6% de la richesse spécifique observée. On remarque entre autre que les variables socio-économiques (*PIB*, *IDH*) sont corrélées négativement avec la RS en agents infectieux, mais que chacune d'elle explique peu de variabilité (~7%).

Maladie	Prob(Nb pays colonisés>200)	Nb pays effectivement colonisés
Rougeole	0,935	219
Coqueluche	0,758	215
Fièvre purpurique brésilienne ¹¹	0,758	1
Maladie dite de la morve ¹²	0,733	16
Dracunculose	0,857	29
Maladie de Pinta ¹³	0,758	9
Variole	0,936	0
Fièvre Ebola	0,0526	18
Fièvre de Lassa	0,0526	16
Dengue	8,65e-05	115
Fièvre de la vallée du Rift	8,65e-05	34
Fièvre à virus West Nile	8,65e-05	73
Paludisme	8,65e-05	173

Tableau 4 : Prédications du GLM de probabilité de circulation à l'échelle de la planète pour quelques agents pathogènes et comparaison avec leurs nombres de pays colonisées

Variable	Coefficient	<i>p</i>	pseudo- <i>R</i> ² adj
<i>lat</i>	-0.0250	8.35e-05	0,0579
<i>Tmoy</i>	0.0151	0.0176	0,0176
<i>DeltaT</i>	0.0187	0.00300	0,0303
<i>Plumoy</i>	-0.0144	0.0293	0,0145
<i>DeltaPlu</i>	0.0414	1.25e-11	0,1770
<i>PIB</i>	-0.0284	7.03e-06	0,0767
<i>IDH</i>	-0.0275	1.26e-05	0,0719
<i>tauxnais</i>	0.0274	1.57e-05	0,0706
<i>tauxdec</i>	0.0235	0.000189	0,0510
<i>pop</i>	0.0749	<2e-16	0,5490
<i>dens</i>	-0.0186	0.00317	0,0299
<i>surface</i>	0,0747	<2e-16	0,5360

Tableau 5 : Paramètres des GLM univariés de la Richesse Spécifique par pays. La valeur de *p* renseigne sur la significativité du modèle (*p*<0,05 pour tous les modèles) et la valeur de pseudo-*R*²adj renseigne sur son pouvoir explicatif.

En conséquence de l'autocorrélation spatiale qui pourrait exister pour les variables explicatives et pour la variable de réponse, on observe effectivement une autocorrélation spatiale (calculée d'après le test I de Moran) entre les résidus de chacun des modèles (*p* < 0,01 pour tous les modèles). Cependant, cette autocorrélation ne semble pas être une tendance générale de toutes les observations, mais plutôt celle d'une vingtaine

¹¹ Fièvre purpurique brésilienne : maladie infantile causée par *Haemophilus influenzae*, biogroupe *aegyptius*, causant une septicémie fulminante et pouvant atteindre 70% de létalité.

¹² Maladie de Pinta : maladie bénigne de la peau causée par le spirochète *Treponema carateum*, bactérie sévissant en Amérique Centrale et Amérique du Sud.

¹³ Maladie dite de la morve : maladie touchant principalement les équidés, causée par la bactérie *Burkholderia mallei*, et pouvant affectée l'Homme avec une forte mortalité. Considérée comme une arme bactériologique potentielle.

d'observations portant la significativité du test. On considère donc les observations comme indépendantes entre elles (ce point sera discuté en partie **2.3.3**).

2.2.3 Etude des déterminants de la présence/absence des maladies

A partir des 30 GLM réalisés sur les agents d'intérêt en santé publique présélectionnés, 18 se sont avérés significatifs et ont pu être reportés sur diagramme ternaire. La Figure 6 présente les diagrammes ternaires réalisés à partir des deux méthodes utilisées pour ces 18 GLM. Pour chaque pathogène, les deux méthodes utilisées sont plutôt cohérentes entre elles quant à la localisation qu'elle renvoie sur le diagramme.

Ces diagrammes permettent d'identifier des pathologies déterminées plus fortement par la variable biogéographique (zones B1, avec par exemple l'ulcère de Buruli, *M. ulcerans*), à la variable économique (zone E1, avec la trypanosomiase africaine, ou maladie du sommeil) ou à la variable démographique (zone D1-D2, avec par exemple le choléra). Certaines maladies apparaissent comme n'étant déterminées que par une seule des trois variables utilisées, c'est le cas par exemple du paludisme, qui semble ne dépendre, selon le modèle, que de la variable démographique.

Afin de tester l'hypothèse d'une localisation préférentielle dans une région du diagramme des maladies d'importance en terme de santé publique internationale (Tableau 2), le score de chacune des maladies calculé à partir du nombre d'AVCI a été reporté sur le diagramme de la Figure 7. Aucune région du graphe ne semble accueillir plus de maladies-fléaux que d'autres. Aucune des ANOVA réalisées sur les coordonnées des pathogènes croisées à leurs scores de gravité ne permet de détecter une relation particulière entre position sur le diagramme et niveau de gravité ($p > 0,05$ pour tous les tests).

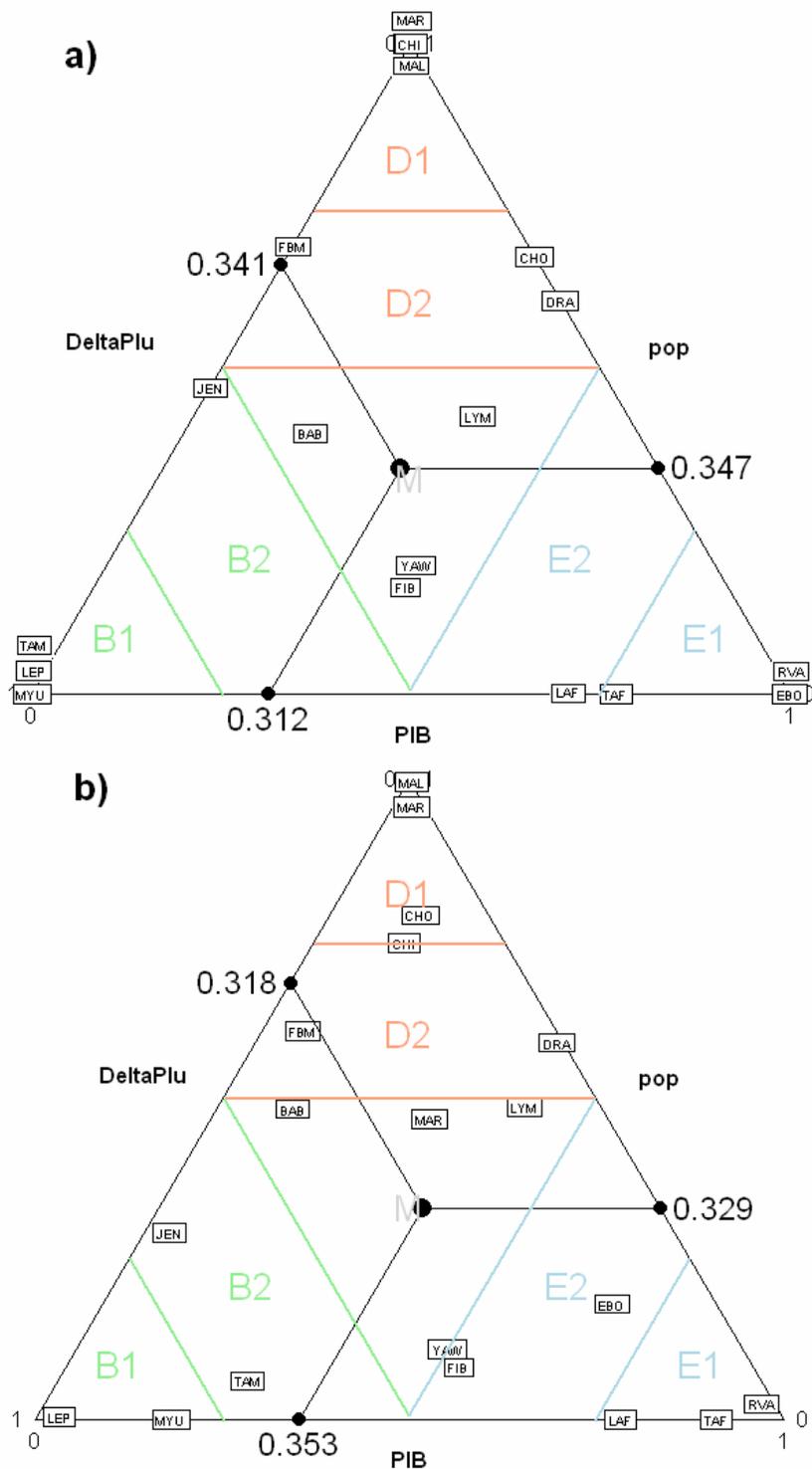


Figure 6 : Diagrammes ternaires illustrant 27 maladies d'intérêt en santé publique ; a) réalisé à partir des coefficients du GLM, b) réalisé à partir de la différence de déviance entre modèles. Les modèles des maladies présentées dans le Tableau 2 mais non présentées ici ne sont pas significatifs (seuil $\alpha < 0,05$). Pour les abréviations des maladies, voir Tableau 2. (Région B1 : >75% d'influence de la variable biogéographique ; région B2 : >50% d'influence de la variable biogéographique ; région E1 : >75% d'influence de la variable économique ; région E2 : >50% d'influence de la variable économique ; région D1 : >75% d'influence de la variable démographique ; région D2 : >50% d'influence de la variable démographique ; région M : zone d'influence mixte des 3 variables).

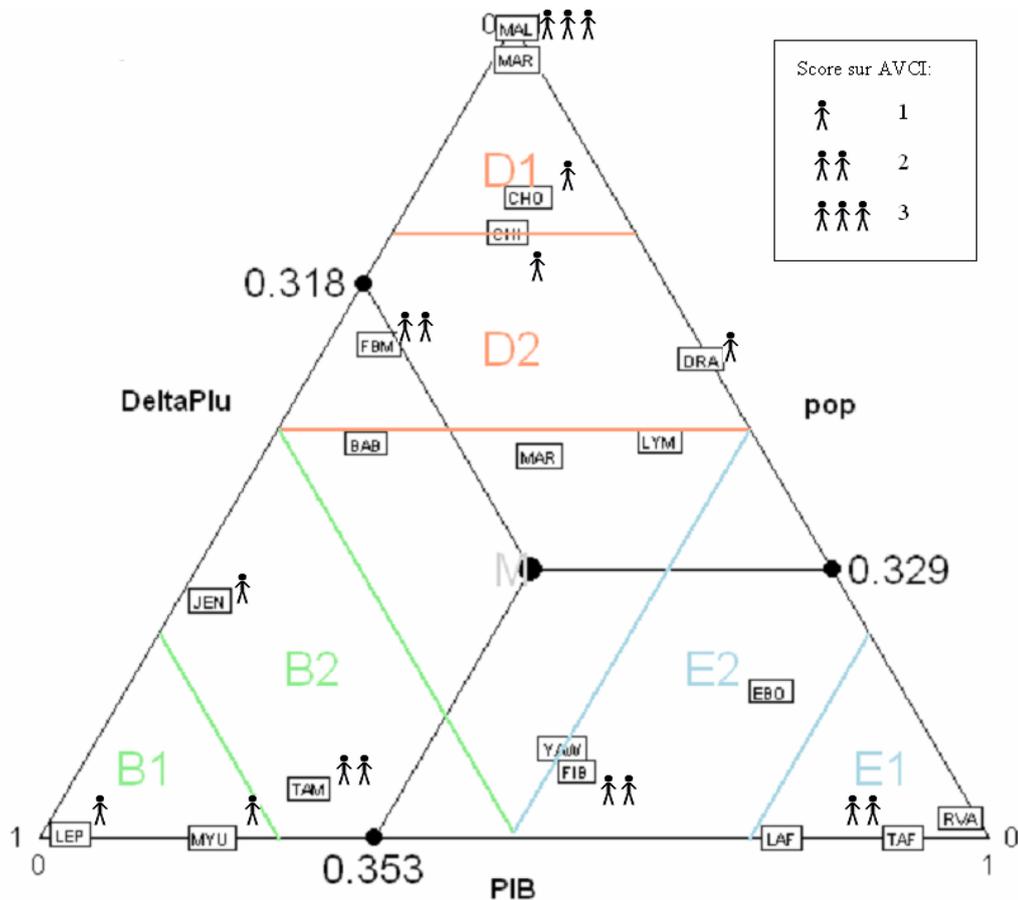


Figure 7 : Diagramme ternaire de 27 pathogènes d'intérêt en santé publique réalisé à partir de la différence de déviance entre modèles. Les modèles des maladies présentées dans le Tableau 2 mais non présentées ici ne sont pas significatifs (seuil $\alpha < 0,05$). Voir la Figure 6 pour la signification des régions représentées sur le diagramme.

La Figure 8 présente les diagrammes ternaires réalisés à partir des deux méthodes utilisées pour les 123 pathogènes présents dans au moins 5 pays et au plus 200 pays ; en distinguant agents à réservoir et sans réservoir (autre que l'humain) d'une part ; et agents à vecteur et sans vecteur d'autre part. Le plus grand nombre d'agents pathogènes pris en compte dans cette analyse permet de remarquer que la méthode basée sur les coefficients du GLM a plus souvent tendance à annuler une des variables (*i.e.* celle-ci a un $p < 0,05$ à la sortie du GLM) que la méthode basée sur la différence de déviance entre modèles.

