
Vers une écologie de la santé

Jean-François Guégan & François Renaud

V

1. Introduction. Sans nous focaliser sur une arithmétique sans intérêt en soi, force est de constater que de passer de 6 milliards d'humains sur la planète à 10 ou 12 milliards à la fin de ce XXI^e siècle constitue le problème majeur de l'ensemble des sociétés et des politiques qui les dirigent. Dix milliards de personnes ne pourront vivre sur la Terre avec les mêmes conditions sanitaires et économiques que celles dont bénéficient les 750 millions d'humains vivant actuellement dans les pays industrialisés à cause du manque à venir en eau potable, en énergie, en qualité et quantité d'espaces. Les pays dits développés doivent contribuer au développement de toutes les nations tant d'un point de vue économique que des conditions de vie, c'est-à-dire de santé. Pourtant les cris d'alarme se font nombreux depuis plusieurs années sur l'évolution de l'environnement et sa dégradation générale. Au travers de son histoire, l'Homme a largement contribué à la modification de la biosphère. L'impact sur les écosystèmes commence dès le début de l'aventure de l'espèce humaine (McMichael, 2001). Avec l'industrialisation, l'augmentation conséquente du nombre d'individus et de leurs capacités à modifier l'environnement, l'étendu et les conséquences des actions de l'homme sur les écosystèmes n'ont cessé de croître (Martens & McMichael, 2002). Ces activités humaines ont lieu dans toutes les régions de notre planète, tant à l'échelle spatiale que temporelle (Dickinson & Murphy, 1998). Le problème est que nous ne pouvons pas quantifier, ni analyser les conséquences écologiques qu'auront ces modifications irréversibles pour le futur, simplement parce que nous n'avons pas à notre disposition les éléments nécessaires à la compréhension du changement global qui s'effectue actuellement sur les environnements, et surtout sur la biodiversité qu'ils abritent.

1.1. Mais qu'est-ce au juste un écosystème ? Imaginons une retenue d'eau, un étang, un lac... Quels animaux vivent dans ce type de milieu ? Des insectes, des vers, des oiseaux, des poissons, des rats musqués, des chevreuils, des loups... De quoi ont besoin ces animaux pour vivre et se nourrir ? Les insectes se nourrissent des plantes, les poissons mangent les vers et les insectes, les oiseaux mangent les poissons, les vers et les insectes. Les mulots mangent des graines. Les rats musqués mangent les œufs et souvent aussi les poussins de canards. Les canards quant à eux mangent les insectes et les vers. Les chevreuils mangent de l'herbe et des jeunes pousses d'arbres. Les loups mangent les mulots, les rats musqués et les chevreuils. Ces systèmes naturels sont évidemment plus complexes et aussi plus riches que dans cette simple énumération, mais tous ces animaux sont liés par un élément commun qui est cette retenue d'eau dont ils ont besoin. Les chevreuils régulent la production végétale, les rats musqués celle des canards. Les loups prélèvent les chevreuils malades et affaiblis dans le groupe. Il est primordial de noter qu'un écosystème est une communauté fonctionnelle. Qu'advient-il de cette communauté si cette retenue d'eau venait à disparaître ou si un maillon du réseau trophique manquait ?

Mais pourquoi certains chevreuils, mulots ou canards peuvent-ils être affaiblis dans cet écosystème ? Ne sont-ils pas attaqués, c'est-à-dire parasités, par des pathogènes et/ou des parasites qui les rendent moins performants et ainsi plus vulnérables aux prédateurs ? La description que nous venons de donner ne peut alors faire abstraction des parasites ou pathogènes qui jouent aussi un rôle fondamental dans le fonctionnement des écosystèmes. Les pathogènes et les parasites sont moins visibles que d'autres organismes, mais ils font partie intégrante des écosystèmes et de leur écologie.

Tous ces organismes sont donc liés et vivent en interaction dans l'écosystème ; chaque espèce est intimement liée avec ses congénères, ses rivaux de telle sorte qu'aucun représentant n'envahisse l'ensemble de l'écosystème au détriment des autres, du moins pendant une longue période de temps. La production d'oxygène par les premières algues photosynthétiques a eu des conséquences dramatiques sur l'évolution des organismes anaérobiques qui prédominaient à cette époque, modifiant ainsi le jeu des alliances et des rivalités pour à terme instaurer de nouveaux équilibres écologiques.

1.2. *Quels rôles exactement jouent les parasites/pathogènes dans les écosystèmes ?*

Lorsqu'on examine l'influence des parasites ou des agents pathogènes sur les populations d'hôtes, on constate que leur action est extrêmement importante (Grenfell & Dobson, 1995 ; Hudson *et al.*, 2001). Les recherches sur le rôle régulateur des parasites et des pathogènes sur les populations humaines, animales et végétales sont en effet parmi les plus abondantes qu'il soit notamment parce qu'elles ont un lien direct avec la santé publique ou vétérinaire et l'agronomie. Il est en revanche un champ de recherche quasiment oublié : c'est celui de l'impact des pathogènes et des parasites dans le fonctionnement des écosystèmes. Pourtant les pathogènes/parasites sont présents partout, et ils représentent une large proportion (pour ce que l'on en connaît !) du vivant (De Meeûs & Renaud, 2001). Plus important encore, ces organismes pathogènes jouent un rôle extrêmement important dans le maintien et l'équilibre des écosystèmes. Ils constituent des régulateurs ou des « disrégulateurs » des équilibres mis en place au cours du temps (Thomas, Guégan & Renaud, 2005). Certaines réponses aux nombreux problèmes de santé publique, animale ou végétale – citons ici la résistance aux antibiotiques, par exemple – passent alors par une meilleure compréhension de l'écologie des organismes pathogènes ou parasites, non seulement dans l'étude de leurs populations mais aussi de leurs communautés d'espèces tant à l'avenir cette dimension plurispécifique devrait s'imposer (Thomas, Guégan & Renaud, 2005).

1.3. *Mais qu'est ce qu'un parasite ou un pathogène ?* Un organisme qui vit sur ou dans un autre organisme obtenant de ce dernier part ou totalité de ses ressources, et qui lui cause différents degrés de dommage (Price, 1980). Ainsi, le pathogène ou le

parasite vit aux dépens de son hôte et cette exploitation peut avoir de graves conséquences sur la biologie, la physiologie mais également l'écologie et la biologie évolutive de ce dernier. C'est ce que l'on nomme la maladie infectieuse ou parasitaire qui doit être analysée à l'échelle des individus (sciences de la santé, qu'elle soit publique, vétérinaire et végétale), des populations, des espèces, des communautés (sciences de l'évolution) et des écosystèmes (sciences de l'écologie).

Tous les organismes vivants sont attaqués par des parasites et des pathogènes, et nous ne pouvons envisager l'étude de la biosphère sans les prendre totalement en considération. Quelles seront les conséquences des modifications humaines et climatiques sur l'évolution des communautés de pathogènes ? Pourquoi certains organismes, que l'on considérait comme anodins, deviennent pathogènes dans certaines circonstances ? Quel est le potentiel et quels rôles joueront les micro-organismes dans nos sociétés futures ? Comment nourrir 10 milliards de personnes sans créer de nouveaux écosystèmes de production au risque de favoriser le développement des parasites et des pathogènes ? Quelles seront les conséquences du développement technologique, hospitalier ou industriel, par exemple, sur le fonctionnement des communautés de pathogènes ? Comment prédire et prévenir leurs émergences ? Qu'entraînera la conquête nécessaire de nouveaux espaces pour les populations humaines, la déforestation qu'elle ne pourra éviter et les modifications des paramètres du milieu sur l'écologie et l'évolution des pathogènes ? Comment gérons-nous le vieillissement de nos populations, en leur apportant des soins de plus en plus intensifs, sans augmenter le risque parasitaire ou infectieux aux autres tranches de la population ? Quelles conséquences auront les liaisons économiques entre les différents pays de la planète, souvent à niveaux de vie très hétérogènes, sur les attaques de pathogènes ?

Voici quelques questions, auxquelles d'autres pourraient s'ajouter évidemment, et que nous essaierons d'envisager dans ce chapitre, en présentant, sans prétention, notre point de vue sur ce que pourraient être en partie les sciences de la santé de demain. Une version longue de ce texte est aussi disponible sur le site Internet du laboratoire des auteurs (<http://cepm.mpl.ird.fr/cepm/edbs/fr/index.html>). En aucun cas nous ne souhaitons critiquer, ou nous substituer, aux actions menées actuellement dans les domaines de la santé publique, vétérinaire ou des plantes tant l'approche que nous préconisons est complémentaire. L'évolution de notre biosphère est la préoccupation de tous, et nous devons en tenir compte pour le bien-être de nos descendants. C'est pour cela qu'il nous semble avant tout primordial de mener une large concertation sur le développement d'une approche plus intégrative aux problèmes de santé des populations.

2. L'origine des maladies, ou le paradigme biologique. Ici, comme ailleurs, il n'existe pas de génération spontanée des microbes responsables de maladies chez

l'homme, mais bien une origine, très souvent animale, qui ramène l'existence de l'homme à son animalité première ! De même, les maladies des animaux ou de plantes cultivées trouvent généralement leur origine dans la diversité faunistique ou floristique environnante. Ce paragraphe traite de l'origine des agents pathogènes responsables de maladies, du déclenchement événementiel des épidémies dans les populations, et conclut sur une nécessaire remise en perspective de la place de l'homme au sein des systèmes biologiques.

2.1. D'où viennent les agents responsables de maladies ? Il s'est produit dans l'histoire des civilisations de multiples passages de micro-organismes de l'environnement, et en particulier des populations animales, vers les populations humaines ; c'est ce que l'on nomme les anthroponoses. L'inverse est probablement également vrai, bien que nous n'en ayons que très peu d'exemples. Cependant, nous pouvons faire référence au cas du virus *Ebola* (Leroy *et al.*, 2004) qui a récemment contaminé et presque exterminé une population de gorilles du Nord Congo, ou au transfert probable du *Plasmodium*, agent de la malaria, apporté par l'homme à certaines espèces de singes du continent sud-américain (Escalante, Barrio & Ayala, 1995, Rich & Ayala, 2004). Beaucoup de maladies transmissibles présentes aujourd'hui dans les populations humaines ont une origine animale (Ashford & Crewe, 1998) – on l'estime entre 70 à 80 % –, certaines d'entre elles ayant été transmises à l'homme à partir du Néolithique quand les premières sociétés s'organisent, pratiquent l'agriculture et développent les premiers élevages à partir d'animaux sauvages. Le virus de la rougeole, un *paramyxovirus*, présent dans les populations humaines trouve son origine chez les ruminants ou les volailles ; son passage à l'homme est estimé à quelques milliers d'années à partir des premiers animaux domestiqués. Au contraire, des études détaillées ont mis en évidence une origine relativement récente des virus du SIDA (ou *lentivirus*) dans les populations humaines à partir de primates naturellement infectés par des Virus d'Immunodéficience Simiens Encart 8 par M. Peeters et E. Delaporte.