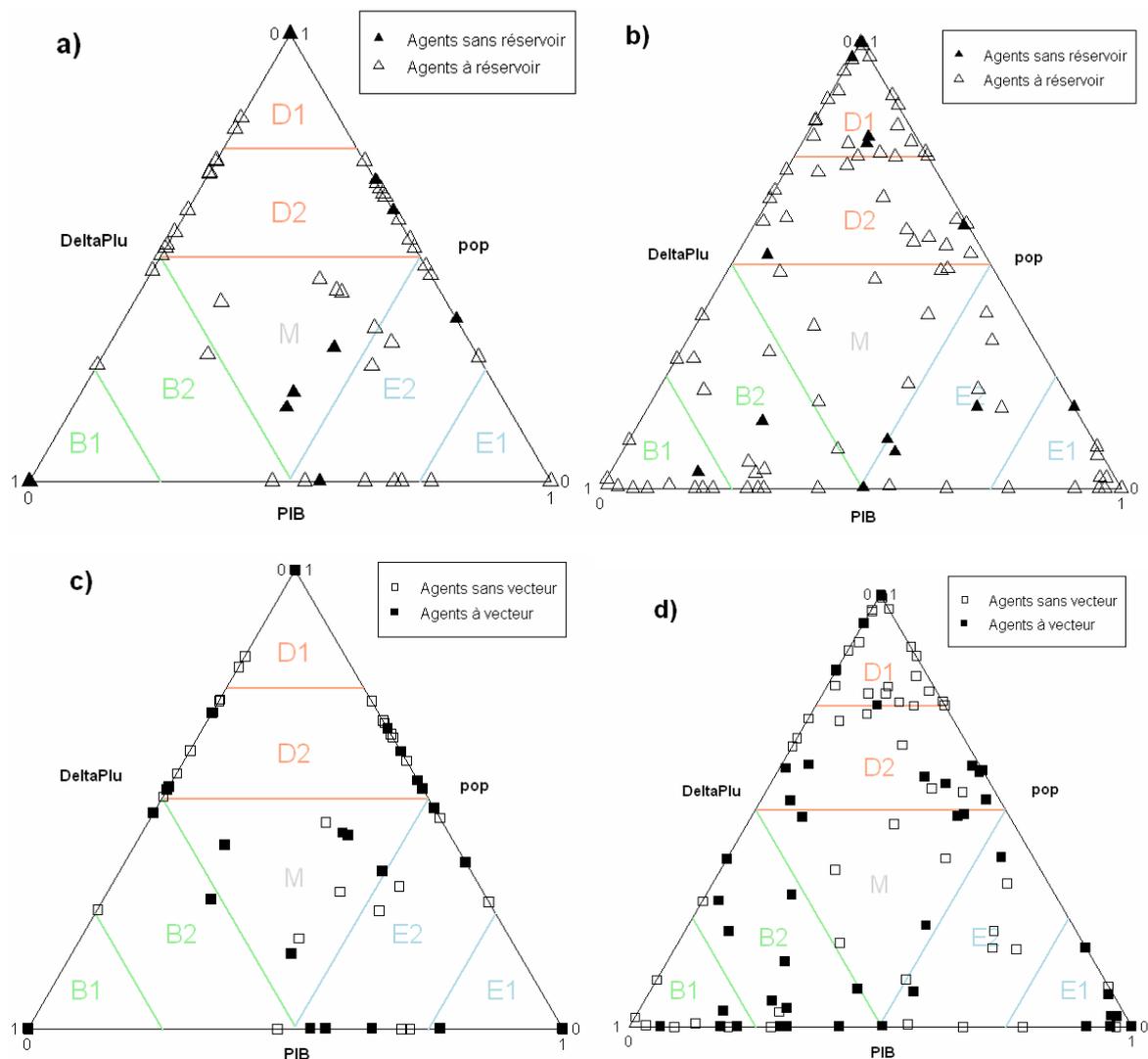


Figure 8 : diagrammes ternaires réalisés sur 123 maladies, réalisés à partir des coefficients des GLM (a et c) et des différences de déviations entre modèles (b et d). Voir la Figure 6 pour la signification des régions représentées sur les diagrammes.

Aucune des ANOVA réalisées sur les coordonnées des pathogènes croisées à l'information de dépendance à une(des) espèce(s) animale(s) n'est significative. Pour deux ANOVA cependant, les tests sont à la limite de la significativité. Ces tests concernent :

- une différence par rapport à la variable *PIB* entre le groupe des maladies à réservoir et celui des maladies sans réservoir ($p = 0,011$ avec la méthode des coefficients et $p = 0,244$ avec la méthode de différence de déviance entre modèles), avec les maladies à réservoir associées plus fortement avec la variable *PIB* que les maladies sans réservoir ;
- une différence par rapport à la variable *pop* entre le groupe des maladies à vecteur et celui des maladies sans vecteur ($p = 0,060$ avec la méthode des coefficients et $p = 0,112$ avec la méthode de différence de déviance entre modèles), avec les maladies à

vecteur associées plus faiblement avec la variable *pop* que les maladies à transmission non vectorielle.

2.3 Discussion

2.3.1 Données utilisées et indicateurs choisis

Si les données concernant les 222 pays et territoires (provenant pour la plupart du *Word Factbook*, édité par la CIA) nous semblent dignes de confiance, il est à noter que la façon dont les données sont intégrées à la base GIDEON n'est pas exempte de biais. En effet, GIDEON est mise à jour à partir de descriptions et déclarations de cas pour chaque pays. Ainsi, la présence d'un pathogène dans un pays peut être due à l'importation d'un cas depuis un autre pays. C'est ce qu'on peut notamment suspecter pour le paludisme (présent dans 173 pays) ou la dengue (présente dans 115 pays). A l'inverse, on peut suspecter que l'absence d'un pathogène dans un pays peut être seulement due à un effort d'échantillonnage ou de déclaration moindre que dans d'autres pays. Enfin, l'échelle considérée par GIDEON, celle des pays, n'est sans doute pas la plus pertinente. Un pathogène présent dans une région limitée d'un pays sera notifié comme présent sur l'ensemble du pays.

Malgré ces biais, GIDEON reste la base de données microbiologiques et épidémiologiques la plus complète et la plus globale disponible à l'heure actuelle, en témoigne son utilisation récente dans des études menées par différents auteurs (Guernier *et al.* 2004 ; Smith *et al.* 2007 ; Dunn *et al.* 2010).

Nos résultats sont essentiellement basés sur trois indicateurs différents. Le premier est la probabilité pour un agent pathogène de se répandre à l'échelle de la planète. Nous pensons en effet que cet indicateur est une manière d'approcher le risque d'émergence d'un agent pathogène connu (selon la deuxième composante de la définition de l'émergence, voir partie 1.1). Le second indicateur que nous avons calculé puis modélisé est la richesse spécifique en agent pathogène pour une région donnée. Cet indice possède le principal défaut d'un indice aggloméré, à savoir que deux régions présentant une même richesse spécifique peuvent abriter des agents pathogènes complètement différents. Cependant, la richesse spécifique en agent infectieux est informative sur le nombre d'agents infectieux circulant dans un pays. Cet indicateur, bien que moins pertinent que la prévalence, par exemple, peut être considéré comme un

indicateur du « potentiel infectieux » d'une région. Enfin, le troisième indicateur utilisé est la probabilité de présence d'un agent pathogène dans une région. En mettant cet indicateur en relation avec certaines variables, nous pensons pouvoir identifier le ou les déterminants les plus influents sur lesquels les politiques de santé devraient jouer, afin de diminuer cette probabilité de présence et, au final, tendre à l'éradication de l'agent pathogène dans la région en question.

2.3.2 Déterminants intrinsèques à l'agent

L'étude descriptive de la distribution globale des agents pathogènes permet de distinguer deux types d'agents sur le critère du nombre de pays colonisés : des agents plutôt endémiques, dont la distribution suit une loi lognormale centrée sur 17 ; et les agents ubiquitaires, présents dans plus de 200 pays (on peut d'ailleurs penser que l'absence de ce dernier type d'agents dans certains pays est due essentiellement à un biais de déclaration). Le groupe des pathogènes suivant une distribution lognormale (distribution fréquemment observée en écologie, notamment pour les études d'abondance des espèces) est principalement constitué des agents possédant une ou des espèces réservoirs (exception faite du groupe des bactéries à réservoirs, voir ci-dessous) et/ou une ou des espèces vecteurs, alors que le groupe des pathogènes ubiquitaires est principalement constitué des agents ne dépendant d'aucune autre espèce animale que l'humain. On peut voir dans la distribution uniforme des agents pathogènes spécifiques de l'humain un des effets néfastes de la mondialisation des échanges (Smith *et al.*, 2007).

Ces résultats peuvent suggérer que la distribution géographique des agents pathogènes est assujettie à la distribution des espèces animales dont ils dépendent, réservoirs ou vecteurs. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'on peut observer une certaine gradation dans les *odds ratio* du risque pour un agent de se propager à l'échelle de la planète (Tableau 3) selon qu'il dépend d'une seule espèce (l'humain), d'au moins deux espèces (humain + réservoir) ou d'au moins trois espèces (humain + réservoir + vecteur). Dans ce dernier cas, l'intersection des aires de distribution des trois espèces mises en jeu dans le cycle du pathogène paraissent limiter grandement son aire de distribution propre. Les histogrammes de la Figure 5 et les résultats d'*odds ratio* montrent donc que la dépendance à un réservoir (autre que l'humain) introduit une contrainte dans la propagation d'un agent pathogène ; et que cette contrainte est double dans le cas d'un agent pathogène dépendant à la fois d'un réservoir et d'un vecteur.

L'étude a également montré une plus grande probabilité de se répandre globalement pour les agents bactériens que pour les autres groupes taxinomiques

d'agents. Ce résultat fait écho à ceux de Jones *et al.* (2008), qui, par une analyse des événements d'émergence reportés entre 1940 et 2004, a montré que près de la moitié des événements émergents était dus à des agents bactériens. Cependant, l'analyse de Jones *et al.* prend en compte de nombreuses émergences de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques et qui n'ont pas été prises en compte dans notre étude. Cette différence ne permet pas de comparaison rigoureuse entre les deux études. Le fait que les agents du groupe des bactéries à réservoirs soient largement distribués à l'échelle de la planète (22 espèces ubiquitaires sur les 30 espèces de bactéries à réservoir) est difficile à interpréter. On peut éventuellement postuler que les bactéries ont une affinité particulière pour les espèces animales commensales de l'humain (bétail, rongeurs...).

Les prédictions du GLM binomial, dans la mesure de leur fiabilité (pseudo- $R^2=0,456$), montrent une tendance intéressante. En effet, les maladies les plus craintes par les autorités sanitaires internationales en terme de propagation planétaire, notamment celles citées dans l'Annexe 2 du Règlement Sanitaire International (WHO, 2005 ; reproduit en Annexe 4) : fièvre Ebola, fièvre de Lassa, fièvre de la vallée du Rift, fièvre à virus West Nile, auraient d'après le modèle des probabilités très faibles de devenir pandémiques. A l'inverse, le modèle attribue à des pathogènes moins surveillés, entraînant des maladies bénignes (*e.g.* agent causal de la maladie de Pinta) ou mortelles (*e.g.* agent causal de la maladie dite de la morve) des probabilités considérables de se propager à l'échelle de la planète. La variole a elle aussi selon ce modèle une très grande probabilité ($\text{Prob}(\text{Nb pays colonisés} > 200) = 0,94$) de se propager à l'échelle de la planète, ce qui pourrait constituer un réel risque si des souches avaient survécues, dans le milieu naturel, à l'éradication qui a suivi le programme de l'OMS (éradication déclarée en 1979¹⁴).

A l'inverse, pour certaines maladies, les prédictions semblent assez éloignées des observations. C'est le cas notamment pour le paludisme, dont la probabilité de se propager à l'échelle de la planète est très faible ($\text{Prob}(\text{Nb pays colonisés} > 200) = 8,65e-05$) alors qu'il est tout de même présent dans 173 pays (proche du seuil des 200). Nous avons toutefois souligné le biais que peuvent amener les cas importés, et qui peuvent expliquer, dans le cas du paludisme, une observation éloignée de la prédiction du modèle.

Cette partie des résultats montre que le risque de propagation à l'échelle de la planète d'un agent infectieux ou parasitaire peut être estimé à partir d'observations simples sur l'agent : classe taxinomique et dépendance à des espèces animales. Cependant, ces résultats présentent un certain caractère tautologique. En effet, un des caractères importants qui régit la probabilité qu'un agent puisse se répandre globalement

¹⁴ http://whqlibdoc.who.int/smallpox/WORLD_HEALTH_MAY_1980_fre.pdf consulté le 8 août 2010

est, comme nous l'avons illustré, la dépendance exclusive à l'espèce humaine. Or, le passage, puis la spécialisation, d'un pathogène d'une espèce animale à l'espèce humaine, comme ce fut le cas pour la rougeole (Furuse *et al.* 2010) ou la coqueluche (Bjørnstad & Harvill, 2005), constitue en soi un événement d'émergence. Il pourrait donc être intéressant d'étudier également le risque pour un agent pathogène de se spécialiser à l'humain. Ce point sera traité plus bas (partie **3.1.3**).

2.3.3 Déterminants de la richesse spécifique en agents pathogènes

Les résultats des différents modèles univariés sont cohérents avec les schémas de distributions de pathogènes déjà connus. Ainsi, on observe une relation négative entre la latitude et la richesse spécifique (*i.e.* plus d'espèces de pathogènes sous les tropiques que dans les zones tempérées). Cette relation a été mise en évidence il y a peu par Guernier *et al.* (2004). Par ailleurs, on observe une relation positive entre la surface d'un pays et sa richesse spécifique en pathogènes. Cette observation traduit une relation bien connue des écologistes, la relation aire-espèces (voir par exemple Palmer, 1994) : en augmentant la surface échantillonnée, on augmente logiquement le nombre d'espèces rencontrées. Une relation positive est également observée entre richesse spécifique et la taille de population en effectifs, comme celle démontrée par Smith *et al.* (2007). Cette relation positive peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande population d'hôtes est souvent associée à une plus grande surface de distribution (donc relation aire-espèces « mimée »), mais aussi par le fait qu'elle peut constituer une ressource plus diversifiée pouvant héberger une plus grande diversité d'espèces parasites (Price, 1990). D'autre part, la variable climatique expliquant le plus la richesse spécifique observée est la variation maximale de pluviométrie, ce qui avait été également mis en évidence par Guernier *et al.* (2004). Enfin, on remarque des relations certes négatives, mais faibles, entre les indicateurs socio-économiques que sont le PIB ou l'IDH et la richesse spécifique en agents pathogènes. Cette relation peut laisser penser que l'amélioration de la situation socio-économique d'un territoire n'aurait que peu d'influence sur le nombre d'espèces d'agents pathogènes qui y sont rencontrées. Ce résultat peu optimiste est partagé par Dunn *et al.* (2010), mais leur étude montre néanmoins que s'il est difficile, par des efforts économiques, de diminuer la richesse spécifique en agents pathogènes, on peut tout de même en faire diminuer la prévalence dans la population.