Un exemple emprunté au domaine végétal montre que le virus de la panachure jaune du riz, originaire d'Afrique de l'Est, qui infecte généralement des riz sauvages chez lesquels il n'occasionne pas de dégâts importants, a colonisé l'ensemble du continent africain (Fargette *et al.*, 2004). Il représente actuellement la principale contrainte au développement de cette culture. La diffusion de ce virus est étroitement liée aux changements de pratiques culturelles et à l'intensification de l'agriculture du riz : (1) culture en continue tout au long de l'année qui favorise la propagation du virus alors que les méthodes plus traditionnelles pratiquaient l'alternance ; (2) recours à des variétés exotiques productives mais aussi très sensibles au pathogène. Ainsi, les cas les plus sévères de maladies des plantes sont très souvent associés à des modifications de l'habitat intrinsèque, portant sur l'hôte lui-même, ou extrinsèque, portant alors sur l'envi-

ronnement, abiotique et biotique. Les introductions de parasites « exotiques » dans des écosystèmes où les hôtes ne présentent pas de résistance sont d'autres cas importants. Les pathogènes et les parasites constituent également des espèces invasives qui peuvent perturber l'équilibre des communautés en place dans les écosystèmes.

2.2. Une question d'événements probabilistes. Jusqu'à un passé très récent, épidémiologie et écologie n'entretenaient que des liens lointains. L'épidémiologie traitait des facteurs qui déterminent la fréquence et la distribution des événements pathologiques dans les populations. La logique est ici le plus souvent d'inférence causale, justifiée par la nécessité des interventions pour améliorer l'état de santé des populations. L'écologie s'intéressait, quant à elle, à la diversité, à l'abondance ou à la rareté des espèces présentes dans les écosystèmes, aux cycles biologiques de leur existence, ainsi qu'à la stabilité et à la régulation de leur nombre, de la cellule à la biosphère (Froment, 1997). Si les recherches en épidémiologie sont inscrites dans la tradition d'un paradigme de réduction qu'affirme le besoin d'un regard pragmatique, l'écologie a comme centre d'intérêt la complexité du monde vivant et de son organisation. La nouveauté, c'est que cet antagonisme ne peut plus durer parce qu'il n'existe plus de petite population isolée dans un système planétaire complexe où tout est lié ; la variabilité climatique agit sur la déclaration de nombreuses épidémies et la socio-économie modifie les normes écologiques fondamentales. Il y a désormais une remise en cause du modèle linéaire dans lequel les événements mentionnés plus haut sont soumis aux réductions de modèles explicatifs causatifs, même les plus raffinés. Le problème théorique, mais aussi plus pratique, est désormais de savoir comment lier épidémiologie, notamment médicale et animale, et écologie Encart 9 par J.-P. Hugot et J.-P. Gonzalez. Savoir s'il y aura plus d'épidémies humaines demain, si nous arriverons à enrayer les nouvelles maladies ravageant nos productions animales et végétales, si les changements globaux auront un impact sur la santé des populations humaines, animales et végétales, dépend de notre capacité à intégrer le fait que les agents, responsables de maladies, sont des organismes vivants et qu'ils sont, comme tous les organismes sur Terre, régis par de grandes lois écologiques et évolutives. La synthèse épidémiologie/écologie nous apparaît indispensable, notamment parce que les événements d'épidémies anciennes, ou plus récentes, évoquées par le premier champ disciplinaire peuvent être entièrement expliquées et prévues par le second. Afin d'alimenter cette thèse, prenons comme illustration l'exemple de la « grippe du poulet » qui a défrayé la chronique ces derniers mois (voir http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/grippe_aviaire/). Le scénario concernant le processus de cette épidémie était totalement prévisible d'un point de vue écologique. En effet, d'énormes densités d'hôtes (ici des volailles estimées à plusieurs milliards de têtes en Asie du Sud-Est) sont à la disposition des pathogènes ; elles favorisent ainsi la sélec-

tion de variants très virulents qui ne pourraient se propager dans des configurations de moindres densités !

2.3. Pourquoi nous faut-il reconsidérer la place de l'homme dans l'écosystème ? Dès que l'homme a commencé à conquérir de nouveaux territoires pour l'installation de nouvelles populations, il a modifié son environnement : sa propre activité n'a pas été, et n'est toujours pas, sans influence sur la nature (McMichael, 2001). L'acquisition de plusieurs maladies infectieuses ou parasitaires a pu se faire lorsque l'homme a décidé, au Néolithique, d'organiser ses premières sociétés sédentaires autour de villages regroupant plusieurs individus, d'avoir des animaux d'élevage et de pratiquer l'agriculture pour sa propre subsistance. Bien plus tard, au XIX^e siècle, l'exode rural et la concentration de personnes dans les grandes villes industrielles comme Londres, Paris ou Berlin constitueront des foyers importants pour le départ de nouvelles épidémies. Aujourd'hui, l'installation de nouveaux périmètres irrigués ou la déforestation massive à des fins agricoles, en modifiant les habitats naturels, rend plus propice le développement de certains micro-organismes, de certains vecteurs ou encore de certains réservoirs. Certaines maladies infectieuses dites infantiles telles que la varicelle notamment se sont adaptées à nos systèmes sociaux modernes puisque leur dynamique – c'est-à-dire la succession plus ou moins périodique de crises épidémiques où la maladie se répand dans les populations et de phases inter-épidémiques, ou endémiques, au cours desquelles la maladie s'éteint ou est circonscrite – est calquée sur l'alternance de périodes scolaires favorisant la transmission de la maladie entre enfants et de périodes de congés plus défavorables à sa transmission ; les vacances d'été voient alors une quasi-extinction de cette maladie dans la population française (Choisy & Guégan, comm. pers.). Nous touchons là à un problème central ! L'évolution démographique de l'homme est aussi très certainement au cœur des problèmes actuels que nous connaissons. La pénétration de l'homme dans de nouveaux espaces pour installer des populations ou pratiquer l'élevage, l'agriculture ou l'abattage d'essences végétales, mais également l'exploration touristique des écosystèmes naturels encore vierges augmentent aujourd'hui les probabilités de contact et donc de transmission d'agents pathogènes à partir de réservoirs ou de vecteurs insoupçonnés (Saluzzo, Vidal & Gonzalez, 2004). Deux configurations interactives sont alors à prendre en compte : l'homme et sa population mondiale en extension ; la biodiversité dont une grande partie est génératrice des maladies passées, actuelles et probablement futures.

Le problème crucial est celui des relations démographiques entre l'espèce humaine et les autres espèces. Plus la population humaine croîtra sur Terre, plus elle entrera non seulement en compétition avec les autres espèces animales ou même végétales, mais plus elle risquera d'entrer en contact avec des agents potentiellement dangereux pour elle, et auxquels elle n'a jamais été confrontée.

Un second aspect est celui des relations entre zones géographiques. Les pays de la zone inter-tropicale abritent 30 à 35 fois plus d'agents infectieux et parasitaires, responsables actuellement de maladies dans les populations humaines, que les pays tempérés (cf. Guernier, Hochberg & Guégan, 2004). Mais combien de micro-organismes sont encore inconnus aujourd'hui dans des régions tropicales où l'on estime qu'à peine 10 % de la diversité biologique est répertoriée ? Combien de ces organismes pro- ou eucaryotes à la faveur d'une transmission aux populations humaines, animales ou végétales, seront pathogènes pour ces nouveaux hôtes ? Quels risques nos sociétés modernes encourrent-elles à laisser la pauvreté envahir les populations du Sud et à ne pas enrayer ce fléau ? L'un des premiers symptômes est l'urbanisation croissante dans un grand nombre de régions tropicales avec la constitution de mégapoles – l'homme y recherche un métier, une sécurité... – qui pourraient former de futurs « réacteurs écosystémiques » au développement et à la propagation de nouvelles épidémies. Nous l'avons déjà écrit, il existe une relation entre les potentialités de développement d'une maladie et la taille en effectifs de la population hôte soumise à l'invasion d'un virus, d'une bactérie ou d'un parasite. Un dernier aspect est celui du niveau de pauvreté et de conditions sanitaires et sociales dans lesquelles vit une large proportion de la population humaine concentrée dans ces zones inter tropicales. Dès lors, de très nombreuses maladies infectieuses ou parasitaires y trouvent les conditions propices à leur installation et à leur propagation. Si l'on veut traiter d'épidémiologie et de santé publique internationale, ne faut-il pas se préoccuper autant sinon plus des lieux où le risque infectieux est le plus important, des mêmes lieux où les humains tendent aujourd'hui à se regrouper massivement, et où les conditions de vie sont les plus précaires sur notre planète ? Les connexions entre la sphère écologique, la sphère épidémiologique et la sphère socio-économique sont indispensables. Chacun est conscient que le niveau de vie et les conditions qui généralement l'accompagnent sont garants d'une meilleure santé des populations. La prise en considération de l'augmentation des populations dans des zones à forte diversité biologique est fondamentale. On insiste beaucoup sur l'aspect socio-économique, mais on devrait se montrer plus actif sur les relations entre diversité biologique et santé.

C'est peut-être en prenant les problèmes de santé actuels sous l'angle d'une vision écologique intégrative – où l'homme est un élément essentiel et indissociable d'un système très complexe et interactif – qu'il nous faut aujourd'hui reconsidérer notre analyse de la maladie et des épidémies.

3. L'organisation des systèmes biologiques, et les implications pour les problèmes de santé. En biologie, la hiérarchie des échelles fait donc référence aux niveaux d'organisation structurale (gène, cellule, organisme, population, par exemple). Cette idée renvoie à celle du choix des niveaux d'organisation du système que l'on étudie, et

donc des phénomènes que l'on peut mettre en évidence à chaque niveau particulier. Les systèmes biologiques, écologiques, tout comme les systèmes physiques ou économiques, mais aussi *a fortiori* épidémiologiques ne sont donc pas de simples juxtapositions d'entités indépendantes, mais ils forment des structures imbriquées les unes aux autres, de la plus petite à la plus grande. Il devient primordial d'étudier et de modéliser les lois d'échelles, à la fois spatiales et temporelles, qui vont régir les relations entre les différents niveaux d'organisation. Évoquons un exemple pour l'illustrer ! Les épidémies de choléra au Bangladesh affectent de manière régulière, tous les 4 ans environ, les populations riveraines du golfe du Bengale depuis 1986. Des travaux récents ont montré que ces alternances de phases épidémiques et inter-épidémiques sont, du moins en partie, sous l'influence de la variabilité climatique et océanographique observée à large échelle ^{Encart 10 par G. de Magny et M. Choisy}. Ces épidémies ne sont donc pas uniquement la conséquence de milliards de bactéries *Vibrio cholerae* pathogènes affectant des populations humaines malchanceuses, ni le résultat de gènes de virulence particuliers présents chez certaines souches de bactéries dans ces zones. Leur apparition dépend en partie de ce que l'on nomme des facteurs de forçage, ici d'ordre climatique, qui peuvent intervenir à l'échelle de la planète, et qui vont conditionner ces « bouffées » épidémiques périodiques. Ainsi, le fonctionnement des foyers de choléra et de la plupart des maladies infectieuses et parasitaires ne peut pas être compris sans prendre en compte leurs évolutions respectives à larges échelles. L'origine d'un événement local comme le déclenchement d'une épidémie de choléra à Dacca au Bangladesh est définie par des facteurs globaux ou régionaux d'un autre ordre que les paramètres locaux qui sont le plus souvent invoqués.

Diviser ce que nous appellerons un système épidémiologique en niveaux d'échelles spatiales et temporelles, puis rechercher les déterminants pour hiérarchiser leur importance – afin de comprendre, par exemple, l'importance de la socio-économie dans l'émergence de tel ou tel virus – est une parfaite illustration de la méthode scientifique de simplification et de modélisation. Ainsi, parmi la complexité évidente des conditions de propagation d'un agent infectieux dans les populations, il existe une ou des forces principales qui doivent être décryptées en premier lieu ^{Encart 11 par H. Broutin}. Ce concept invite donc à ouvrir le champ de l'épidémiologie traditionnelle à d'autres disciplines et d'autres pratiques et cultures intellectuelles.

4. L'écologie de la santé. Champs d'action et d'orientation. Comment faire éclore une écologie de la santé comparable à ce que nous connaissons en écologie générale aujourd'hui ? Il nous faut alors prendre en compte les relations étroites qui existent entre les composants de l'environnement quotidien, ceux des sociétés humaines et les paramètres de la biosphère (Aron & Patz, 2001). Les activités de recherches actuelles en épidémiologie témoignent souvent d'une non-considération des lois éco-

logiques et évolutives qui régissent le monde vivant ; citons la résistance aux antibiotiques ou l'émergence de « nouvelles maladies ». La majorité des recherches épidémiologiques est consacrée aux problèmes locaux alors que de nombreux exemples dont ceux décrits précédemment ^{Encarts 10 et 11} nous démontrent que les processus qui en sont responsables agissent à des échelles régionales ou planétaire. Entendons-nous bien ici, il ne s'agit nullement de remettre en cause l'approche locale, mais bien au contraire de l'intégrer dans une dimension de recherche plus vaste. Le changement d'échelle très récent dans le domaine de la santé (voir plus haut) sous l'impulsion des écologistes et des spécialistes de télédétection spatiale a radicalement bouleversé les recherches dans ce domaine. Les satellites orbitaux ont apporté la possibilité de collecter de précieuses et nombreuses données sur l'environnement et sur son évolution qui peuvent être emmagasinées, et être analysées grâce au développement de plus en plus puissant de l'informatique. L'écologie de la santé doit faire appel à un grand nombre de disciplines scientifiques, telles que la géographie, la climatologie, la télédétection spatiale, la physique, la dynamique des populations, la génétique des populations, l'économie. L'ensemble de ces disciplines doit être alors couplé aux techniques d'analyses en statistiques, en modélisation mathématique et à la biologie moléculaire. Il s'agit ici d'une véritable recherche intégrative qui doit être envisagée comme un ensemble. L'écologie de la santé doit alors s'armer de réseaux de mesure et d'observation à l'échelle de la planète, à l'instar de ce que pratiquent nos collègues chercheurs en sciences de l'Univers ^{Encart 9}. Cette vision exige une coopération internationale très poussée. Un programme international intitulé « Global Environmental Change and Human Health » (Changements globaux et santé humaine) placé sous l'égide de l'Icsu (International Council for Science) qui associe les 4 grands programmes internationaux que sont WCRP (World Climate Research Programme), IGBP (International Geosphere-Biosphere Programme), IHDP (International Human Dimensions Programme on global environmental change) et DIVERSITAS (programme international sur la diversité biologique) a été lancé en juillet 2001 suite à la Conférence internationale d'Amsterdam sur les changements globaux. L'Earth System Science Partnership, ou ESSP, qui est l'instance coordinatrice de ces 4 programmes internationaux a déjà initié 3 autres programmes internationaux : l'un sur le carbone (« the Global Carbon Project » ; www.GlobalCarbonProject.org), l'autre sur l'alimentation (« the Global Environmental Change and Food Systems » ; www.gecafs.org), et le troisième sur les ressources en eau (« the Global Water System Project » ; www.jointwaterproject.net). Toute la stratégie adoptée dans ce programme international sur la santé, le plus récemment créé, et indispensable pour les dix à vingt ans à venir, s'inspire donc d'une vision intégrative et globale des problèmes de santé humaine. Des programmes en santé animale et en santé des plantes pourraient et devraient prochainement épouser cette même logique.

5. Les services rendus par la diversité biologique à la santé et à la médecine. L'intérêt d'une réflexion écologique en santé n'est pas à démontrer ici tant, depuis la préhistoire, les civilisations humaines ont accumulé un immense savoir empirique et encyclopédique sur la nature. L'écologie de la santé n'est pas née en Occident, mais elle s'est développée depuis des siècles chez les différents peuples de notre planète, accumulant progressivement d'immenses savoirs en matière de pharmacopées traditionnelles notamment. On ne trouve plus guère de manuels d'écologie voire même de médecine qui ne proposent quelques exemples d'illustrations d'apports des plantes tropicales à l'industrie pharmaceutique. Les ethno-zoologistes et les ethno-botanistes décryptent aujourd'hui les liens entre une pratique pluriséculaire et l'utilisation de tel ou tel animal, ou végétal, qui pourrait s'avérer receler des principes chimiques efficaces contre une ou plusieurs maladies. C'est cet aspect que le public invoque le plus habituellement lorsqu'on lui parle des ressources vivantes tant son empreinte est importante dans toutes nos sociétés. L'encart 12 nous sensibilise sur la prise en compte que nous devrions faire de la diversité biologique pour une valorisation des substances naturelles.

Les plantes et les substances, ou principes, qui ont été extraits de la diversité biologique constituent la base de la médecine traditionnelle déjà connue en Mésopotamie autour de 2 600 ans avant J.-C. Plus tard, les Grecs, les Romains et les Arabes notamment contribueront beaucoup au développement de cette pharmacopée à base de plantes essentiellement. De nos jours, selon l'Organisation mondiale de la santé, près de 80 % de la population humaine des pays dits les moins avancés du monde utilisent une pharmacopée traditionnelle extraite en grande partie des plantes. Les autres pays ne sont pas en reste puisque notre pharmacologie occidentale ne comporte pas moins de 120 substances différentes extraites de 90 espèces de plantes. Citons pour exemple la quinine, l'artémisinine (consulter le site Internet de Médecins sans frontières (<http://www.msf.fr>) sur cette molécule anti-paludique), la morphine ou encore le taxol, un alcool extrait de l'if qui présente des propriétés anti-carcinogènes reconnues (cf. Grifo & Chivian, 1999; Chivian, 2001 par exemple).

6. La diversité des micro-organismes sur Terre : génération, régulation et disparition de la diversité microbienne dans les écosystèmes. L'enthousiasme pour tel ou tel animal, comme l'éléphant ou le panda – on parle souvent d'emblème ou de « porte-drapeau » – apprécié pour son esthétique, peut se révéler utile en vue de sensibiliser l'opinion publique sur les problèmes actuels d'érosion de la diversité biologique dans le but de mobiliser des fonds pour sa conservation, mais il ne saurait suffire. Certains organismes, animaux ou végétaux, de taille réduite, le plus souvent non perceptibles à l'œil nu sont de véritables régulateurs essentiels au bon fonctionnement des écosystèmes qui les abritent : ce sont les bactéries, les virus, les champignons, par

exemple. Leur disparition signifie très souvent le dérèglement voire la mort de certains milieux. Revenons à l'exemple des éléphants ! Pourquoi conserver les éléphants ? Il est évident que l'animal est sympathique et emblématique. Il est souvent pris comme modèle de pacifisme et de sagesse dans de nombreux ouvrages pour enfants. Mais la disparition des éléphants entraînerait une perturbation de l'écosystème dans son ensemble. En effet, combien de tonnes de végétaux consomment chaque année les éléphants ? Le paysage serait alors complètement modifié si cette espèce venait à disparaître. Mais au-delà de cette première conséquence, d'autres encore plus aiguës peuvent apparaître. Les éléphants sont des herbivores qui consomment beaucoup et rejettent aussi beaucoup de matières. Or, quel rôle joue dans l'écosystème les matières fécales des éléphants ? Une multitude d'organismes et de micro-organismes utilisent cette matière pour la décomposer et la transformer. Ainsi, l'ensemble de cette communauté serait affectée, et qu'en serait-il alors de la fertilisation future des sols qui se fait au travers du recyclage de ces matières ? Tous ces organismes appartiennent à des réseaux trophiques comme nous l'avons déjà exprimé, et en tant que tel participent au fonctionnement des écosystèmes. Ces micro-organismes, essentiels au maintien de la vie, représentent le groupe le plus diversifié et le moins bien connu au sein de la biosphère. La biodiversité « visible » est bien la partie émergée d'un iceberg dont la partie « invisible », nettement plus imposante en terme de variété mais certainement aussi de masse et de fonctionnalité, reste discrète et le plus souvent sous-estimée. Certains de ces micro-organismes connus ou inconnus sont des « clés de voûte » essentielles au bon fonctionnement d'un milieu donné ; on parle souvent de « microbiologie des écosystèmes » ou plus spécifiquement de « microbiologie des écosystèmes digestifs » lorsqu'on s'intéresse aux communautés microbiennes abritées par cet organe comme chez nos collègues de l'INRA (voir <http://compact.jouy.inra.fr/>).