Les modèles univariés réalisés sont cohérents avec les connaissances établies et sont relativement explicatifs. Cependant, on aurait pu également prendre en compte

d'autres variables pour expliquer la richesse spécifique en pathogènes observée par pays. Mis à part les variables biogéographiques (latitude, température, pluviométrie), les variables auxquelles nous nous sommes intéressés font référence à la seule population humaine, et il aurait été intéressant de prendre, par exemple, un indicateur de biodiversité. Une récente étude de Dunn *et al.* (2010) a montré une très forte corrélation (coefficient de corrélation de 72%) entre la richesse spécifique en mammifères et oiseaux et celle en agents pathogènes. La prise en compte de la biodiversité en mammifères et oiseaux, potentiels réservoirs pour les agents pathogènes de l'humain, expliquerait ainsi plus de variabilité dans la richesse spécifique en agents pathogènes entre territoires que des variables concernant la population humaine. Cette relation peut s'expliquer de deux façons différentes : soit que la biodiversité des agents pathogènes répond aux mêmes déterminants (par exemple l'isolement géographique) que la biodiversité des organismes libres ; soit qu'un plus grand nombre d'espèces libres, pouvant constituer autant de réservoirs alternatifs pour une espèce pathogène, augmente la probabilité du passage de l'animal à l'humain (Jones *et al.*, 2008). Cette deuxième interprétation va dans le sens d'une détermination de l'aire de distribution d'un pathogène par celle de ses organismes vecteurs ou réservoirs, dont nous avons parlé plus haut.

Les résultats du GLM sont toutefois à relativiser, du fait de l'existence d'une autocorrélation spatiale significative qui pourrait entraîner une non-indépendance des données. Il est à souligner néanmoins qu'il n'aurait pas été intéressant, dans cette étude, de s'affranchir du problème d'autocorrélation spatiale, en effectuant une quelconque correction des données. Le but de l'étude était de décrire et comprendre l'organisation spatiale des pathogènes de l'humain. Or, comme c'est le cas chez d'autres organismes, différentes espèces de pathogènes peuvent avoir des aires de distribution emboîtées (l'aire de distribution d'un pathogène étant entièrement incluse dans l'aire de distribution d'un autre). Une correction spatiale des données aurait effacé une telle information, que l'étude tendait justement à décrire.

2.3.4 Déterminants de la présence/absence des maladies

La méthode utilisée pour le tracé des diagrammes ternaires en est encore au stade de sa mise au point, mais peut déjà constituer une base pour l'étude des déterminants de la présence/absence des pathogènes dans une région donnée. Le pourcentage de variance expliquée par les trois variables retenues est assez faible (pseudo- R^2_{adj} compris entre 1,55% et 47,1%, médiane à 21,9%), mais la prise en compte

de plus de trois variables dans les modèles est difficile pour des raisons de multicollinéarité entre les variables.

La méthode utilisée n'a pas permis de mettre en relation d'influence significative des variables utilisées (la variation de pluviométrie, le PIB et la taille de la population) avec certaines caractéristiques des maladies, comme leur dépendance à d'autres espèces animales ou leur gravité calculée en AVCI.

Notre étude a cependant souligné une relation entre transmission non-vectorielle et taille de population humaine (à savoir une plus grande influence de la taille de la population pour les maladies à transmission non vectorielle que pour les maladies à transmission vectorielle) à la limite de la significativité, mais qui mérite d'être discutée. En effet, ce type de relation témoigne d'une transmission fréquence-dépendante (où la probabilité d'infection est indépendante de la taille de la population hôte) et est caractéristique de la transmission vectorielle. Par ailleurs, la relation entre l'existence d'un réservoir et PIB (à savoir, une probabilité de présence plus grande pour les maladies à réservoirs dans les pays à hauts PIB que pour les maladies sans réservoir) est elle aussi à la limite de significativité. Cette relation paraît contre-intuitive : on aurait pu penser que la présence d'espèces réservoirs de maladies était mieux contrôlée dans les pays développés que dans les pays en développement. Cependant, cette relation peut aussi être due à un facteur confondant, celui de l'effort de recherche. Une recherche plus appuyée dans les pays développés pourrait permettre de mieux identifier les réservoirs d'une maladie donnée ; alors qu'un moindre effort de recherche dans les pays en développement pourrait mener à considérer comme strictement humaine une maladie pour laquelle le ou les réservoirs n'ont pas encore été identifiés.

Par construction, la méthode ne peut être utilisée pour étudier les pathogènes circulant à l'échelle de la planète (voir partie 2.1.2). Ceux-ci se sont acclimatés à toutes les conditions biogéographiques que peut supporter leur hôte, l'Homme. On peut donc penser que pour ce genre d'agents, les déterminants environnementaux ne sont pas les plus influents. Les déterminants socio-économiques semblent être prépondérants dans la prévalence de ces maladies mondialement répandues, parmi lesquelles le VIH/SIDA, la tuberculose, la rougeole : les taux de mortalité observés pour ces pathologies sont bien plus faibles dans les pays développés que dans les pays en développement, (WHO, 2008a). Il en est de même des déterminants démographiques, comme la taille ou la densité de population, et dont l'influence peut déterminer le caractère épidémique ou endémique d'une maladie infectieuse telle que la rougeole (Rohani *et al.*, 1999).

La démarche utilisée ici n'a pas permis d'observer un schéma d'organisation particulier ou une quelconque structure dans les déterminants de la présence/absence

d'un agent pathogène. Elle a par ailleurs montré que la majorité des pathologies étudiées étaient déterminées par au moins deux des trois variables prises en compte. Bien que la méthode utilisée ne soit pas complètement au point, on peut penser que cela est une marque du caractère essentiellement multifactoriel de la distribution géographique des agents pathogènes. Dans le cas d'influences combinées de nombreux facteurs, les méthodes d'études réductionnistes perdent de leur puissance et d'autres méthodes doivent être envisagées. Ce point fera l'objet d'un développement dans la partie **3.3**.

Conclusions de l'étude

Cette étude a abouti à des résultats intéressants à trois niveaux différents. Nous avons tout d'abord pu mettre en lumière certaines relations entre les caractéristiques d'un agent pathogène (taxinomie, dépendance à une ou des espèces animales autres que l'humain) et sa capacité de propagation. Certains des déterminants de la diversité d'agents pathogènes circulant dans une région ont ensuite été identifiés, et ce en accord avec plusieurs études récentes. Enfin, notre étude a permis de souligner le caractère multifactoriel de la majorité des maladies infectieuses.

Les méthodes utilisées ici n'ont pas toutes pu être validées et certains résultats demanderaient à être confirmés par des études supplémentaires. Cependant, ce travail s'inscrit dans un champ de la recherche ayant pour but de mieux décrire et comprendre l'émergence et/ou la propagation des maladies infectieuses. Voyons maintenant comment les avancées récentes dans ce domaine pourraient être prises en compte dans les politiques de santé publique, et plus précisément les politiques de surveillance et de contrôle des maladies infectieuses.

3 DISCUSSION POUR DES POLITIQUES INTEGREES DE CONTROLE ET DE SURVEILLANCE DES MALADIES INFECTIEUSES

Au fil de cette discussion, nous donnerons un aperçu de quelques-unes des avancées récentes dans la compréhension des maladies infectieuses et des maladies infectieuses émergentes ; le but étant *in fine* d'émettre quelques recommandations qui permettraient d'intégrer les résultats de ces travaux et en particulier ceux de notre étude aux politiques de santé publique.

3.1 Intégrer les connaissances sur l'agent pathogène

Comme il a été vu dans l'introduction, la définition d'une maladie émergente prend en compte deux types d'événements bien différents. D'une part l'apparition, chez l'humain, d'un nouvel agent pathogène (ou la modification d'un agent pathogène connu), d'origine animale ou non, et d'autre part, l'augmentation de l'incidence d'un pathogène connu dans un espace donné ou au sein d'une population donnée. Nous traiterons ici ces deux modalités de l'émergence.

3.1.1 Risque d'apparition d'un nouvel agent pathogène de l'humain

Dans un rapport conjoint rédigé par l'OMS, la FAO et l'OIE concernant les émergences zoonotiques (WHO-FAO-OIE, 2004), l'un des points de la conclusion était qu'il était extrêmement difficile de prédire quels pathogènes émergeraient dans le futur, chez l'humain ou chez l'animal. Si ce constat est avéré, des études récentes ont tout de même réussi à mettre en évidence certains traits dans les événements émergents, notamment en ce qui concerne l'origine, l'existence de vecteurs ou réservoirs ou la taxinomie des agents pathogènes émergents.

L'existence de réservoirs/vecteurs

Plusieurs études ont montré l'origine animale majoritaire d'agents pathogènes émergents. A partir de l'étude de 1415 espèces de pathogènes de l'humain, dont 175

considérées comme émergentes, Taylor *et al.* (2001) ont conclu que 60% de ces pathogènes pouvaient être transmis entre l'animal et l'humain et que les agents zoonotiques avaient deux fois plus de probabilité d'être liés à des événements d'émergences que des agents non zoonotiques. A partir d'un autre jeu de données concernant 335 événements d'émergences reportés entre 1940 et 2004, Jones *et al.* (2008) arrivent à un résultat du même ordre, avec plus de 60% d'émergences causées par des pathogènes d'origine animale.

Concernant les facteurs déterminants la possibilité d'un saut d'espèce pour un agent infectieux d'une espèce hôte vers une autre, Davies & Petersen (2008) ont montré que, chez les primates sauvages, le saut d'espèce d'un agent pathogène est d'autant plus facilité que les espèces d'hôtes sont phylogénétiquement proches. Woolhouse & Gowtage-Sequeria (2005) se sont quant à eux intéressés à la même question, mais concernant les agents pathogènes de l'humain. Leur étude conclut que, chez l'humain, les pathogènes émergents ne sont pas fortement associés à des réservoirs particuliers (on aurait pu penser, par exemple, à des espèces proches de l'humain, comme les grands singes). Cependant, ils montrent que les maladies émergentes sont significativement associées à des pathogènes ayant un large spectre d'hôtes. Tout porte à croire que les pathogènes généralistes (*i.e.* à large spectre d'hôtes) auraient un potentiel génétique et évolutif leur permettant d'effectuer plus facilement un saut d'espèce, notamment vers l'humain, que des pathogènes spécialistes (*i.e.* n'infectant qu'une espèce d'hôte). On peut penser que la différence entre les résultats obtenus sur les primates et ceux obtenus sur l'humain vient du fait que ce dernier entretient des relations étroites avec certaines autres espèces animales, notamment celles qu'il a domestiquées.

La taxinomie

De même que des traits ont été identifiés concernant l'origine des agents pathogènes, les études citées plus haut ont identifié des caractéristiques concernant la taxinomie des pathogènes. Jones *et al.* (2008) avancent que, des 335 événements d'émergence pris en compte dans leur étude, un peu plus de 50% sont dus à des bactéries. Cependant, la définition d'un événement d'émergence utilisée dans cette étude comprend l'apparition de souches bactériennes résistantes à un antibiotique, ce qui peut biaiser le résultat en faveur du groupe des bactéries. Woolhouse & Gowtage-Sequeria (2005) avancent quant à eux que les événements émergents sont significativement plus associés au groupe des virus, en particulier des rétro-virus simple brin, que des autres groupes.

Quoiqu'il en soit, ces deux études soulignent les facteurs qui font des bactéries et des virus des groupes taxinomiques à risques, de par leur biologie, en terme d'émergence (Fagherazzi-Pagel/CNRS, 2007). Concernant les bactéries, chez qui les échanges de gènes sont possibles même entre espèces différentes, on peut craindre l'apparition de souches bactériennes résistantes à des antibiotiques auxquels elles étaient originellement sensibles (e.g. *E. coli* souche O157:H7). Concernant les virus, leur fort taux de mutation (c'est particulièrement vrai pour les rétro-virus simple brin) leur permettent de s'adapter à une nouvelle espèce d'hôtes plus facilement que les autres organismes. Par ailleurs, de par leur possibilité de recombinaison entre eux (au sein d'une cellule d'un hôte infecté par deux souches virales différentes), on peut craindre l'émergence de virus jusqu'alors inconnus.

Recommandation : en terme d'émergence, s'intéresser surtout aux agents pathogènes ayant un large spectre d'hôtes. Dans cette optique, une surveillance de la faune sauvage peut être intéressante. Elle pourrait par exemple prendre la forme d'analyses sérologiques ou moléculaires sur des carcasses issues de la chasse.

3.1.2 Risque de propagation mondiale

Pour prendre en compte la deuxième composante de la définition d'émergence que nous avons retenue, à savoir l'augmentation de l'incidence d'une maladie infectieuse connue dans un espace donné ou au sein d'une population donnée, il faut s'intéresser à la capacité d'un agent pathogène à se propager.

Notre étude a montré, sur la base de calculs d'*odds ratio* (voir Tableau 3), que les bactéries étaient les agents pathogènes qui se sont jusqu'à présent le plus propagés à l'échelle planétaire, avec environ 2,5 fois plus de risque pour une bactérie d'être globalement répandue que pour un virus, et 4,3 fois plus de risque que pour un helminthe. Par ailleurs, l'étude a montré, parmi les agents pathogènes à réservoir(s) autre que l'humain, que la majorité des bactéries (~73%) s'est propagée à l'échelle de la planète.