De cette notion sur l'importance des micro-organismes dans le fonctionnement des écosystèmes, on peut ainsi en déduire des enseignements utiles en matière de conservation biologique mais aussi d'impacts des perturbations environnementales (comme les changements globaux, par exemple) sur les équilibres dynamiques de tels systèmes. Mais qu'entend-on ici par écosystème ? Un tube digestif de ruminant représente un écosystème spécifique pour des millions de micro-organismes qui y cohabitent au même titre qu'une forêt tropicale en est un autre pour des milliers d'espèces de plantes et d'animaux. Il ne faut donc pas voir uniquement l'écosystème sous son angle maximal ; les muqueuses, les aliments, une tour de réfrigération, un hôpital, l'eau ou l'air constituent aussi des écosystèmes lorsqu'on les observe sous l'angle de la microbiologie (Thomas, Guégan & Renaud, 2005). Prenons un exemple.

L'industrie agroalimentaire a développé pour les bactéries lactiques, et en particulier les levains laitiers, tels que *Lactococcus lactis*, *Streptococcus gordonii* ou plusieurs

espèces de *Lactobacillus*, un important savoir-faire technologique de transformation des produits laitiers (cf. les actes du colloque LACTIC, 2000). Ces bactéries sont consommées depuis des millénaires par nos sociétés et reconnues comme micro-organismes non pathogènes puisqu'ils assurent cette fonction importante de fermentation de nos produits laitiers consommés quotidiennement. Une autre propriété intéressante de ces bactéries est l'effet bénéfique – dit effet probiotique – que ces micro-organismes, en particulier les lactobacilles, assurent en maintenant une microflore équilibrée dans des cavités naturelles de l'homme ou de l'animal comme l'intestin, le vagin ou la bouche, limitant ainsi le développement d'autres micro-organismes pathogènes. Les muqueuses sont naturellement des voies de passage pour de nombreuses bactéries et virus pathogènes à l'origine d'infections respiratoires, intestinales ou urogénitales, et le bouclier protecteur fourni par les bactéries lactiques en stimulant une réponse immunitaire mucoale intervient alors comme un véritable « auxiliaire vivant » de vaccination. Plusieurs équipes de recherche françaises étudient actuellement la variabilité du pouvoir immuno-modulateur de différentes souches de bactéries lactiques dans le but d'identifier le rôle des microflore mucoales dans le déclenchement de certaines maladies chroniques ou inflammatoires.

Si l'essentiel des activités se concentre aujourd'hui sur la caractérisation des agents lorsqu'ils expriment leur caractère pathologique, ne faut-il pas mieux étudier l'écologie des micro-organismes, notamment dans la caractérisation des mécanismes qui lient les changements du milieu aux changements de diversité microbienne, voire de virulence de ses différents constituants (cf. Stearns, 1999 ; Aguirre *et al.*, 2002) ? Ne faut-il pas non plus mieux s'intéresser aux causes et aux effets de la diversité microbienne sur les systèmes d'élevage et de culture, sur l'alimentation, sur la santé des populations ? Ne faut-il pas alors développer une écologie de la santé qui tienne mieux compte de l'ensemble de ces interconnexions ?

7. Les enjeux d'une politique institutionnelle en écologie de la santé. Les activités humaines, à la faveur d'une industrialisation croissante et d'une augmentation accélérée de la population mondiale, interfèrent aujourd'hui avec l'équilibre naturel des écosystèmes. Une conséquence visible en est une diminution très importante de la diversité biologique causée par la fragmentation ou la dégradation des espaces naturels, les pollutions ou encore les récoltes excessives. Ces changements, en provoquant une diminution de l'abondance de certaines espèces dans les écosystèmes (tel est le cas des grands primates en Afrique sub-saharienne !), peuvent occasionner la pullulation de certains autres, occupant des espaces devenus disponibles, ou modifier le jeu des interactions dans les réseaux trophiques ou dans les interactions hôtes-parasites. L'augmentation de la population humaine mondiale entraîne aussi la recherche de

nouvelles terres pour l'agriculture, l'élevage et l'installation de nouveaux résidents, accroissant ainsi les contacts avec de possibles réservoirs ou vecteurs de maladies. Certaines de ces perturbations environnementales peuvent interférer directement ou indirectement avec les acteurs du cycle biologique d'un agent pathogène : des vecteurs de maladies comme les moustiques ou des réservoirs comme les rongeurs peuvent soudainement pulluler à la faveur d'un environnement propice et donner lieu à une transmission de la maladie à l'homme ; un agent pathogène peut rencontrer de nouvelles conditions favorables à une meilleure transmission (Hudson *et al.*, 2001 ; Aron & Patz, 2001). Quant aux pathogènes de plantes, on assiste à des phénomènes tout à fait similaires aggravés par le fait que les agronomes ont sélectionné des cultivars résistants à la sécheresse par exemple, mais qui sont très sensibles à des pathogènes très virulents. Des modifications du système de culture ou du climat sont également associées à des changements d'incidence ou de sévérité des maladies des plantes (voir l'exemple du virus de la panachure jaune du riz en Afrique cité plus haut). Ainsi, en parallèle au problème d'altération accélérée de la diversité biologique se pose celui de la perte de diversité génétique qui l'accompagne. Cette diversité génétique représente une manne providentielle pour la recherche pharmaceutique, médicale et vétérinaire, pour l'agriculture et l'agronomie avec la recherche de nouvelles espèces ou de nouvelles variétés de plantes pouvant servir demain à l'alimentation des populations. Ces idées reposent sur le postulat que la sélection naturelle a trié des espèces aux propriétés étonnantes, que l'on ne connaît pas encore et qu'il faut donc découvrir Encart 12 par J. Thompson.

En reposant le problème des rapports de l'homme à la nature, de la qualité de l'environnement et des liens entre diversité biologique et la santé des populations, l'approche holistique que nous préconisons ici positionne la condition humaine dans un monde en évolution. Cela devrait nous inciter à discuter ensemble des enjeux qui s'offrent à nos sociétés. Ces enjeux sont multiples puisqu'ils doivent prendre en compte les domaines scientifiques, sanitaires, économiques et sociétaux. Nous touchons là probablement un sujet central, celui du développement de l'espèce humaine sur sa planète en interaction avec toutes les autres parties constituantes.

8. Des propositions et des recommandations stratégiques. Un aspect essentiel de l'approche écologique en matière de santé des populations (humaines, animales ou végétales) est son caractère intégratif, nous l'avons déjà écrit. Il faut souligner à ce propos l'intérêt d'une compréhension des organismes pro- et eucaryotes, potentiellement pathogènes pour les populations d'hôtes, à trois niveaux d'échelles : l'étude des espèces, microbiennes ou plus évoluées, elles-mêmes ; les écosystèmes naturels dans lesquels ces espèces sont rencontrées ; les activités humaines et leurs conséquences sur les diversités spécifiques en pro- et eucaryotes.

Si l'*Homo sapiens sapiens* a su éliminer, au cours de son histoire, ses prédateurs et compétiteurs, il est loin d'en être de même pour ses parasites et pathogènes. On est aujourd'hui bien évidemment incapable de déterminer même très grossièrement le nombre d'espèces de micro- ou de macro-organismes potentiellement pathogènes pour les populations humaines, animales ou de végétaux.

Nul doute aussi que les effets des activités humaines sur les microbes en général doivent être étudiés et compris. Un premier exemple concerne l'appauvrissement de la diversité génétique dans les systèmes d'élevage et de culture, et ses conséquences sur la diversité microbienne. Nous pouvons citer ici les bactéries lactiques chez les ruminants, par exemple. De même, quelles peuvent être les implications d'une utilisation abusive d'herbicides ou d'insecticides en cultures intensives sur le maintien des diversités microbiennes, et sur la sélection de souches d'agents bactériens ou fongiques adaptées à ces nouvelles conditions ? Une deuxième illustration concerne les écosystèmes « artificiels » créés par l'homme comme les environnements domestiques, industriels, hospitaliers et para-hospitaliers. Des écosystèmes comme les hôpitaux, les centres de soins et les maisons de retraite forment des milieux particuliers, où l'action de l'homme a fortement contribué à diminuer voire à radicalement modifier la diversité microbienne par l'utilisation de médicaments qui pourront sélectionner des souches mutantes mieux adaptées à survivre sous ces contraintes. Ainsi, de nombreuses pathologies nouvelles contractées au sein même des hôpitaux, ce que l'on nomme les maladies nosocomiales, sont le plus souvent liées au développement de microbes hyper-variants. Ici aussi, la mise en œuvre d'une approche écologique pour comprendre ces phénomènes serait nettement profitable. Enfin, un domaine où notre perception de l'impact de la diversité biologique microbienne devrait être accrue est celui des biotechnologies traditionnelles. Que ce soit pour le vin, la bière, le pain ou le fromage, les microbes contribuent fortement à leur qualité et à leur spécificité. La diversité des fromages de France doit autant à la diversité des bactéries lactiques présente sur notre territoire qu'à la qualité d'un savoir-faire traditionnel qui les distinguent mondialement. Or, les normes actuelles internationales de purification et de standardisation plus ou moins dictées par les milieux industriels et politiques tendent à mettre en danger les productions françaises artisanales. Connaître les relations qui lient le goût d'un produit local et sa base microbiologique constitue en soi un sujet important à aborder. Certes, la pensée traditionnelle en matière de diversité biologique s'inscrit dans la conservation des espèces « visibles », mais les exemples que nous venons de citer ne poussent-ils pas notre communauté vers une reconsidération fondamentale de la diversité et du fonctionnement du vivant organisé en communautés interactives ?

9. Conclusion. Arrivé au terme de ce chapitre, nous souhaitons présenter, en conclusion, quelques propositions concrètes de recherches qui devraient être débattues au sein des communautés scientifiques et politiques dans un futur proche.

— Développer une politique spatiale de surveillance de l'environnement qui permettrait de suivre l'évolution des paysages, des écosystèmes, des grands plans d'aménagement du territoire. Nous serions ainsi à même d'analyser l'impact des perturbations sur l'émergence de maladies vectorielles ou à réservoir animal. Ces recherches conduiraient à modéliser et simuler des scénarios du risque sanitaire en regard des modifications environnementales attendues ou envisageables.

— Procéder à une estimation rigoureuse des déséquilibres biologiques qui ont cours sur le territoire national et dans les DOM et TOM.

— Penser à un aménagement du territoire qui tienne compte des équilibres naturels.

— Mettre en place un programme national de surveillance et un observatoire français des épizooties et épidémies suivant les lois des sciences de l'écologie et de l'évolution, qui prendra en compte les facteurs environnementaux, physiques et écologiques.