On peut se poser la question des agents pathogènes les plus craints par les autorités internationales de santé publique en terme de propagation en regardant la liste des pathogènes présents dans l'Annexe 2 du Règlement Sanitaire International (WHO, 2005, reproduit en Annexe 4). Dans cette Annexe, qui présente un algorithme d'aide à la décision pour la notification à l'OMS d'un événement pouvant constituer une urgence de santé publique de portée internationale, 14 pathologies sont expressément nommées. Sur ces 14 pathologies, 11 sont dues à des virus et 3 à des bactéries. Si, pour certaines des pathologies virales listées, comme la dengue, le risque de propagation est unanimement

craint (Fontenille *et al.*, 2007, mais ce point a récemment été discuté par Rogers lors de la conférence Ecohealth 2010), pour d'autres, le risque semble bien moins évident. C'est par exemple le cas pour le virus Ebola, qui est encore vu aujourd'hui comme une menace internationale majeure, notamment à cause de son impressionnant taux de mortalité (entre 80 et 90%). Cependant, comme le souligne Leach (2010), la vision que les experts ont d'Ebola, depuis plusieurs années déjà, est plutôt celle d'un virus certes mortel mais d'apparition très locale et dont la transmission inter-humaine semble surtout due à des pratiques traditionnelles. Sur ce dernier point, des travaux anthropologiques ont notamment impliqué des rituels funéraires (voir par exemple Hewlett *et al.*, 2005). On peut donc penser que l'inscription du virus Ebola dans l'Annexe 2 du RSI est moins due à une estimation rationnelle d'un risque qu'à un vestige de la perception qu'ont eu les autorités sanitaires mondiales de cette maladie suite à l'épidémie qui a sévit en 1995 au Zaïre (aujourd'hui République Démocratique du Congo) (Leach, 2010).

Outre le cas du virus Ebola, notre étude a montré que la plupart des pathologies citées dans l'Annexe 2 du RSI avaient, selon le modèle que nous avons réalisé, des probabilités très faibles de se propager à l'échelle de la planète (voir Tableau 4 et partie **2.3.2**). A l'inverse, plusieurs maladies, faisant bien moins parler d'elles, ont, d'après le même modèle, des probabilités beaucoup plus fortes. A notre connaissance, une telle tentative d'approche du risque de propagation, abordé de manière quantitative, n'a pas été à la base de l'élaboration de la liste des pathologies inscrites dans l'Annexe 2 du RSI.

Notre étude a également montré la contrainte, en terme de propagation, qu'induit chez un agent infectieux la dépendance à une espèce animale (autre que l'humain), réservoir ou vecteur (voir partie **2.3.2**). Dans le cas d'un agent pathogène à réservoir(s) ou à vecteur(s), le risque de propagation est donc subordonné aux capacités de diffusion ou propagation du(des) réservoir(s) ou vecteur(s). Ce risque sera donc accru dans le cas de réservoirs commensaux de l'humain (animaux d'élevage) ou dans le cas d'animaux pouvant se déplacer à large échelle (faune aviaire).

Recommandations : ne pas baser des politiques de santé publique sur la seule représentation que l'on a d'une pathologie, notamment sur le seul critère du taux de mortalité. Encourager une approche pluridisciplinaire et rationnelle pour l'expertise de ses capacités de transmission et de propagation.

Mener une surveillance soutenue du groupe des bactéries à réservoir animal autre que l'humain.

Prendre en compte, dans l'analyse de risque de propagation d'un agent pathogène, la dépendance à un(des) espèce(s) animale(s).

3.1.3 Risque de spécialisation à l'humain

L'un des facteurs de ce qu'on pourrait appeler une « émergence réussie » est sans nul doute la spécialisation d'un agent pathogène à l'humain. Notre étude a ainsi montré que 61% des agents pathogènes répandus sur toute la planète étaient des agents strictement humains (sans autre réservoir animal), et que, parallèlement, 87% des agents strictement humains s'étaient propagés globalement. Il paraît donc intéressant de s'intéresser à ce qui peut déterminer le risque de spécialisation à l'humain d'un agent pathogène.

La taxinomie ne paraît pas être un caractère déterminant. Notre étude n'a pas montré de différence significative entre les pourcentages de bactéries et de virus adaptés à ne circuler que chez l'humain (environ 37% dans les deux cas). Certes, chez les macroparasites, ce pourcentage est bien plus faible (environ 9%), mais la biologie et le cycle de vie de nombre d'helminthes impliquent différents hôtes intermédiaires.

Par ailleurs, Wolfe *et al.* (2007) soulignent un autre aspect qui a fait de la spécialisation à l'humain un « choix évolutif payant » pour un agent pathogène. Un des paramètres souvent utilisé pour évaluer le potentiel épidémique d'un agent pathogène est sa taille critique de communauté. Cette taille critique correspond à la population-hôte seuil en dessous de laquelle la probabilité d'extinction pour un agent pathogène est très forte. Dans le cas de la rougeole, la taille critique de communauté est estimée entre 150 000 et 250 000 individus (Grenfell & Bolker, 1998), et est l'une des plus petite estimée. De telles tailles de communautés n'existaient pas pour des populations humaines avant la forte croissance démographique qu'elles ont connue à partir de la révolution néolithique (~11000 ans). Cette notion de taille critique de communauté, reliée à l'histoire démographique de la population humaine, peut nous aider à comprendre l'apparition, puis la persistance, d'agents pathogènes tels que celui de la coqueluche, estimée à quelques centaines d'années (Bjørnstad & Harvill, 2005), ou celui de la rougeole, vraisemblablement apparu entre le XI^{ème} et le XII^{ème} siècle (Furuse *et al.*, 2010).

Aujourd'hui, les populations humaines regroupées dans les mégalo-pôles constituent en soi des communautés locales de plusieurs millions d'hôtes potentiels pour un agent pathogène. De plus, la communauté humaine planétaire compte plus de 6 milliards d'individus et, à l'heure des échanges commerciaux et touristiques généralisés, les différentes populations sont loin d'être isolées les unes des autres. Dans ce contexte, même pour un agent pathogène nécessitant une très grande population pour se maintenir, la probabilité d'extinction au sein de la population humaine n'est plus aussi faible. Ainsi, pour un agent infectieux, le passage puis la spécialisation à l'espèce

humaine semble plus aisée que le passage puis la spéciation à la plupart des autres espèces animales¹⁵.

Recommandations : encourager la coordination à l'échelle internationale des politiques de surveillance et cibler particulièrement les zones densément peuplées.

3.2 Intégrer les informations concernant l'environnement et les populations humaines

3.2.1 Où faut-il focaliser la surveillance du risque émergent ?

L'un des buts de l'étude des déterminants de la distribution spatiale des agents pathogènes est d'arriver à des inférences et des prédictions fiables sur les zones géographiques les plus à risques en terme de maladies infectieuses en général, et de maladies infectieuses émergentes en particulier.

Dans leur article, Jones *et al.* (2008), en reportant l'origine géographique d'événements d'émergences reportés et en corrigeant leurs données pour éviter certains biais (correction par l'effort d'échantillonnage, notamment), sont parvenus à identifier des zones à forts risques d'émergences (Figure 9). C'est selon les auteurs sur ces zones que les autorités sanitaires internationales devraient accentuer particulièrement leur surveillance.

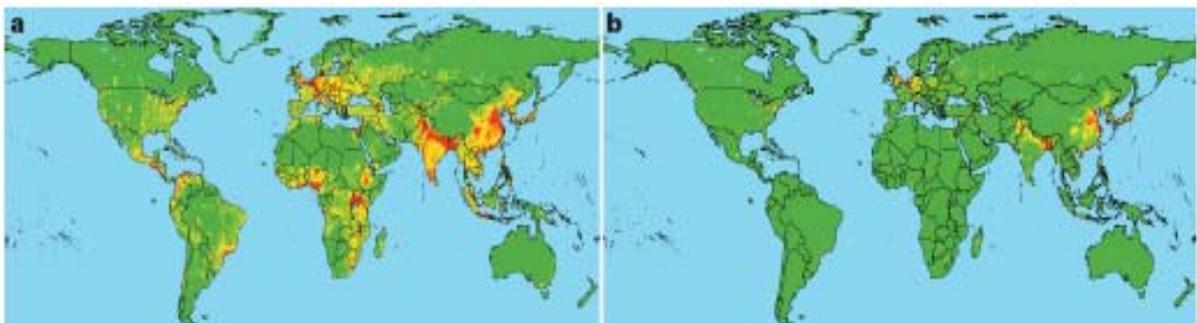


Figure 9 : Prédications du risque d'émergence d'agents pathogènes dans le monde, a) pour les maladies zoonotiques issues de la faune sauvage, b) pour les maladies zoonotiques issues d'animaux domestiques ou d'élevage. Les projections sont issues des résultats d'un modèle multivarié. Le risque d'émergence va du vert, pour les valeurs les plus faibles, au rouge, pour les valeurs les plus fortes. D'après Jones et al. (2008).

¹⁵ Il est vrai que dans certaines régions, les populations d'animaux d'élevages sont plus importantes que les populations humaines, mais les populations animales sont moins connectées entre elles à l'échelle de la planète.

Par ailleurs, considérant que les populations les plus à risques de propager des agents pathogènes émergents sont celles qui ont le plus de contact avec la faune sauvage, Wolfe *et al.* (2007) recommandent d'accentuer les politiques de surveillance sur ces populations, par exemple les chasseurs, les travailleurs du commerce de faune sauvage, les vétérinaires de la faune sauvage, voire même les animaux domestiques (chiens). Une surveillance particulière de ces populations pourrait constituer un système d'alerte précoce pour anticiper les émergences. Cette stratégie est notamment adoptée en Guyane par les services de santé des armées françaises, qui pratiquent des examens sérologiques sur le personnel ayant effectué des missions en forêt équatoriale (Guégan, communication personnelle).

Les contacts étroits avec des animaux sauvages sont également rendus plus fréquents du fait de la mode des nouveaux animaux de compagnie, souvent originaires des régions tropicales. L'introduction de petits mammifères africains aux Etats-Unis en 2003 y a ainsi été responsable de l'introduction (heureusement sporadique) de la variole du singe, maladie cliniquement indistincte de la variole humaine (Di Giuli & Eckburg, 2004). Une telle pratique devrait être, sinon contrôlée, au moins surveillée.

La question qui vient logiquement est: comment renforcer la surveillance sur des zones, des populations ou des pratiques particulières dans un système international, celui de l'OMS, où l'information est principalement remontante ? En effet, dans le domaine de la santé, chaque état est souverain et l'OMS n'a pas droit d'ingérence. Les programmes de surveillance de l'OMS se basent donc essentiellement sur des déclarations de cas par les autorités nationales (voir par exemple le RSI ; WHO, 2005), et dépendent de leur bon vouloir. La priorité à donner pour des régions particulières pourrait passer par un appui technique facilité pour les pays et les régions à fort risque d'émergence ; appui technique qui pourrait prendre la forme traditionnelle qu'il prend généralement au sein de l'OMS : assistance, formation de cadres de santé (WHO, 2008).

Une autre manière de renforcer la surveillance sur des régions particulièrement à risque pourrait passer par l'usage de systèmes de recueil d'informations informelles et d'alerte précoce, comme par exemple le GPHIN¹⁶ (Global Public Health Intelligence Network, de l'agence de santé publique du Canada), la base MedISys¹⁷ (Medical Intelligence Système, de la Commission Européenne), ou encore HealthMap¹⁸. Ces systèmes d'information reposent sur des automates informatiques recueillant et triant des informations en plusieurs langues à partir de plusieurs milliers de sites web (sites des Ministères nationaux de Santé, des agences de santé publiques, mais aussi d'actualités et de médias traditionnels). De tels outils peuvent être orientés vers des zones

¹⁶ http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2004/2004_gphin-rmispbk-eng.php consulté le 11 août 2010

¹⁷ <http://medusa.jrc.it> consulté le 11 août 2010

¹⁸ <http://www.healthmap.org/fr/> consulté le 22 août 2010

géographiques ou des populations à risques, en particulier vers les populations exposées en milieu professionnel (chasseurs, travailleurs du commerce de faune sauvage, vétérinaires de la faune sauvage, etc.).

Recommandation : cibler les politiques de surveillance du risque émergent sur les populations à risques, notamment les populations exposées professionnellement à la faune sauvage. Pour cela, les systèmes de recueil d'informations informelles peuvent être un bon outil.

3.2.2 Quelles priorités dans la lutte contre les maladies infectieuses ?

Contre quelles maladies infectieuses lutter ?

Le sixième objectif du millénaire pour le développement, définis par l'UNICEF, est de « combattre le VIH/SIDA, le paludisme et d'autres maladies »¹⁹. Si les deux pathologies expressément citées dans cet objectif, le VIH/SIDA et le paludisme figurent parmi les quatre premières causes de décès imputables aux maladies infectieuses (WHO, 2008a), elles figurent également en tête des programmes de recherche : en 2008, 73% des dépenses de recherche et développement dans le domaine des maladies infectieuses étaient dirigées vers les « trois grandes », à savoir le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme, représentant 2,2 milliards de US\$²⁰. Il est néanmoins intéressant de s'attarder sur ce que le sixième objectif du millénaire appelle « autres maladies ». On trouve en effet parmi ces « autres maladies » le groupe des maladies tropicales négligées (qu'on appelle communément les NTD, de l'anglais *Neglected Tropical Diseases*), qui comprend de 13 à 15 maladies selon les classements (parmi lesquelles on trouve nombre de parasitoses, notamment les filarioses, les helminthiases, l'onchocercose...). Ces NTD, invalidantes mais moins mortelles que les « trois grandes » (elles sont responsables de quatre fois moins de décès que le VIH/SIDA, même si ce chiffre semble largement sous-évalué, voire King *et al.*, 2005) affectent plus d'1 milliard de personnes dans le monde, presque exclusivement au sein des communautés les plus pauvres et les plus marginalisées, alors qu'elles ont largement été éliminées ou contrôlées ailleurs²¹.