— En particulier pour les DOM et TOM (cas de la Guyane), anticiper le risque d'émergence très fort par la mise en œuvre d'une stratégie scientifique basée sur une approche intégrée des problèmes épidémiologiques et sanitaires.

— Replacer cette stratégie, en particulier pour la Guyane, dans le cadre européen (laboratoire européen des émergences en milieu équatorial) et international (possibilité d'une collaboration avec le Brésil, le Surinam et le Venezuela notamment).

— Développer la recherche scientifique dans le domaine de l'épidémiologie quantitative et de l'inventaire conjoint des espèces et des microbes dans une perspective écologique et évolutive.

— Comprendre les liens entre diversité biologique et émergences de pathogènes par le développement d'analyses comparatives et de méta-analyses. Réaliser des suivis de populations de réservoirs sur le territoire métropolitain, et des DOM et TOM. Envisager et développer, avec nos partenaires du Sud (voir l'exemple de la Thaïlande), de telles surveillances sur les réservoirs (cas des primates, rongeurs...) et les vecteurs.

— Encourager les recherches sur les espèces végétales, animales ou microbiennes ayant un intérêt pharmaceutique ou médical en incitant le développement des technologies et le rapprochement des disciplines. Prévoir une législation adéquate sur les droits de propriété.

— Sensibiliser les populations au risque sanitaire, et prévoir une information dès le plus jeune âge.

— Encourager les études au long terme (compréhension des dynamiques de maladies) dans le cadre d'Observatoires de Recherche en Environnement.

— Prévoir la formation et le recrutement de jeunes chercheurs spécialisés dans l'analyse mathématique des systèmes complexes et en intelligence artificielle.

— Prévoir la mise en place de programmes d'enseignement scolaires et universitaires dans les premiers cycles sur l'écologie des systèmes et leur fonctionnement, sur l'épidémiologie quantitative, replacés dans le cadre de la théorie de l'évolution et de la biogéographie.

— Développer la culture des bases de données et méta-données en France en créant un centre de stockage, de gestion, et de restitution accessible pour tous.

— Initier un Centre national d'analyses et de synthèses écologiques en charge de produire des travaux de synthèses et d'initier de nouvelles recherches. L'envisager en concertation avec nos partenaires européens.

— Entamer une discussion pour la mise en place de programmes de recherches concertés et intégratifs avec nos partenaires du Sud, afin de mener rapidement des actions communes sur les risques liés à la santé...

Ce chapitre ne voulait en rien faire passer un message politique de quelques tendances qu'il soit, mais il avait simplement pour but de sensibiliser le monde politique et scientifique aux problèmes cruciaux que soulève la santé des hommes, des animaux et des plantes. En effet, seule une vision globale et intégrée des problèmes de santé, alliant l'ensemble des corps de métiers concernés dans des concertations et des actions communes, peut conduire à un développement concret dans le domaine des sciences de la santé. L'écologie de la santé est un de nos challenges fondamentaux en ce début de XXI^e siècle !

**Exposition des populations
humaines au virus
de l'Immunodéficience Simienne
en Afrique : risque de nouvelles
transmission inter-espèces**

Martine Peeters et Éric Delaporte

UR 36 IRD/Département
Universitaire Maladies Infectieuses
et Santé Internationale
Montpellier

Les maladies émergentes, secondaires à une zoonose, représentent l'un des problèmes majeurs en santé publique. Un exemple en est le SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise), apparu dans les années 1980 et devenu chez l'homme une maladie infectieuse parmi les plus graves et les plus fréquentes dans les pays en développement, en Afrique tout particulièrement. Environ 60 millions de personnes sont infectées par le HIV, le virus responsable du SIDA, dans le monde, deux tiers vivants en Afrique subsaharienne.

De nombreux primates africains sont infectés par des virus de l'immunodéficience simienne (ou SIV comme Simian Immunodeficiency Virus en anglais), et les deux types majeurs de virus, infectant les humains, HIV-1 et HIV-2, représentent une transmission zoonotique provenant de deux origines différentes à savoir, le chimpanzé (*Pan troglodytes*) en Afrique centrale pour HIV-1 et le Sooty Mangabé (*Cercocebus atys*) en Afrique de l'ouest pour HIV-2. L'épidémie d'infection par le HIV-1 s'est largement répandue à travers le monde alors que celle relative au HIV-2 est restée endémique à l'Afrique de l'Ouest. Les possibles voies de transmission à l'homme de ces virus sont les suivants : par contact direct avec le sang que ce soit en chassant ou en préparant la viande, ou pour les singes domestiques par d'éventuelles morsures.

Récemment nous avons montré que sur près de 800 singes chassés dans les forêts camerounaises, puis vendus pour leur viande sur des marchés à Yaoundé, dans des villages et dans des concessions forestières, ou élevés comme animaux domestiques, 16,6 % de ces singes ont été trouvés infectés par un virus SIV. Les analyses ont également montré une diversité élevée parmi les SIV ^{tableau 1}, jusqu'à présent insoupçonnée, et ont permis d'isoler de nouvelles souches du virus de l'immunodéficience simienne inconnues jusqu'alors. Ces résultats qui portent à 33 le nombre d'espèces de singes africains porteurs de SIV ont mis pour la première fois en évidence que le SIV est à la fois très répandu et extrêmement diversifié chez les primates sauvages du Cameroun, et que les populations humaines sont réellement exposés à ces virus et qu'il existe un risque pour d'éventuelles nouvelles transmissions. Ce risque de transmission humaine est ainsi le plus élevé pour les personnes qui

chassent et celles qui manipulent les carcasses de singes. La chasse pour la viande de brousse est loin de se limiter aux mangabeyes ou aux chimpanzés. En effet, la grande majorité des singes utilisés comme viande sont représentés par les multiples espèces de cercopithèques, de colobes, les mandrilles, les drillles, etc. La chasse pour la viande de brousse est bien sûr une source de nourriture mais représente aussi des revenus non négligeables au sein des populations du bassin du Congo et plus généralement en Afrique subsaharienne, et cela depuis très longtemps.

Ce qui est nouveau est l'augmentation de cette chasse dans les dernières décennies en particulier secondaire aux exploitations forestières de plus en plus importantes en Afrique centrale. Ces concessions forestières accroissent la chasse de la viande de brousse de deux façons : d'une part cela favorise l'accès à des zones jusque-là isolées par la construction des routes favorisant du même coup la chasse et le trafic de viande ; d'autre part, un nombre relativement important d'employés chassent également localement. Ainsi le risque potentiel d'exposition humaine à une large variété de SIV a augmenté d'une façon significative d'autant plus que la prévalence de ces SIV dans les espèces concernées est, en général, élevée (5-40 %). Dans le futur, l'émergence de nouvelles anthrozooses est un risque réel dans la mesure où se conjuguent l'altération continue de l'environnement et l'installation des populations dans des zones jusqu'à présent inhabitées, en particulier en zone tropicale. À ces facteurs s'ajoutent les demandes croissantes en protéines animales et l'augmentation du trafic international.

Tous ces changements des équilibres entre l'homme et la faune sauvage, les modifications des écosystèmes et l'augmentation des échanges entre zones rurales et urbaines, ainsi que les échanges internationaux sont autant de facteurs qui contribuent à l'émergence de nouvelles maladies. La prévention de l'émergence de nouvelles zoonoses est loin d'être simple. Aussi sa reconnaissance rapide avec la mise en place de mesure de contrôle est fondamentale pour en limiter les conséquences. Ainsi il est important de continuer d'identifier les SIV infectant les singes et d'en étudier leurs caractéristiques biologiques et moléculaires.

Une conséquence majeure pour la Santé Publique est que ces SIV ne sont pas reconnus par les tests de dépistages commerciaux développés pour détecter des infections avec HIV-1 et HIV-2, dans les populations humaines, avec pour conséquence qu'une infection humaine par un tel variant pourrait ne pas être reconnue immédiatement et être à l'origine d'une autre dissémination épidémique d'un lentivirus – le nom donné à la famille qui regroupe tous ces virus – susceptible d'entraîner le SIDA. La propriété de certains SIV de pouvoir infecter *in vitro* les lymphocytes humains suggère que ces virus pourraient infecter l'homme. De plus, l'identification de ces SIV chez les singes sauvages peut aider à élucider les origines et l'évolution de l'infection par le VIH chez l'homme et peut servir de « sentinelles » en

montrant quels pathogènes sont susceptibles de présenter un risque pour l'homme. Les antigènes de ces virus présents dans ce réservoir animal pourraient éventuellement être inclus dans des tests diagnostiques voire dans des préparations vaccinales.

Tableau 1. Relations entre la diversité des espèces de primates africains et les virus SIV aujourd'hui connus

Genre	espèces	nom commun	SIV	distribution géographique
Pan	troglodytes	chimpanzé commun	SIVcpz	Ouest à Est: Sénégal jusqu'à la Tanzanie
Colobus	guereza	colobe guéréza	SIVcol	Centre: Nigeria -Éthiopie/Tanzanie
Piliocolobus	badius	colobe bai d'Afrique occidentale	SIVwrc*	Ouest: Sénégal -Ghana
Procolobus	verus	colobe de Van Beneden	SIVolc*	Ouest: Sierra Leone -Ghana
Lophocebus	albigena	mangabey à joues grises/blanches	?	Centre: Nigeria-Ouganda/Burundi
Papio	anubis	babouin de Guinée	?	Ouest à Est: Mali-Ethiopie
	cynocephalus	babouin cynocéphale	SIVagm-Ver*	Centre: Angola-Tanzanie
	ursinus	Le Chacma	SIVagm-Ver*	Sud: Sud Angola-Zambie
Cercocebus	atys	mangabey enfumé	SIVsm	Ouest: Sénégal-Ghana
Torquatus		cercocèbe à collier blanc	SIVrcm	Centre-Ouest: Nigeria, Cameroun, Gabon
Agilis		cercocèbe agile	SIVagi*	Centre: Nord-Est Gabon - Nord-Est Congo
Mandrillus	sphinx	mandrill	SIVmnd-1, SIVmnd-2	Centre-Ouest: Cameroun (Sud Sanaga) -Gabon, Congo
	leucophaeus	drill	SIVdrt*	Centre-Ouest: Sud-Est Nigeria - Cameroun (Nord Sanaga)
Allenopithecus	nigroidis	singe des marais,	?	Centre: Congo
Miopithecus	talapoin	talapoin du sud,	SIVtal*	Centre-Ouest: Angola - Congo-Zaïre