Le paradoxe principal que souligne Molyneux (2006) concernant ces NTD est qu'elles sont souvent considérées comme de moindre priorité par les autorités sanitaires

¹⁹ <http://www.un.org/fr/millenniumgoals/aids.shtml> consulté le 5 août 2010

²⁰ chiffres du Population Reference Bureau, disponibles sur le site <http://www.prb.org/Journalists/Webcasts/2010/hotezpolicysseminar.aspx> consulté le 12 août 2010

²¹ http://www.who.int/features/factfiles/neglected_tropical_diseases/en/index.html, consulté le 10 août 2010

des régions où elles sévissent par rapport aux « trois grandes » (VIH/SIDA, tuberculose, paludisme), alors qu'elles sont aisément contrôlables, en particulier en ce qui concerne les parasitoses (Molyneux, 2006). En effet, en prenant en compte : 1) le fait que les sept NTD majeures (bilharziose, trachome, filariose lymphatique, onchocercose, ankylostomiase, trichocéphalose et ascarirose) peuvent être contrôlées au moyen d'un même cocktail médicamenteux, appelé *Rapid Impact Package*, pouvant être utilisé en traitement ou prophylaxie et, 2) le fait que la majorité des NTD ont des aires de distributions se chevauchant, Molyneux *et al.* (2005) ont estimé qu'un programme international de lutte contre les NTD pourrait avoir un impact considérable. D'autant que, *per capita*, le traitement basé sur le *Rapid Impact Package* a un coût dérisoire (0,40 US\$ par an) par rapport au coût du traitement d'un patient atteint du VIH/ SIDA (plus de 200 US\$ par an), de la tuberculose (environ 200 US\$ par traitement) ou du paludisme (7 à 10 US\$ par épisode). Les auteurs estiment ainsi que, pour un programme ayant pour budget annuel de 200 millions US\$ sur 5 ans, on pourrait prévenir ou traiter 500 millions de personnes pour sept des principales NTD. Un tel programme aurait un retour sur investissement estimé entre 15 et 30%, soit l'un des plus haut estimé jusqu'alors concernant des politiques de santé publique (Hortez *et al.*, 2009).

Le propos de chercheurs comme Molyneux et Hortez n'est pas d'abandonner la lutte contre le VIH/SIDA ou la tuberculose au profit de la lutte contre les NTD, mais plutôt de considérer la lutte contre les NTD comme un prérequis à la lutte contre les « trois grandes », d'une part parce que l'objectif est plus faisable à court terme, et d'autre part parce que la lutte contre les NTD pourrait avoir un impact positif dans la lutte contre les trois maladies infectieuses majeures. En effet, les macroparasites ayant un effet immunosuppresseur reconnu, une personne infectée par une NTD pourrait être plus susceptible à une infection au VIH/SIDA, à la tuberculose ou au paludisme (Fincham *et al.*, 2003).

Le cas particulier des maladies négligées illustre le fait que la recherche de l'efficacité n'est pas toujours une priorité en terme de lutte contre les maladies infectieuses, ce qui peut être déploré alors même que les pays en développement, qui en souffrent le plus, ont des budgets de santé très limités (de l'ordre de 5 US\$ par an par habitant en Afrique sub-saharienne) (Molyneux *et al.* 2005).

<p>Recommandation : dans des contextes de ressources financières limitées, concentrer en premier lieu les politiques de santé sur des maladies facilement contrôlables et pour lesquelles l'impact sanitaire attendu (direct et indirect) peut être très positif.</p>
--

Où mener la lutte ?

Dans le même souci de recherche d'efficacité, Dunn *et al.* (2010), ont tenté de déterminer les régions où l'apport d'aide au développement en terme de santé serait le plus payant. A partir de données spatialisées sur les prévalences en maladies infectieuses, les dépenses de santé, la densité de population et la biogéographie, les auteurs ont réalisé un modèle statistique prédisant que des mêmes dépenses de santé *per capita* auraient un effet supérieur dans les régions à forte densité de population (comme l'Inde ou le Pakistan) et là où les dépenses de santé sont initialement les plus faibles (comme Madagascar ou certains pays d'Afrique de l'Est, voir Figure 10).

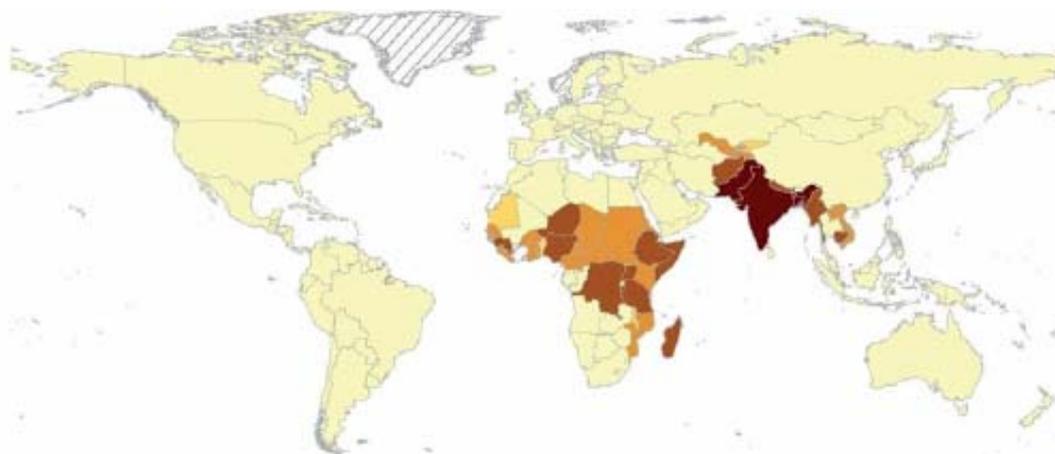


Figure 10 : Carte présentant les régions où des dépenses supplémentaires consacrées au contrôle des maladies infectieuses auraient le plus d'effet sur la prévalence en agents pathogènes humains. Les projections sont issues des résultats d'un modèle multivarié. L'échelle (logarithmique) va du beige, effet minimum, au rouge, effet maximum. D'après Dunn *et al.* (2010).

De tels résultats peuvent soulever un problème éthique important: est-il acceptable de concentrer l'aide internationale là où elle aurait le plus d'impact, quitte à délaissier des régions où l'état de santé des populations était initialement meilleur ou encore des régions où les efforts n'auraient pas un impact jugé suffisant ? Si elle n'a pas vocation à trancher le débat, l'étude de Dunn *et al.* (2010) a le mérite de rechercher des facteurs pouvant maximiser l'efficacité des dépenses de santé, domaine de recherche et de santé publique qui, encore une fois, n'est pas à négliger dans un contexte où nombre de pays ont des budgets de santé limités. De plus, leurs résultats (l'aide internationale aurait plus d'impact là où les dépenses de santé sont initialement les plus faibles) vont finalement dans le sens du principe d'équité énoncé par l'OMS : « *nul ne devrait être privé d'accès à des interventions salvatrices ou de promotion de la santé pour des raisons injustes, y compris d'ordre social ou économique. Le respect de ce principe garantit que les activités de*

l'OMS en matière de développement sanitaire donnent la priorité à l'obtention de résultats dans les groupes pauvres, défavorisés ou vulnérables »²².

Recommandation : développer la recherche sur les conditions et déterminants de politiques de santé efficaces. Cela passe, en partie, par une bonne compréhension de la distribution géographique des agents pathogènes et de leur prévalence dans les populations.

3.3 Des causes souvent multifactorielles

Comme les résultats de notre étude le laissent penser (voir partie **2.3.4**), les déterminants de la distribution géographique des maladies infectieuses semblent hautement multifactoriels, et très peu de maladies ne semblent déterminées que par un seul facteur. Le constat est le même concernant les maladies émergentes ou réémergentes, qui elles aussi semblent résulter de la rencontre de nombreuses conditions nécessaires (Leport & Guégan/HCSP, 2010).

Pour certains auteurs, cette multicausalité et les interactions qui peuvent exister entre différentes causes à première vue indépendantes rend l'approche analytique classique obsolète en ce qui concerne l'étude des maladies infectieuses. Considérant entre autres le niveau populationnel (qui a des propriétés propres faisant qu'une population est plus qu'une somme d'individus) qu'exige l'étude de la transmission des maladies infectieuses ou encore les nombreuses rétroactions qui peuvent exister entre une pathologie et les facteurs d'expositions à l'agent pathogène qui en est la cause (e.g. de nombreux cas de choléra dans une région vont entraîner une plus grande contamination des eaux par le bacille *V. cholerae* et augmenter l'exposition des individus susceptibles), les auteurs de ce courant de pensées préconisent une approche issue de la théorie des systèmes complexes pour l'étude des maladies infectieuses (Eisenberg *et al.*, 2007, Plowright *et al.*, 2008). Ainsi, l'émergence d'une maladie infectieuse devrait plutôt être vue comme une conséquence de la rupture d'un état d'équilibre dans les relations entre l'agent pathogène, l'hôte et l'environnement les incluant tous trois (voir Figure 2). Dans cette optique, il est donc pertinent de s'intéresser autant aux processus distaux²³ qui peuvent expliquer ces ruptures d'équilibres qu'aux facteurs proximaux²⁴ qui

²² <http://www.who.int/about/agenda/fr/index.html> consulté le 16 août 2010

²³ se dit de facteurs n'agissant pas directement sur un résultat mais intervenant plus haut dans la chaîne causale

²⁴ à la différence des facteurs distaux, s'utilise pour des facteurs agissant directement sur un résultat

en résultent, potentiellement nombreux et pouvant interagir entre eux. Cette idée avait déjà été suggérée par Cohen (2000), qui avait répertorié les changements, au niveau de l'hôte, de l'agent pathogène ou de l'environnement, qui avaient été mis en cause dans des événements d'émergence. Détaillons quelques-uns de ces changements impliqués dans des émergences.

3.3.1 Les changements comme cause principale d'émergence

Changements chez l'hôte : démographie et comportements

L'accroissement démographique de la population humaine a déjà été cité comme l'une des causes de l'émergence de maladies comme la rougeole ou la coqueluche (voir partie **3.1.3**). Mais plus que cet accroissement de la population totale, c'est l'accroissement de populations particulièrement sensibles aux maladies infectieuses qui paraît important en terme de risque infectieux. On pense, pour les pays en développement, aux populations qui, suite à un exode rural de masse, s'entassent à la périphérie de grandes villes dans des conditions particulièrement insalubres. Dans les pays développés, le vieillissement de la population conduit à un accroissement des tranches d'âges les plus âgées, et donc plus sensibles aux agents infectieux. Enfin, l'épidémie de VIH/SIDA qui sévit en Afrique a engendré une immense population d'individus immunodéprimés.

Les changements comportementaux, en augmentant l'exposition des populations ou la transmission des agents infectieux, ont également joué un rôle dans l'émergence de certaines pathologies. Les comportements sexuels à risque ou l'usage de drogues ont ainsi facilité la propagation du VIH/SIDA, alors que l'augmentation des échanges humains ou des voyages ont permis la diffusion à grande échelle d'un grand nombre de pathogènes (Smith *et al.*, 2007).

Changements dans l'environnement

Les changements environnementaux liés à l'usage des sols apparaissent comme un des principaux risques d'émergences (Woolhouse & Gowtage-Sequeria, 2005), et notamment dans les pays en développement. La déforestation en est l'un des meilleurs exemples. Cette pratique, souvent préliminaire à un usage agricole des sols ou à un accroissement d'une zone urbaine, parce qu'elle fragmente les écosystèmes, peut rompre

les équilibres qui régissent les populations d'hôtes de certains agents infectieux (e.g. disparition de l'espèce prédatrice du réservoir d'un agent infectieux) et entraîner ainsi leur pullulement. De plus, elle augmente les contacts entre les hommes et la faune sauvage, augmentant ainsi les opportunités d'échanges d'agents pathogènes.

De tels changements environnementaux sont particulièrement préoccupants lorsqu'ils prennent place dans la région intertropicale, la plus riche en agents pathogènes (Guernier *et al.*, 2004), et qu'ils sont associés à un développement urbain rapide impliquant forte densité de population et conditions insalubres. La réunion de ces facteurs a par exemple été mise en évidence en ce qui concerne les épidémies de choléra sévissant régulièrement au Bangladesh.

En ce qui concerne le rôle du changement climatique dans l'émergence ou la distribution géographique de maladies infectieuses, il est intéressant de préciser que différentes études ont conclu qu'il était pour l'instant difficile à mettre en évidence (Woolhouse & Gowtage-Sequeria, 2005 ; Lafferty, 2009 ; voir aussi Tableau 6).

Changements chez l'agent

Les agents pathogènes connaissent eux aussi des changements, qui peuvent être la conséquence de pressions de sélection. L'usage massif d'antibiotique a ainsi entraîné l'apparition de nombreuses souches résistantes. L'émergence et la propagation, durant l'été 2010, de souches bactériennes de type NDM1 en est le plus récent exemple. L'émergence de ces entérobactéries possédant un gène leur conférant une résistance à de nombreux antibiotiques a été mise en relation avec le phénomène de « tourisme médical »²⁵ (Kumarasamy *et al.*, 2010).

Ruptures dans les politiques de santé publique.