Ogouensis	talapoin du nord,		SIVtal*	Centre-Ouest: Cameroun (Sud Sanaga)-Gabon
Erythrocebus	patas	singe rouge	SIVagm-sab*	Ouest-Est: Sénégal - Ethiopie, Tanzanie
Chlorocebus	sabaeus	sabeus	SIVagm-Sab	Ouest: Sénégal - rivière Volta
	aethiops	grivet d'Éthiopie	SIVagm-Gri	Est: Sudan, Érythrée, Ethiopie
	tantalus	cercopithèque tantale	SIVagm-Tan	Centre: Ghana - Ouganda
	pygerythrus	vervet	SIVagm-Ver	Afrique de l'Est à l'Afrique du Sud-Somalie et Angola
Cercopithecus	diana	cercopithèque diane	?	Ouest: Sierra Leone - Côte d'Ivoire
	nictitans	hocheur, le pain à cacheter	SIVgsn	Centre: zone de forêt d'Afrique de l'Ouest - Congo/Zaïre
	mitis	singe bleu	SIVblu*	Centre-est: Est Congo - vallée du rift
	albogularis	cercopithèque à diadème	SIVsyk	Est: Somalie - Est du Cap
	mona	cercopithèque mona	SIVmon*	Ouest: delta du Niger - Cameroun (Nord Sanaga)
	pogonias	mone couronnée	?	Centre-Ouest: Cross River au Nigeria - Congo (Est)
	wolfi	mone de Meyer, mone de Wolf	SIVwol*	Centre: sud de la rivière Congo
	cephus	moustac	SIVmus*	Centre-ouest: Cameroun (Sud Sanaga) - est de la rivière Congo -
	ascanius	cercopithèque ascagne, l'ascagne	SIVasc*	Centre: Sud-Est Congo - Ouest Tanzanie
	lhoest	cercopithèque de l'Hoest	SIVlhoest	Centre: Est Congo-Zaïre-Ouest Ouganda
	solatus	cercopithèque à queue de soleil	SIVsun	Centre-ouest: forêt tropicale du Gabon
	hamlyni	cercopithèque de Hamlyn, singe de tête à hibou	?	Centre: Est Congo-Zaïre-Ruanda
	neglectus	singe de Brazza	SIVdeb*	Centre: Angola, Cameroun, Gabon - Ouganda, Ouest Kenya

* virus partiellement séquencé. ? seulement détection d'anticorps.

Maladies émergentes : un problème sociétal d'avenir**Jean-Pierre Hugot**Unité de Recherche 034, Institut de Recherche pour le Développement,
RCEVD-CVD, Mahidol University, ThailandMuséum national d'histoire naturelle, Département Systématique et Évolution,
UMS Origine, Structure et Évolution de la Biodiversité, Montpellier**Jean-Paul Gonzalez**Unité de Recherche 034, Institut de Recherche pour le Développement,
RCEVD-CVD, Mahidol University, Thailand

Tout récemment, l'extension fulgurante et sans précédent dans sa rapidité et sa dimension du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) rappelait la vulnérabilité de l'homme face à des maladies infectieuses en constant renouvellement. Plus récemment encore, l'épizootie de grippe aviaire, au-delà du risque sanitaire planétaire, a mis en évidence l'importance des dommages sociaux et des pertes économiques dont l'étendue des conséquences reste encore à évaluer.

Genèse d'un concept. Depuis une vingtaine/cinquantaine d'années les responsables de la santé ont été confrontés à l'apparition des fièvres virales hémorragiques d'Amérique du Sud (ex. : fièvre d'Argentine, fièvre du Venezuela), d'Afrique (ex. : fièvre de Lassa), et d'Asie (ex. : fièvre de Corée), à l'identification de pathologies associées à des germes jamais décrits (ex. : polyarthrite de la maladie de Lyme, fièvre hémorragique de Marburg), ainsi qu'à la dramatique extension planétaire du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (SIDA). Le nombre croissant de phénomènes épidémiques accompagnants qui s'inscrivent dans des contextes épidémiologiques originaux et associent la notion de facteurs de risque d'origine anthropique (barrage et maladies liées à l'eau ; déforestation et zoonoses acquises par contact avec les animaux sauvages), ont amené la communauté scientifique à dresser un bilan de ces agressions infectieuses, et à mettre en prospective la notion de maladie nouvelle associée à des facteurs de risque. Finalement, elles sont à l'origine de l'invention par la pensée médicale du concept de maladie émergente.

La pleine mesure d'un concept et son ampleur. Le cortège des maladies et des agents pathogènes nouveaux allant grandissant, le concept s'applique maintenant à une grande variété de maladies infectieuses associées ou non à des germes nouveaux. Ces maladies peuvent être d'origine virale (ex. : la fièvre d'Ebola, l'encéphalite à virus Nipah), d'origine bactérienne (ex. : la légionellose, la maladie de Lyme), parfois aussi d'origine parasitaire (ex. : opistorchis), ou encore dues à des germes opportunistes habituellement non pathogènes (ex. : la pneumocystose, affection longtemps considérée comme rarissime, devenue fréquente chez les immunodéprimés). Très rapidement, les résultats obtenus dans l'étude des circonstances favorisant l'« émergence »,

ont conduit, à étendre le concept d'émergence *stricto sensu* à celui de « réémergence » prenant en compte des maladies apparues de façon soudaine et inattendue dans des populations ou des territoires jusque-là indemnes (ex. : la fièvre Dengue hémorragique apparaît aux Amériques en 1976; l'encéphalite japonaise apparaît en Australie en 1995). Enfin, on s'est aperçu très tôt que dans le cadre conceptuel créé pour étudier les maladies infectieuses s'inscrivaient également nombre de maladies chroniques ou dégénératives (ex. : le diabète et l'obésité dans des pays du Nord et du Sud, liés à une hygiène alimentaire mal contrôlée; les cancers, liés au vieillissement des populations dans les pays en développement; les accidents dus à l'introduction de nouvelles technologies: accident hyperbare et plongée sous-marine profonde, traumatisme liés à la motorisation; les effets encore mal appréciés sur le long terme de la consommation directe ou indirecte de pesticides, de l'exposition aux rayonnements naturel, artificiel etc.). Enfin, si les circonstances de l'émergence des maladies nouvelles semblent être en grande partie liées aux comportements humains, les changements naturels de l'environnement doivent aussi être pris en compte dans l'analyse (ex. : les effets sur la santé de tendances climatiques supra saisonnières, El Niño, réchauffement global, couche d'ozone).

La mise en place des outils et stratégies de lutte et de prévention. La prise en compte du concept d'émergence a conduit à mettre l'accent sur les notions de : *facteurs et d'indicateurs de l'émergence, de mise en évidence des événements conduisant à l'épidémisation et de la notion de prédiction par la modélisation de l'émergence/diffusion des maladies*. En réponse aux questions ainsi posées la nécessité d'une prospective d'action a vu le jour et les responsables de la santé ont souhaité voir se développer de nouvelles stratégies de détection précoce et d'identification rapide des agents responsables, permettant la mise en place de systèmes de réponse efficace aux épidémies. Le concept de maladie émergente s'inscrit aussi dans la notion revisitée de transition épidémiologique telle qu'elle a été appliquée aux pays du Nord. Si la transition de « l'infectieux du XIX^e siècle » au « chronique du XXI^e » ne s'appliquait plus au Nord face aux maladies infectieuses nouvelles, au Sud les pathologies s'intriquaient dans des population et sur des territoires en pleine évolution. Progressivement, en raison des échanges toujours croissants entre les deux types de communautés, il est apparu que les problèmes de santé étaient à prendre en compte de façon globale. Pourtant, si pour une maladies émergente donnée, les facteurs de risques peuvent exister au Nord comme au Sud, les conditions de l'émergence sont potentiellement différentes : une analyse comparative des phénomènes s'impose dès lors à la pensée scientifique. À ce stade, il faut pouvoir définir les limites du concept afin d'en utiliser tout le potentiel dans la lutte et le contrôle des maladies.

Définir les maladies infectieuses émergentes. Dans ce contexte, une des questions fondamentales est celle de la véritable identité des maladies

dites émergentes. Si certaines maladies sont authentiquement nouvelles et dues à des agents pathogènes jamais identifiés, d'autres modifient leur profil épidémiologique (ex. : la dengue à fièvre hémorragique évoluant vers l'encéphalite) et d'autres se manifestent dans des populations jusque-là indemnes (ex. : apparition de la dengue hémorragique dans les Amériques), ou après une période de silence prolongée (ex. : le choléra au Pérou cent ans après). En conséquence, les maladies émergentes sont parfois des maladies anciennement connues que les circonstances de leur apparition et leur génie épidémique amènent à considérer comme des entités nouvelles et pour lesquelles les moyens de lutte et de contrôle doivent être repensés. En outre, la diffusion possible de certains agents pathogènes à l'échelle planétaire, liée au développement des transports et à leur rapidité croissante, fait que les stratégies organisées par les responsables scientifiques et administratifs des systèmes de santé doivent nécessairement être coordonnées à l'échelle mondiale pour être réellement efficaces.

Conditions d'émergence. Ce paysage épidémiologique changeant et l'apparente abondance de ces maladies nouvelles obligent à s'interroger, d'une part sur la capacité des systèmes de santé à identifier un syndrome atypique (épidémiologie clinique) ou les prémices d'une épidémie (surveillance épidémiologique), d'isoler (expertise de laboratoire) et caractériser un agent pathogène émergent (laboratoire de référence), de s'interroger sur les conditions d'émergence dans des territoires ou des populations jusque-là indemnes afin d'apporter une réponse (lutte et contrôle) et de proposer des stratégies de prévention (surveillance et réponse aux épidémies).

Des maladies infectieuses émergentes. Notre capacité à comprendre la dynamique d'émergence de ces maladies est en relation avec quelques interrogations essentielles :

— Quelles conditions (macro- et micro-écologie) préparent l'émergence du pathogène ?

— Quels mécanismes expliquent la virulence accrue d'un agent pathogène ?

— Quel support génétique peut expliquer l'apparition de la virulence chez des organismes autrefois non pathogènes ?

— Peut-on détecter les agents pathogènes candidats à l'émergence ?

— Quels sont les outils et les stratégies scientifiques et administratives à mettre en place pour détecter les événements rares précurseurs d'épidémie ?

Conditions d'émergence, plurifactorielle, complexe. Les germes pathogènes évoluent. Les « maladies » mettent en cause des organismes vivants, insérés dans des systèmes d'interactions complexes ; la « maladie » ou son agent ne sont pas séparables de leur environnement. Leur étude demande par conséquent la prise en compte des interrelations entre agents pathogènes, réservoirs, hôtes et éventuellement vecteurs (cf. Ostfeld & Keesing,

2000). C'est-à-dire de l'écologie parasitaire ou infectieuse au sens large. Cela rend nécessaire l'identification précise des organismes en présence, qui doivent pouvoir être différenciés des organismes non pathogènes, non-réservoirs ou non vecteurs qui leur ressemblent le plus.