Pouvant avoir des conséquences à la fois sur l'agent pathogène, l'hôte (*i.e.* l'Homme) ou l'environnement, les ruptures dans les politiques de santé publique ou leurs abandons purs et simples ont parfois été causes de réémergences de maladies infectieuses. On peut citer l'exemple du contrôle du vecteur de la dengue, *Aedes aegypti*, sur le continent américain. Alors que son éradication du continent semblait avoir été menée avec succès, les programmes de contrôle des populations de vecteurs ont été arrêtés et les ressources financières ont été réorientées vers d'autres politiques de santé

²⁵ pratique de patients, le plus souvent européens, allant se faire opérer dans des pays comme l'Inde ou le Pakistan, pour des raisons de coût ou de délais

(Phillips, 2008). A partir des années 1980, on a alors constaté une réinvasion par *Ae. aegypti* de presque toutes les régions où il avait été éradiqué. La dengue est maintenant endémique dans toute la partie tropicale du continent, qui connaît par ailleurs de fréquents épisodes de flambées épidémiques, comme c'est le cas aux Antilles françaises au moment où nous écrivons ces lignes. L'exemple de la réémergence globale de la tuberculose est lui aussi édifiant (Bloom & Murray, 1992). Alors que, dans les années 1980, on pensait l'éradication de l'agent possible aux Etats-Unis à l'horizon 2010, les programmes de lutte contre cette maladie sont entrés en compétition pour l'obtention de fonds avec les programmes de lutte contre le VIH/SIDA ou les maladies chroniques. L'abandon de ces politiques et le rôle qu'a joué l'épidémie de VIH/SIDA dans la transmission de la tuberculose ont conduit à la résurgence de cette maladie dans de nombreux pays développés.

3.3.2 Comment prendre en compte ces changements ?

Les changements qui ont pu opérer aux différents niveaux que nous avons décrits, et qui ont eu cours pour la plupart durant les soixante dernières années, sont loin d'être exclusifs les uns des autres et certaines émergences sont nées de la combinaison de plusieurs d'entre eux.

Importance relative des facteurs distaux

Afin d'estimer le rôle relatif qu'ont pu jouer chacun de ces changements mis en cause, une étude de Woolhouse & Gowtage-Sequeria (2005) a rapproché plus d'une centaine d'événements d'émergences du ou des changements auxquels ils peuvent être liés. Le Tableau 6 présente le résultat de cette étude et le classement des facteurs distaux étudiés. Comme nous l'avons souligné, ce sont les changements d'usage des sols et des pratiques agricoles, ainsi que les changements démographiques et comportementaux qui sont le plus souvent impliqués.

Il est cependant important de garder à l'esprit que ces différents facteurs sont dépendants du contexte dans lesquels ils interviennent. Ainsi, les risques, en terme de maladies infectieuses, liés à une pratique accrue de la déforestation et ceux liés au vieillissement de la population ne doivent pas être analysés de la même façon selon que l'on se place dans le contexte d'un pays en développement ou dans celui d'un pays

développé. Les politiques de contrôle ou de surveillance des maladies infectieuses doivent prendre en compte ces différences et se décliner selon le contexte dans lequel elles interviennent.

Rang	Déterminant (classé par ordre)	Exemples
1	Changements d'usage des sols, pratiques agricoles et agronomiques et procédés liés	Virus Nipah en Asie du Sud- Est, ESB
2	Changements démographiques, sociétaux et comportementaux	Coqueluche humaine, VIH, syphilis
3	Précarité des conditions sanitaires	Choléra, tuberculose
4	Liés à l'hôpital (nosocomial) ou à des erreurs de soins et de pratiques	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5	Evolution des agents pathogènes (résistance aux ERG, Chikungunya, antibiotiques, mutation, augmentation de virulence,...)	A/H1N1, H5N1
6	Contamination par les aliments ou l'eau	<i>E. coli</i> , ESB, <i>Salmonella</i> ,
7	Voyages et échanges humains intercontinentaux	Dengue, grippe saisonnière, H5N1
8	Défauts, désorganisation des systèmes de santé et de surveillance	Maladie du sommeil en Afrique centrale, maladies à tique et tuberculose en ex-URSS,
9	Transports économiques de biens commerciaux et d'animaux	Virus Monkeypox, H5N1 <i>Salmonella</i> ,...
10	Changement climatique	Paludisme en Afrique de l'Est, dengue en Asie du Sud-Est, leishmaniose viscérale dans le sud-européen (forte suspicion)

Tableau 6 : Classification des déterminants principaux responsables de l'émergence dans les populations humaines de 177 agents pathogènes responsables de maladies infectieuses, et présentation de quelques exemples de pathologies dont ils sont parmi les déterminants majeurs. D'après Woolhouse et Gowtage-Sequeria (2005), modifié par Leport & Guégan/ HCSP (2010)

Recommandation : encourager les études comparatives des événements d'émergences afin d'en identifier les grands déterminants. Préférer une approche systémique recherchant à identifier des déterminants distaux, quitte à ce que les liens de causalités ne soient pas toujours clairement compris, à une approche réductionniste peu efficace pour prendre en compte les interactions entre nombreux facteurs.

Identification des facteurs de risque

L'identification des principaux facteurs de risque au sein d'une région doit être le prérequis à la mise en place de mesures de surveillance efficaces du risque émergent. Détaillons deux exemples d'identifications de facteurs de risques d'émergences et des politiques de surveillance qui peuvent s'appliquer en conséquence pour deux régions géographiques très différentes: le cas d'une zone urbaine tropicale dans un pays en développement et celui de la région Bretagne.

Concernant la majorité des zones urbaines tropicales, les principaux facteurs de risques sont la combinaison d'une forte densité de population et de conditions d'insalubrité, et ce dans un contexte biogéographique, la bande intertropicale, où les microbes sont naturellement nombreux. Dans cette situation, on peut imaginer une politique de surveillance du risque émergent basé sur un réseau d'hôpitaux ou de dispensaires « sentinelles », en particulier dans les zones péri-urbaines où les conditions sont les plus favorables au développement d'épidémie.

En ce qui concerne la région Bretagne, l'existence d'une production agricole reposant sur un élevage porcin et aviaire intensif constitue un facteur de risque, d'autant plus que ces populations animales sont généralement génétiquement homogènes et immunodéprimées. De plus, cette région est le lieu de passage de nombreux oiseaux migrateurs, qui peuvent importer ou exporter des agents pathogènes de régions potentiellement très éloignées. Un agent pathogène aviaire, dans le cas d'un saut d'espèce réussi, pourrait trouver dans les populations d'élevage aviaire et porcin de formidables réservoirs, depuis lesquels il pourrait potentiellement infecter les populations humaines voisines. Une politique de surveillance efficace dans ce contexte devrait être axée sur les populations d'éleveurs et pourrait également passer par une surveillance des élevages par les services vétérinaires.

<p>Recommandation : identifier, à un niveau régional, les principaux facteurs de risque pouvant mener à des émergences et décliner les politiques de surveillance par rapport à ces facteurs.</p>
--

Epilogue : le dialogue entre chercheurs et décideurs

Les réflexions développées dans cette partie sont majoritairement issues de dialogues et entretiens avec des chercheurs d'instituts de recherche et des membres de la Direction Générale de la Santé.

Tout au long de la dernière partie de ce mémoire, nous nous sommes efforcés de montrer ce que les politiques de santé publiques pouvaient gagner à intégrer les découvertes récentes dans le domaine des maladies infectieuses et des maladies infectieuses émergentes. Cependant, la prise en compte de ces découvertes par les autorités sanitaires ne peut se faire qu'à la condition d'un dialogue efficace entre chercheurs et décideurs.

On estime souvent qu'il existe un délai allant de 10 à 15 ans entre une découverte en science fondamentale et son application. Le domaine de la santé publique ne semble pas faire exception à cette règle. Prenons l'exemple du choléra, qui est peut-être la pathologie la mieux comprise à ce jour. Les déterminants de cette pathologie ont été décrits du niveau génétique (acquisition chez *V. cholerae* du pouvoir pathogène par transfert de gène depuis un bactériophage²⁶) (Faruque *et al.*, 2005) jusqu'au niveau environnemental (variations de la température des eaux de surface de l'océan Indien liées au phénomène climatique *El Niño* favorisant le développement des bactéries dans les eaux côtières) (Rodò *et al.*, 2002). Concernant le facteur environnemental, l'étude de Rodò *et al.* a d'ailleurs montré en 2002 une forte association entre les flambées de choléra à Dhaka (Bangladesh) et un indice physique lié au phénomène *El Niño* et généralement utilisé par les climatologues. La mesure de cet indice par images satellites rend prédictibles plusieurs mois à l'avance les pics épidémiques de choléra dans cette région. Aujourd'hui, en 2010, l'OMS commence à peine à s'intéresser à ce domaine. Au vu des impacts sanitaires, sociaux et économiques des maladies infectieuses, que nous avons soulignés plus haut (voir partie 1.4), une réduction de ce délai ne peut être que souhaitable.

Le délai entre une découverte d'ordre sanitaire et sa mise en pratique dépend d'abord du temps que nécessite une idée nouvelle pour se diffuser et être acceptée au sein de la communauté scientifique, puis du temps nécessaire pour qu'elle passe de la communauté scientifique aux autorités de santé. La première de ces deux périodes est nécessaire pour que l'idée soit vérifiée et validée. C'est donc plutôt au niveau de sa deuxième période que ce délai peut être réduit.

²⁶ Un bactériophage est un virus s'attaquant aux bactéries.

Reproches faits aux chercheurs	Reproches faits aux pouvoirs publics
<p>réétention d'information importantes en terme de santé publique afin de s'assurer une publication (reproche fait à l'encontre de certains CHU) ;</p> <p>« lobbying disciplinaire » pour s'assurer des crédits ;</p> <p>recherche déconnectée des besoins en terme de santé publique</p>	<p>pas assez d'intérêt pour les avancées de la recherche, manque de veille scientifique ;</p> <p>prise de décision confinée et influencée par l'origine disciplinaire des décideurs</p> <p>besoins en terme de recherche pas assez exprimés</p>

Tableau 7 : Résumé de quelques reproches souvent émis par les chercheurs envers les autorités de santé ; et par les autorités de santé envers les chercheurs.

Le Tableau 7 résume quelques reproches souvent faits aux chercheurs par les pouvoirs publics, et inversement. Deux points principaux ressortent de ce tableau : un manque de communication et un facteur personnel et disciplinaire qui aurait tendance, du côté des chercheurs, à donner plus d'importance à un domaine qu'à un autre, et, du côté des pouvoirs publics, à orienter les décisions selon l'origine disciplinaire du ou des décideurs.

Pour pallier au premier point, une meilleure implication des agences de santé dans les réunions scientifiques est souhaitable. Une plus grande participation des agences de santé aux colloques scientifiques serait par exemple un bon moyen pour elles, d'une part, de se tenir au fait des travaux de recherche et, d'autre part, de s'exprimer quant aux axes de recherche qu'elles estiment prioritaires à développer en terme de santé publique. Concernant le second point, à savoir le poids trop important d'influences personnelles et disciplinaires dans l'expertise et la décision, la solution pourrait être de **généraliser l'expertise collégiale pluridisciplinaire avant la prise de décision**. Nous avons déjà illustré l'importance qu'avait une approche pluridisciplinaire du risque par l'exemple du virus Ebola : la prise en compte du point de vue d'anthropologues a mené à une reconsidération importante du problème (voir partie 3.1.2).

Enfin, même dans le cas de rapports idéaux entre chercheurs et pouvoirs publics, il est un acteur primordial à ne pas oublier dans la mise en place de politiques de santé publique : le citoyen. En effet, le citoyen ne partage pas forcément la même perception du risque que les experts et les décideurs. La prise en compte du point de vue de la population générale n'en est que plus importante. Cette prise en compte peut se faire simplement par l'ouverture de l'expertise scientifique à la société civile. On peut cependant penser qu'un tel mélange des genres pourrait finalement plus nuire au débat que l'alimenter. Une solution alternative décrite par Bernard Chevassus-au-Louis (2007) consisterait à mettre en place un second processus d'expertise, celui-ci reposant sur des représentants de la société civile et des experts en sciences sociales, et qui aurait pour

rôle d'examiner les conclusions de l'expertise scientifique et d'en imaginer la mise en pratique.

Conclusion

Entre épidémie de dengue aux Antilles et apparition de souches d'entérobactéries résistantes aux antibiotiques chez nos voisins britanniques, l'été 2010 aura une nouvelle fois montré que les maladies infectieuses restent une préoccupation de premier ordre en santé publique, même pour un pays comme la France, qui semble moins sujet au risque infectieux que des nations plus pauvres. Les efforts de recherche ne doivent donc pas être levés dans ce domaine car ils sont indispensables à la fois à la mise en place de politiques pertinentes de contrôle et de surveillance des maladies infectieuses (émergentes ou non), mais aussi à une meilleure appréhension du risque de transmission/propagation d'un agent pathogène.

Sur la base d'une analyse de données prises à l'échelle de la planète, notre travail a abouti à plusieurs conclusions permettant de mieux comprendre la distribution géographique des agents pathogènes de l'humain. A partir de ces résultats et de travaux de recherche récents, nous avons émis quelques recommandations qui doivent évidemment être discutées et validées, mais qui peuvent néanmoins être vues comme des pistes à explorer dans le domaine du contrôle et de la surveillance du risque infectieux.

Par leur recherche de schémas d'organisation globaux et leur prise en compte de composantes dépendantes de l'hôte, de l'agent pathogène et de l'environnement, notre travail et ceux que nous avons présentés s'inscrivent dans un courant de pensée récent, appelé *conservation medicine* en anglais, et qu'on peut traduire par *écologie de la santé*. Ce courant appréhende les pathologies infectieuses d'un point de vue global dans lequel les relations entre hôtes, agents pathogènes et environnement sont régies par des états d'équilibres. Des changements dans un de ces éléments (comme le développement des échanges à l'échelle mondiale, la croissance de la pression anthropique sur les écosystèmes, l'évolution des agents microbiens) pourraient ainsi mener à une rupture de ces équilibres. Une telle approche intégrative demande donc à appréhender santé humaine, santé animale et santé végétale comme des composantes interdépendantes d'un système global.