Lutte, contrôle, et prévention. Il faut mettre en place des structures de veilles associant les chercheurs du monde médical proprement dit avec ceux des disciplines connexes capables de mettre en œuvre les méthodes d'analyse et de modélisation complexes que les disciplines fondamentales de la biologie ont développé durant ces vingt dernières années. Ces outils et méthodes maintenant mis à la disposition de l'épidémiologie peuvent en amont participer aux recherches cognitives sur les mécanismes d'émergence des parasites *sensu lato*, et en aval fournir des systèmes et des stratégies de prévention de l'émergence/diffusion des maladies. L'édification d'un réseau d'observatoires nationaux ou supranationaux (Europe), régionaux (Amérique du Sud, Asie du Sud-Est) et internationaux (OMS, FAO, Eto) dont les méthodes d'investigation et l'exploitation des données recueillies seraient harmonisées au niveau mondial, permettrait à un tel système de fonctionner. *De facto*, ce système doit prendre en compte l'existence d'un continuum infectieux où la recherche sur l'émergence dans les pays du Sud et du Nord se place dans la perspective d'études comparatives au bénéfice de la population mondiale.

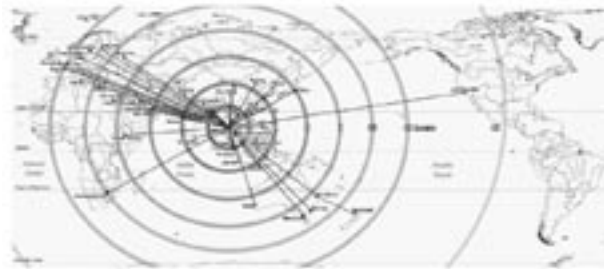
La spatialisation du risque dans un système géoréférencé permet une approche dynamique et en temps réel du contrôle de l'émergence en ce qui concerne les MIE, et de l'identification des territoires à risque pour les MCD. La biologie évolutive (des hôtes et des parasites) autant que les sciences sociales et humaines appliquées à l'évolution des sociétés constituent le terrain de ces recherches et les territoires d'action du système d'intervention/prévention de l'émergence.

Dans le passé, la recherche a souvent produit des résultats après que la maladie eut lourdement frappé les populations exposées : la priorité serait ainsi redonnée à l'identification des risques et à une prévention fondée plus sur l'histoire et l'évolution de la santé et des sociétés, que sur une stratégie médicale de fuite en avant, souvent fondée sur des substances thérapeutiques périodiquement dépassées (résistances aux antibiotiques ou aux antipaludéens) et sur la quête constante de vaccin renouvelés (vaccin contre « les » gripes), ou nouveaux (vaccin contre l'encéphalite du Nil de l'Ouest).

La Thaïlande un pays émergent au service de sa région. La Thaïlande revendique depuis toujours un rôle dans le développement du Sud-Est asiatique (i.e. : Participation active aux instances régionales comme le SEAMEO, ASEAN, ou le Mekong River Basin Project). Dans le domaine de la santé, la couverture sanitaire du pays, ses structures et l'accès aux soins est exemplaire. La qualité des soins et la recherche médicale ont gagné une reconnaissance internationale. Les universités thaïlandaises reçoivent un nombre croissant d'étudiants de la région.

Dans le domaine innovant de la recherche sur les maladies virales émergentes, la Thaïlande a organisé le premier congrès international du Sud-Est asiatique, sur les maladies émergentes en 1995 (The International Conference on Emerging and Re-emerging Communicable Diseases and Impending Epidemics, July 17-19 1995, Bangkok, Thailand). Ce congrès aura été le point de départ d'actions entreprises dans ce domaine dans plusieurs pays de la région. Le président du congrès, le professeur Natth Bramapavarati, dès 1997, demandait le développement du premier « Centre de recherche sur les maladies virales émergentes » en coopération avec la France et l'installait sur le campus de l'université de Salaya. En 2000, le Thai National Institute of Health a organisé un service dédié à la surveillance et à la prévention des maladies virales émergentes. En 2003, lors de la première réunion tenue sur l'épidémie de SARS à Bangkok, il a été proposé d'organiser au niveau régional un système de surveillance active des maladies émergentes. La réalisation de ce projet est relancée par l'épidémie de grippe aviaire, sous la forme du développement d'un centre de contrôle des maladies transmissibles, avec la participation élargie des services de médecine humaine et vétérinaire, proposé lors de la conférence tenue en parallèle par les ministres de la santé de la région.

Si les émergences dramatiques du virus Nipah de Malaisie, du virus Ebola-Reston des Philippines, du SARS-Coronavirus de Chine du Sud et du virus H5N1 de la grippe aviaire de la péninsule Indochinoise, font déjà partie de l'histoire récente des maladies émergentes du Sud-Est asiatique, les responsables de la Santé sont aujourd'hui décidés à mener la lutte face à un danger insidieux, souvent difficile à mesurer et aux conséquences potentiellement dramatiques.



Lignes commerciales directes et temps de vol à partir de Bangkok vers les autres capitales du monde (2004). La période d'incubation d'un germe infectieux quel qu'il soit (virus, bactérie, parasite, rickettsie) est toujours supérieure au temps de vol qu'il faut à un individu porteur du germe pour se rendre sur n'importe quel point de la planète. En pratique, grâce aux communications aériennes, une personne récemment infectée peut potentiellement transporter n'importe où dans le monde, sans aucun signe clinique apparent, le germe qui l'infecte, déclarer sa maladie dans le pays d'accueil et y infecter des personnes saines.

**Outils mathématiques, outils technologiques :
lorsque le choléra rencontre le satellite**

Guillaume Constantin de Magny & Marc Choisy

Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses

UMR CNRS-IRD 2 724,, Montpellier

«Epidemiology, concerned as it is with variation of disease from time to time or from place to place, must be considered mathematically (...), if it is to be considered scientifically at all.»

Sir Ronald Ross, M.D.

The Prevention of Malaria. Churchill, London. 1911

De façon générale, un modèle est un objet d'imitation. Il en est de même en science. Le réel est complexe et l'utilisation de modèles comme images simplifiées de la réalité aide le scientifique à comprendre les phénomènes qu'il observe. Parmi la variété des modèles utilisés, les modèles mathématiques tiennent une place de choix du fait de leur relative simplicité d'élaboration (une feuille de papier et un crayon suffisent) et de leur puissance inhérente aux théories mathématiques (résolution d'équations).

Contrairement à certains domaines de théorie pure comme l'astrophysique, les modèles épidémiologiques sont caractérisés par leur étroite intimité avec les données réelles. Les données épidémiologiques sont généralement des nombres de malades en une localité et à une date donnée. L'utilisation conjointe des modèles mathématiques et des données épidémiologiques présente plusieurs avantages :

Les données permettent d'estimer les paramètres du modèle. Un modèle mathématique décrit la réalité sous forme d'équations c'est-à-dire de phrases dont les noms représentent des concepts (souvent notés par des lettres plus ou moins exotiques : λ , ξ , β , χ , etc.) et les verbes sont des sommes, des variations, des multiplications (là encore notés par des signes cabalistiques : +, =, >, -, \times , \neq , δ , Σ , f , etc.). On appelle paramètres du modèle les grandeurs λ , ξ , β , χ , et leur estimation consiste à leur affecter une valeur numérique. Le bon choix de ces valeurs numériques se fait grâce aux données réelles : la valeur du paramètre retenue est celle qui permet au modèle de rendre compte le mieux des données observées Voir encart par Héliène Broutin. On pourra ainsi estimer des paramètres tels que le taux de contact ou la force d'infection d'un virus ou d'une bactérie, par exemple.

Les données permettent de sélectionner les paramètres importants.
« Tout ce qui est simple est faux mais ce qui est compliqué est inutilisable. » Cette phrase de Paul Valéry résume assez bien le compromis dans le choix d'un modèle. Tous les modèles sont faux ! Plus les modèles sont compliqués (en terme de nombre de paramètres), moins ils sont faux mais moins ils sont

universaux également (voir la figure 1). Les données aident à choisir, parmi plusieurs modèles, le plus parcimonieux et mettre ainsi en avant les paramètres les plus importants dans la compréhension du phénomène étudié. Pour paraphraser Einstein, « *everything should be made as simple as possible, but no simpler* ».

Les données permettent de tester des scénarios. Un modèle est basé sur des hypothèses. L'idée ici est de confronter plusieurs modèles en utilisant les données comme arbitres pour sélectionner le meilleur modèle. Les hypothèses correspondant au modèle sélectionné représentent alors le scénario le plus probable. Par exemple pour tester l'hypothèse d'un forçage climatique sur les épidémies, on pourra confronter deux modèles avec et sans forçage.

Le meilleur modèle permet de prédire. Jusqu'à présent nous avons utilisé des données historiques pour élaborer des modèles mathématiques. Après avoir estimé les paramètres et sélectionné le meilleur modèle, nous gagnons en compréhension du phénomène étudié. Par exemple nous pouvons avoir une idée de la force d'infection ou savoir si le climat joue un rôle dans la dynamique de certaines maladies. Plus que ça, en faisant l'hypothèse que le futur ressemblera au passé, notre modèle acquiert un pouvoir prédictif, très important d'un point de vue pratique. Nous pourrions ainsi avoir des idées sur les conséquences de différentes politiques vaccinales ou sur les effets des changements climatiques et/ou environnementaux.

L'exemple du choléra. Les bactéries du type *Vibrio cholerae*, responsables d'épidémies de choléra dans les populations humaines, sont des procaryotes ubiquistes présents naturellement à l'état commensal dans les écosystèmes marins, lagunaires et estuariens. Elles vivent fixées à des micro-algues constituantes du phytoplancton ou à des arthropodes du zooplancton (Islam *et al.*, 1994), et sont au cœur d'un réseau d'interactions et de chaînes trophiques – les *Vibrio* assurent notamment une fonction de dégradation des protéines de leurs hôtes arthropodes. Il existe ainsi une dépendance étroite entre les dynamiques de phyto- et zoo-plancton et de *Vibrio*.