A l'heure actuelle, les autorités sanitaires françaises commencent à s'intéresser à cette approche et cherchent à définir son champ d'application et ses modalités opérationnelles (Annexe 5).

Bibliographie

- Aydin D, Tuzemen S (2010), A comparative study of the sum of squares and deviance in linear, additive and partial linear additive models. *J. Applied Sci.* 10: 919-929.
- Bjørnstad ON, Harvill ET (2005), Evolution and emergence of *Bordetella* in humans, *Trends Microbiol.* 13(8): 355- 9.
- Bloom BR, Murray CJ L (1992) Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science* 257: 1055–1064.
- Bonds, M.H., Keenan, D.C., Rohani, P., & Sachs, J.D. (2010), Poverty trap formed by the ecology of infectious diseases, *Proc. R. Soc. B*, 277(1685):1185-92.
- Chevassus-au-Louis B (2007) L'analyse des risques – L'expert, le décideur et le citoyen, *Qaes editions*, France.
- Combes C (2005) *The Art of Being a Parasite*. The University of Chicago Press, Chicago, IL., U.S.A.
- Dadzie Y, Neira M, Hopkins D (2003) Final report of the Conference on the eradicability of Onchocerciasis. *Filaria Journal* 2:2.
- Davies TJ, Pedersen AB (2008) Phylogeny and geography predict pathogen community similarity in wild primates and humans, *Proc. R. Soc. B*, 275(1643): 1695–1701.
- Di Giulio DB, Eckburg PB (2004) Human monkeypox: an emerging zoonosis. *The Lancet* 4: 15-25.
- Dunn RR, Davies TJ, Harris NC, Gavin MC (2010), Global drivers of human pathogen richness and prevalence. *Proc. R. Soc. B*. DOI: 10.1098/rspb.2010.0340.
- Eisenberg JNS, Desai MA, Levy K *et al* (2007) Environmental determinants of infectious disease: A framework for tracking causal links and guiding public health research. *Environ Health Perspect.* 115: 1216-1223.
- Fagherazzi-Pagel (2007) *Maladies émergentes et réémergentes chez l'homme*. Centre National de la Recherche Scientifique, France.
- Faruque SM, Naser IB, Islam MJ, Faruque AS, Ghosh AN, et al. (2005) Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *PNAS* 102: 1702–1707.
- Fincham JE, Markus MB Adams VJ (2003), Could control of soiltransmitted helminthic infection influence the HIV/AIDS pandemic. *Acta Tropica* 86: 315–333.
- Fontenille D, Failloux AB, Romi R (2007), Should we expect Chikungunya and Dengue in Southern Europe? In *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe 2007*, (ed. Takken W, Knols B) 169-184.
- Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H (2010), Origin of measles virus : divergence from rinderpest virus between the 11th and 12th centuries, *Viol. J.*, 7: 52.

- Grenfell BT, Bolker, BM (1998), *Cities and villages: infection hierarchies in a measles metapopulation* *Ecology Letters* 1: 63-70.
- Guégan, J.-F., & Choisy, M. (2009). Introduction à l'Épidémiologie Intégrative des Maladies Infectieuses et Parasitaires. *De Boeck Université*, Louvain, Belgique.
- Guégan JF, Constantin de Magny G, Durand P, Renaud F (2007) Ecologie de la santé : le microscope, un nouvel outil ! In *Ecologie et évolution des systèmes parasités* (ed. Thomas F, Guégan JF, Renaud F), *De Boeck Université*, Louvain, Belgique.
- Guégan, JF, Prugnolle F, Thomas F (2008) Global spatial patterns of infectious diseases and human evolution. In *Evolution in Health and Disease* (ed. Stearns SC & Koella JC), Oxford University Press, 19-29.
- Guernier V, Hochberg ME, Guégan JF (2004), Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLoS Biol.* 2: 740-746.
- Hewlett BS, Epelboin A, Hewlett BL, Formenty P (2005) Medical anthropology and Ebola in Congo: cultural models and humanistic care, *Bull Soc Pathol Exot* 98(3):230-6.
- Hotez PJ, Fenwick A, Savioli L, Molyneux DH (2009) Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases, *Lancet* 373: 1570–75.
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P (2008), Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451(7181):990-3.
- King CH, Dickman K, Tisch DJ (2005), Reassessment of the cost of chronic helminth infection: Meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. *Lancet* 365: 1561–1569.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR *et al.* (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* (sous presse)
- Lafferty KD (2009) The ecology of climate change and infectious diseases. *Ecology* 90:888–900.
- Leach M (2010), Time to put Ebola in context, *Bull World Health Organ.* 88(7): 488–489.
- Leport C, Guégan JF (2010) Maladies Infectieuses Emergentes : état de la situation et perspectives. Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, France.
- Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A (2005), “Rapid Impact interventions”; how a policy of integrated control for Africa’s neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Medicine* 2: e336.
- Molyneux DH (2006) Control of Human Parasitic Diseases, *Advances in Parasitology* 61:1-45
- Morens DM, Folkers GK, Fauci AS (2004) The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 430:242–249.
- Palmer WP (1994), Variation in species richness: Towards a unification of hypothesis. *Folia Geobot. Phytotax.* 29:511- 530.

- Phillips ML (2008), Dengue reborn: widespread resurgence of a resilient vector. *Environ Health Perspect.* 116(9):A382-8.
- Plowright RK, Sokolow SH, Gorman ME, Daszak P, Foley JE (2008) Causal inference in disease ecology: investigating ecological drivers of disease emergence. *Frontiers in Ecology and the Environment* 6: 420-429.
- Price PW (1990), Host populations as resources defining parasite community organization. In: Parasite communities: patterns and processes (ed. Esch GW, Bush AO, Aho JM). Chapman and Hall Ltd., London: 21-40.
- Rodó X, Pascual M, Fuchs G, Faruque AS (2002) ENSO and cholera: A nonstationary link related to climate change? *PNAS* 99: 12901-6.
- Rohani P, Earn DJD, Grenfell BT (1999) Opposite Patterns of Synchrony in Sympatric Disease Metapopulations. *Science* 286: 968-971.
- Smith KF, Sax DF, Gaines DF, Guernier V, Guégan JF (2007), Globalization of Human Infectious Diseases. *Ecology* 88: 1903-1910.
- Stewart WT (1967) A Mandate for State Action, allocution prononcée devant l'Association of State and Territorial Health Officers, Washington DC, 4 décembre 1967.
- Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME (2001), Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biol Sci* 356: 983-9.
- Thornhill R, Fincher CL, Aran D (2009) Parasites, democratization, and the liberalization of values across contemporary countries. *Biol. Rev.* 84:113–131.
- WHO (2008a) The Global Burden of Disease: 2004 update. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO (2008b) WHO event management for international public health security: Operational procedures. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO (2005) Règlement Sanitaire International: deuxième édition. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO-FAO-OIE (2004) Report of the WHO/FAO/OIE joint consultation on emerging zoonotic diseases. Geneva, Switzerland.
- Wolfe ND, Panosian Dunavan C, Diamond J (2007), Origins of major human infectious diseases. *Nature* 447: 279-283.
- Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. (2005), Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerging Infectious Diseases* 11: 1842-7.
- Woolhouse ME, Antia R (2007) Emergence of new infectious diseases. In *Evolution in Health and Disease* (ed. Stearns SC & Koella JC), Oxford University Press, 215-228.
- Yaméogo L, Resh VH, Molyneux DH (2004) Control of River Blindness in West Africa: Case History of Biodiversity in a Disease Control Program. *Ecohealth* 1:172-183.

Liste des annexes

Annexe 1 : Principales maladies infectieuses, nombre d'Années de Vie perdues Corrigées par l'Incapacité (AVCI) dont elles sont responsables (WHO, 2008a) et score associé.

Annexe 2 : Ellipses de corrélation entre les variables utilisées pour l'analyse statistique.

Annexe 3 : Sortie du logiciel *R* présentant les coefficients du GLM explicatif de la probabilité pour un agent pathogène de circuler à l'échelle de la planète.

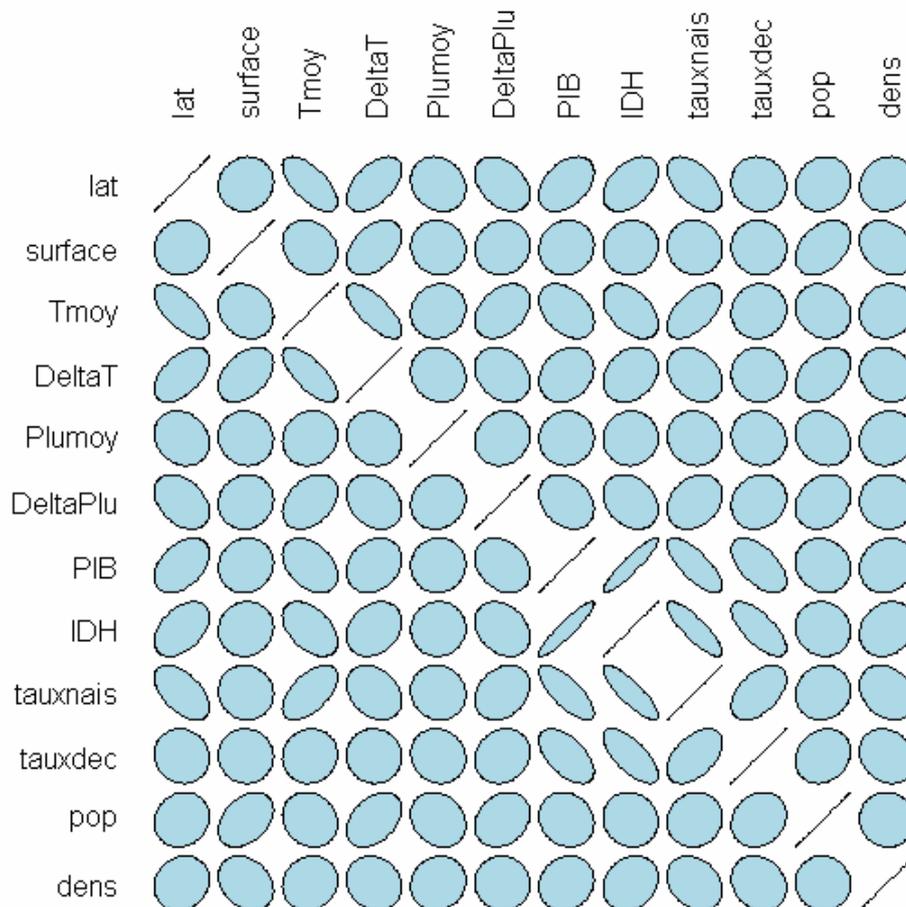
Annexe 4 : Algorithme d'aide à la décision pour la notification l'OMS d'un événement pouvant constituer une urgence de santé publique de portée internationale ; extrait de l'Annexe 2 du RSI (WHO, 2005).

Annexe 5 : *Position française sur le concept « One Health » – « Une seule santé »*, Document du ministère des Affaires Etrangères et Européennes datant d'août 2010.

Annexe 1 : Principales maladies infectieuses, nombre d'Années de Vie perdues Corrigées par l'Incapacité (AVCI) dont elles sont responsables (WHO, 2008a) et score associé.

Maladie infectieuse	AVCI (en milliers)	score
Paludisme	33 976	3
Tripanosomiase	1 673	2
Chagas	430	1
Shistosomiases	1 707	2
Leishmaniasés	1 974	2
Filariases lymphatiques	5 941	2
Onchocercose	389	1
Lèpre	194	1
Dengue	670	1
Encephalite Japonaise	681	1

Annexe 2 : Ellipses de corrélation entre les variables utilisées pour l'analyse statistique.



Pour l'interprétation : la corrélation entre deux variables est d'autant plus grande que l'ellipse sera aplatie (ex : forte corrélation *IDH* et *PIB*, faible corrélation entre *dens* et *pop*). L'orientation de l'ellipse indique le sens de la corrélation (ex : corrélation positive entre *lat* et *DeltaT* ; corrélation négative entre *tauxdec* et *PIB*). Il est important d'être conscient de certaines corrélations entre variables avant d'interpréter les résultats de l'analyse, comme par exemple la corrélation positive entre *lat* et *PIB*, ou la corrélation négative entre *PIB* et *tauxnais*.

Annexe 3 : Sortie du logiciel R présentant les coefficients du GLM explicatif de la probabilité pour un agent pathogène de circuler à l'échelle de la planète.

```
> glmubiq<-glm(ubiq~cat+taxo+cat:taxo, data=dis, family="binomial", subset=dis$tax!="FUNGUS" & dis$tax!="PROTOZO&AIRE")
> summary(glmubiq)

Call:
glm(formula = ubiq ~ cat + taxo + cat:taxo, family = "binomial",
    data = dis, subset = dis$tax != "FUNGUS" & dis$tax != "PROTOZO&AIRE")

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.3412988 -0.6108780 -0.0001315  0.4602020  2.4267010

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      1.1394     0.4062   2.805 0.005030 **
catReservoir     -0.1744     0.5810  -0.300 0.764127
catVecteur_reservoir -3.0366     0.7405  -4.101 4.12e-05 ***
catVectorielle  -19.7055    6522.6386  -0.003 0.997590
taxoPARASITE     17.4266    2662.8561   0.007 0.994778
taxoVIRUS         1.5347     0.8364   1.835 0.066504 .
catReservoir:taxoPARASITE -19.9758    2662.8561  -0.008 0.994015
catVecteur_reservoir:taxoPARASITE -16.6281    2662.8564  -0.006 0.995018
catVectorielle:taxoPARASITE -17.4266    7464.1441  -0.002 0.998137
catReservoir:taxoVIRUS  -5.3902     1.3884  -3.882 0.000103 ***
catVecteur_reservoir:taxoVIRUS -18.2037    1118.6238  -0.016 0.987016
catVectorielle:taxoVIRUS  -1.5347    7988.5682 -0.000192 0.999847
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 317.33  on 235  degrees of freedom
Residual deviance: 158.58  on 224  degrees of freedom
AIC: 182.58

Number of Fisher Scoring iterations: 17

> anova(glmubiq,test="Chisq")
Analysis of Deviance Table

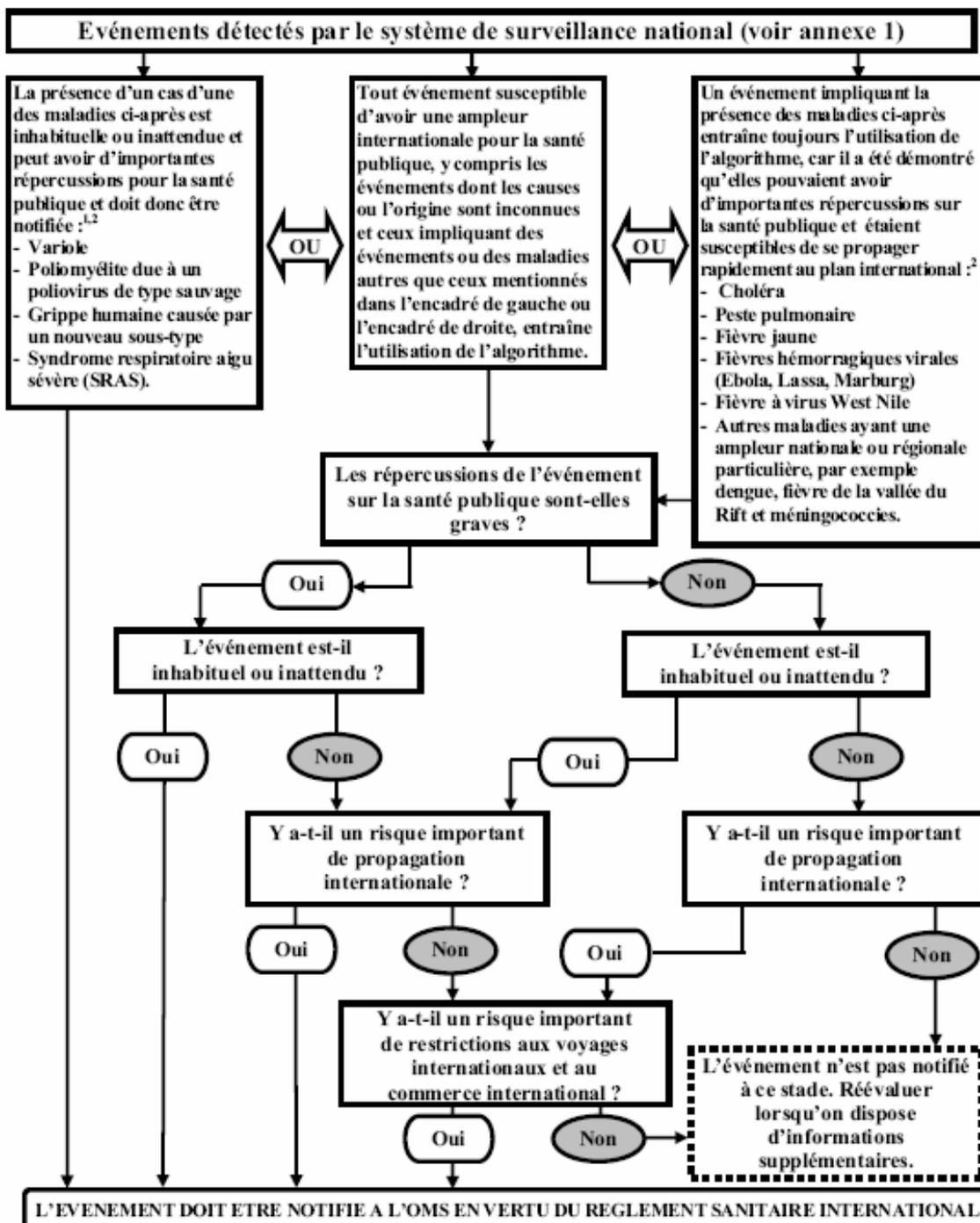
Model: binomial, link: logit
Response: ubiq
Terms added sequentially (first to last)

          Df Deviance Resid. Df Resid. Dev P(>|Chi|)
NULL                235      317.33
cat                 3    111.90      232    205.44 4.290e-24
taxo                 2     13.64      230    191.80 1.094e-03
cat:taxo             6     33.22      224    158.58 9.493e-06
```

Pour l'interprétation : La colonne *Estimate* du tableau du haut donne la valeur des coefficients pour chaque niveau des variables. A noter que les coefficients sont calculés par rapport au niveau de base (*Intercept*) qui correspond ici aux niveaux *taxinomie* : Bactérie et *catégorie* : strictement humaine. Si, pour chaque variable tous les niveaux ne sont pas significatifs par rapport au niveau de base (significativité indiquée par la colonne $Pr(>|z|)$), les deux variables prises en compte ainsi que leur interaction sont significatives (significativité de l'ANOVA donnée par la colonne $Pr(>|z|)$ du tableau du bas).

Annexe 4 : Algorithme d'aide à la décision pour la notification à l'OMS d'un événement pouvant constituer une urgence de santé publique de portée internationale ; extrait de l'Annexe 2 du RSI (WHO, 2005).

INSTRUMENT DE DECISION PERMETTANT D'ÉVALUER ET DE NOTIFIER LES ÉVÉNEMENTS QUI PEUVENT CONSTITUER UNE URGENCE DE SANTÉ PUBLIQUE DE PORTEE INTERNATIONALE



¹ Selon les définitions de cas de l'OMS.

² Cette liste de maladies est à utiliser uniquement aux fins du présent Règlement.

Annexe 5 : Position française sur le concept « One Health » – « Une seule santé », Document en cours d'écriture du ministère des Affaires Etrangères et Européennes (version datant d'août 2010).



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES ET EUROPÉENNES

Non papier – Position française sur le concept « One Health » - « Une seule santé »

1. Un constat sanitaire : une montée en puissance des maladies émergentes

Ces trente dernières années ont vu un accroissement de la circulation des agents infectieux et des risques de pandémies : introduction de la fièvre du Nil occidental en 1999 aux Etats-Unis, épidémie du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2002, expansion mondiale de l'épizootie d'influenza aviaire hautement pathogène à virus H5N1 avec des cas humains depuis 2003, épidémie de chikungunya à la Réunion en 2006, pandémie grippale à virus H1N1 en 2009, extension de la fièvre de la vallée du Rift en Afrique australe mi-2010, pour ne citer que quelques exemples.

Ces crises sanitaires ont bien démontré le lien existant entre les maladies animales et la santé humaine. On estime en effet que **60% des maladies humaines infectieuses connues sont d'origine animale**, de même que 75% des maladies humaines émergentes et 80% des pathogènes utilisables pour le bioterrorisme.

Le développement des flux migratoires et des échanges à l'échelle mondiale, la croissance de la pression anthropique dans certaines régions du globe et le changement climatique contribuent à expliquer cette augmentation. De même, les changements dans les modes de production ou d'élevage (intensification, contacts nouveaux entre espèces animales et entre hommes et animaux domestiques ou sauvages) favorisent la circulation des pathogènes entre espèces.

2. La réponse à ce constat : One Health, une approche holistique de la santé, englobant l'homme, l'animal et leur environnement

Face à ce constat de mondialisation des risques sanitaires, le concept *One Health* propose une approche holistique pour la prévention des maladies à l'interface homme – animal – écosystèmes et la mise en place de mécanismes internationaux de coordination.

La France est favorable à cette approche, mais estime qu'il est nécessaire de définir plus précisément son champ d'application et ses modalités opérationnelles.

a) Champ d'application

Le concept ne se limite pas aux zoonoses (maladies communes à l'homme et à l'animal) mais doit englober l'ensemble des pathologies ayant un impact sur la santé publique, la sécurité alimentaire (notamment disponibilité et qualité sanitaire et nutritionnelle des produits alimentaires) et les moyens de subsistance des populations les plus pauvres.

A ce titre, la santé des végétaux est également concernée, du fait des conséquences négatives des maladies végétales sur la sécurité alimentaire et la santé publique : baisse de la production agricole, présence de toxines et de résidus de pesticides liés aux traitements.

Cette compréhension globale du concept *One Health*, dont l'objectif est d'assurer la sécurité sanitaire au sens large, est conforme à la conception que la France a du Règlement sanitaire international (RSI) et de son application, et reflète le caractère de bien public mondial de la santé.

Toutefois, la mise en œuvre opérationnelle du concept ne peut se faire qu'à travers une hiérarchisation des risques, au sommet de laquelle se trouvent les **maladies émergentes et réémergentes animales et humaines**, priorité pour la France en matière de sécurité sanitaire internationale.

Affaire suivie par Agnès POIRIER et Natacha TOLSTOI

agnes.poirier@diplomatie.gouv.fr ; natacha.tolstoi@diplomatie.gouv.fr

27, rue de la Convention - CS 91533 - 75732 PARIS CEDEX 15 tél : 01.43.17.60.73 - Fax : 01.43.17.73.94

b) Mise en œuvre opérationnelle :

Face au champ extrêmement vaste du concept « *One Health* », la France entend se mobiliser dans les domaines pour lesquels elle bénéficie d'une expertise reconnue internationalement et défendre les positions suivantes.

- Un concept dont les trois organisations internationales compétentes doivent garder la maîtrise :

La France n'est pas en faveur de la création d'une nouvelle instance de coordination internationale, mais soutient le processus de concertation engagé entre les trois organisations internationales concernées : Organisation mondiale de la santé (OMS), Organisation mondiale de la santé animale (OIE), Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Cette collaboration doit être renforcée pour aboutir à des stratégies cohérentes, des programmes conjoints et un véritable partage de l'information.

- Une approche régionale pour la surveillance des émergences :

Le dispositif de veille sur l'émergence de nouveaux agents pathogènes est fondamental pour la détection précoce de nouvelles menaces pour la santé humaine. Dans ce domaine, la France préconise une approche opérationnelle axée sur cinq régions : Afrique centrale, Asie du sud-est, Océan indien, Antilles-Guyane, Méditerranée. Le dispositif doit être bâti sur les expériences existantes : centres de recherche en Afrique centrale et dans l'Océan indien, réseaux d'expertise tels que le REMESA (réseau méditerranéen pour la santé animale).

- Une coordination accrue entre les réseaux de surveillance épidémiologique en santé humaine et en santé animale, voire en sécurité alimentaire (y compris nutrition) :

Il faut encourager une mise en relation et une coopération plus étroite des systèmes de santé animale et humaine, à la fois au niveau de l'étude de l'émergence, de la surveillance (détection précoce, réaction rapide), de la gestion de crise (plans de lutte) et de la communication. L'élaboration de plans de lutte intersectoriels pourra s'inspirer du modèle français de plan national de prévention et de lutte « pandémie grippale ».

Afin d'éviter la création de nouvelles structures qui se juxtaposeraient à celles déjà existantes, la stratégie *One Health* doit se baser sur une cartographie préalable des systèmes de santé animale et humaine dans les différentes régions du globe, qui permettrait d'établir les besoins et les lacunes en matière de coopération entre santé animale et humaine.

Les actions prioritaires doivent se concentrer sur la prévention, moins coûteuse que l'intervention en cas de crise, et l'éradication des zoonoses à leur source animale. Ceci passe en particulier par le renforcement des capacités des services vétérinaires et de santé publique, en veillant à développer les aspects interdisciplinaires et multisectoriels et en mettant l'accent sur la formation. A cet égard, les représentations régionales de l'OIE et le bureau OMS de Lyon jouent un rôle fondamental en contribuant au renforcement des capacités des pays à se conformer aux normes internationales de l'OIE et de l'OMS (codes sanitaires pour les animaux terrestres et aquatiques, règlement sanitaire international).

S'agissant des capacités de diagnostic, il faut privilégier la mise en réseau des laboratoires. Une mise en commun des infrastructures, si elle peut être envisagée au niveau des laboratoires internationaux de recherche et de référence, n'est pas souhaitable pour ce qui concerne les laboratoires de diagnostic vétérinaires et médicaux.

3. Les modalités de l'engagement de la France

A discuter lors de la réunion du 10/09/2010 : plaidoyer, contribution au fonds mondial de l'OIE pour la santé et le bien-être des animaux, appui aux représentations régionales de l'OIE et au bureau OMS de Lyon, assistance technique, activités de recherche...

JEAN

Kévin

12 octobre 2010

Ingénieur du Génie Sanitaire

Promotion 2010

Geographical distribution of infectious agents: study and discussion for integrated policy in infectious diseases control and surveillance

Lieu de stage : UMR 2724 (CNRS-IRD-Univ. Montpellier) Génétique et évolution des maladies infectieuses

Abstract :

Geographical distribution of human infectious agents has ramifying consequences for human societies and can partially explain differences in health and even economy between populations. However, the drivers of this distribution remain incompletely understood, particularly for the potential interactions between infectious agent, host and their environment. A better comprehension of the mechanisms leading to this geographical distribution is necessary to develop better policies in infectious diseases control and surveillance.

Here, we analysed a database of 274 human pathogens in 222 countries or administrative territories. Using modelling tools, we studied the influence of several variables (relative to infectious agent, human populations or environment) on various indicators. The indicators were for instance the number of pathogen species (*i.e.* specific richness) found in a region or the probability for a pathogen to spread on a global scale.

This study identified a high risk group (group of bacteria with non-human reservoir) and some determinants of pathogens species richness. Moreover, this work highlighted the multifactorial nature of human pathogens distribution, which we illustrated here using some synthetic graphic tools.

Finally, according to these results and recent works in this area, we proposed a discussion about international public health policies. We suggested some recommendations to better integrate new advances in comprehension of infection risk into public health planning and strategies. The surveillance of emergence risk and the seeking efficiency were especially developed in the discussion.

Keywords :

(Emerging) infectious diseases - Geographic distribution – Statistical modelling – Control and surveillance policies- Conservation medicine

L'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.