La saisonnalité marquée du choléra et le constat de l'apparition simultanée des cas à différents endroits du globe ont été les principales raisons de la recherche de facteurs à l'échelle globale et en particulier de forçages climatiques et environnementaux (Colwell, 1996). En effet, une épidémie de choléra est provoquée par le passage de la bactérie *Vibrio cholerae* du milieu aquatique aux populations humaines. Les facteurs climatiques et/ou environnementaux influent sur la dynamique du plancton, cette dernière détermine la dynamique des bactéries *V. cholerae* dans le milieu marin. Enfin la densité de *Vibrio* à proximité des populations humaines conditionne directement le risque de passage aux populations humaines et donc l'émergence d'épidémies de choléra^{F19-2}. Une forte puissance de prédiction sur les paramètres environnementaux et/ou climatiques peut donc se répercuter sur la puissance de prédiction des épidémies de choléra. Une application envisageable de ces

recherches serait un système d'aide à la décision pour une meilleure organisation des moyens sanitaires à l'échelle locale.

La télédétection spatiale nous permet aujourd'hui de suivre l'évolution de paramètres environnementaux et climatiques avec une excellente résolution spatiale et temporelle et apporte un continuum d'échelles d'observations dans l'espace et dans le temps des structures de l'environnement océanique comme terrestre. Cette nouvelle source de données, couplée aux données épidémiologiques nous permet aujourd'hui de tester l'importance des facteurs environnementaux dans l'émergence des épidémies de choléra en mesurant la capacité qu'ont nos modèles à prédire le passé (études rétrospectives). Dans un deuxième temps, après identification des variables environnementales et/ou climatiques à fort pouvoir prédictif, nous serons en mesure de proposer des cartes de risque potentiel à choléra.

Figure 1. Un exemple du compromis entre réalisme et universalité. Un éléphant (à gauche) est modélisé par une fonction polynomiale (à droite) de nombre de paramètres croissant : 5, 10, 20, 30 de haut en bas. Plus le modèle est compliqué, plus la modélisation est réaliste. En revanche, plus le nombre de paramètres augmente, plus le modèle tient compte des particularités spécifiques à un jeu de données, et devient donc compliqué. Le choix du modèle optimal se fait par un compromis entre simplicité et réalisme.

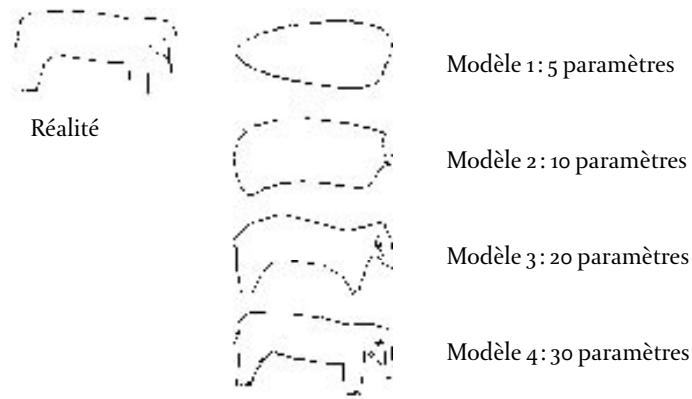
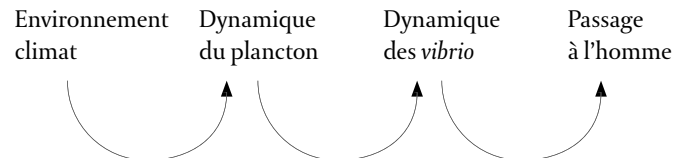


Figure 2. Cascade d'événements régissant l'émergence d'épidémie de choléra dans les populations humaines (modèle conceptuel à la base des modèles mathématiques utilisés en épidémiologie écologique).



De l'apport de la dynamique de populations des maladies infectieuses à leur contrôle

Hélène Broutin

UR 024 «Épidémiologie et Prévention», et UMR CNRS/IRD 2724,
«Génétique et Évolution de maladies infectieuses», Équipe Ess
Institut de Recherche pour le Développement (IRD)
Montpellier

Depuis peu, des spécialistes en écologie et en évolution s'intéressent aux maladies infectieuses humaines et, en particulier, aux longues séries temporelles de cas ou de décès, notifiés par les réseaux de surveillance des pays. Une série temporelle ^{Fig. 1}, correspondant, par exemple, au nombre de cas par mois d'une maladie sur une période de 30 ans, décrit la dynamique de la maladie, c'est-à-dire son comportement et son évolution dans le temps (nombre et fréquence des épidémies, durée inter-épidémique, amplitudes des épidémies...). En complément à l'épidémiologie classique qui focalise l'analyse sur l'individu infecté (taux d'attaque, risque relatif...), l'approche écologique replace cet individu au sein d'une population dans un environnement donné et étudie ainsi le comportement général des maladies à des échelles temporelles et spatiales différentes. L'objectif devient alors une compréhension globale du développement (émergence, diffusion,...) et de la persistance des maladies en fonction des facteurs environnementaux (pluviométrie, vent, mais aussi taille et densité des populations, couvertures vaccinales, taux de naissance...).

Le paradigme actuel, héritage d'une pensée médicale plaçant l'homme dans une situation de « cas particulier » voire de « cas unique » au sein du monde du vivant, revendique le fait que les comportements de maladies infectieuses dépendent en grande partie des populations humaines, et qu'ainsi chaque population connaîtra pour la même maladie des histoires différentes. La plus grande différence qui traverse rapidement les esprits est évidemment celle qui concerne les pays du Nord par rapport aux pays du Sud ! Il est indiscutable que les populations des pays du Sud sont soumises à un plus grand nombre de pathologies infectieuses souvent plus graves également. De nombreux paramètres, tant populationnels (taux de naissance, promiscuité, manque d'accès aux soins, multi-infections), qu'environnementaux (températures, pluviométries, diversité biologique) peuvent expliquer ce décalage entre les pays du Sud et les pays du Nord. Si on a stigmatisé l'importance des différences socio-économiques et sanitaires entre les pays du Nord et les pays du Sud afin de rendre compte de l'incidence de certaines maladies infectieuses, on s'aperçoit aujourd'hui par l'approche comparative, c'est-à-dire par l'analyse des dynamiques spatio-temporelles de maladies entre plusieurs pays et/ou régions, que les différences socio-économiques,

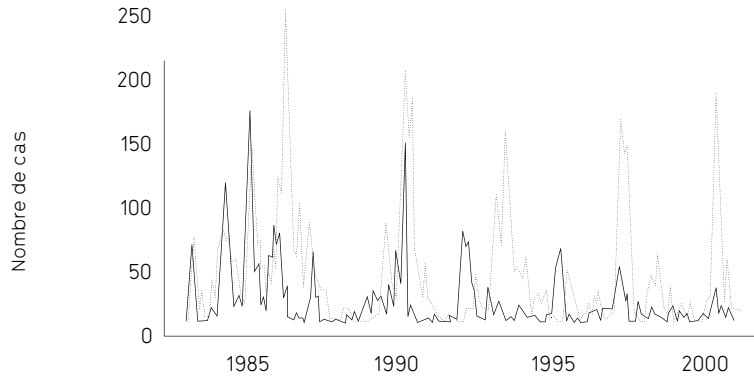
sanitaires et/ou environnementales ne sont pas systématiquement source de différences dans le comportement d'une maladie donnée.

Prenons l'exemple de deux maladies ubiquistes et à prévention vaccinale, la coqueluche et la rougeole, affectant majoritairement les jeunes enfants. De larges campagnes de vaccination, débutées depuis plus de 50 ans dans les pays du Nord, ont abouti à une couverture vaccinale globalement élevée et constante. L'incidence de ces deux maladies a fortement diminué et les infections ne sont quasiment plus mortelles dans ces régions. Cependant, certains pays subissent depuis une dizaine d'années une « ré-émergence » des cas de coqueluche notamment, chez les adolescents et dans une moindre mesure chez les adultes. Concernant les pays du Sud, la vaccination contre ces deux maladies s'est mise en place dans le cadre du Programme Élargi de Vaccination (PEV) débuté en 1974 par l'OMS. Si la couverture vaccinale y est donc plus récente, elle y est aussi très inégale et irrégulière suivant les pays. Malgré la vaccination, la coqueluche et la rougeole restent des problèmes de santé publique dans les pays du Sud (principalement la rougeole où la mortalité est encore très forte), et elles le redeviennent progressivement dans les pays du Nord eu égard à leur ré-installation.

Les dynamiques spatio-temporelles de la coqueluche et de la rougeole (voir figure) ont été beaucoup étudiées dans différents pays et/ou régions, de façon indépendante, pour mieux comprendre les cycles épidémiques, la persistance et la diffusion de ces deux infections ainsi que pour étudier l'impact de la vaccination sur leurs dynamiques. Nos travaux ont montré que ces deux maladies semblaient avoir des comportements dynamiques similaires entre plusieurs pays du Nord et un pays du Sud, le Sénégal. Ainsi, par exemple, un cycle à 3-4 ans est observé pour la coqueluche dans de nombreux pays aussi variés que l'Angleterre, les États-Unis, le Brésil, l'Algérie ou l'Italie après la vaccination. C'est aussi vrai pour le Sénégal où les crises épidémiques apparaissent tous les 3 à 4 ans en dépit des conditions socio-économiques et sanitaires radicalement différentes dans ce pays africain. La rougeole au Sénégal montre des cycles épidémiques tous les 2 ans environ, identiques à ce qui est décrit dans le reste du monde.

L'analyse comparative des dynamiques de maladies devient donc une approche informative qui permet de dégager entre les similitudes et les particularités dans le comportement des maladies infectieuses. De telles études basées sur une compréhension écologique des maladies infectieuses devraient nous aider à améliorer et adapter les moyens de contrôle (la vaccination par exemple) de ces infections à l'échelle globale.

Figure 1: Illustration des dynamiques temporelles de la coqueluche (en pointillé) et de la rougeole (en continu) dans la région de Niakhar au Sénégal. La coqueluche montre des épidémies tous les 4 ans environ lorsque les populations humaines installées dans la région de Niakhar subissent des crises épidémiques de rougeole tous les 2 ans. Il n'existe aucune différence aujourd'hui entre les dynamiques de ces deux maladies infectieuses observées dans cette région d'Afrique de l'Ouest et ce que nous connaissons pour plusieurs pays du Nord. D'après Broutin *et al.* (« Epidemiological impact of vaccination on the dynamics of two childhood diseases in rural Senegal », resoumis à *American Journal of Epidemiology*).



Substances naturelles et diversité biologique

John D. Thompson

CEFE – CNRS

La biodiversité est en partie le reflet de l'expression des différences entre entités vivantes (espèces, populations, individus...) et des interactions écologiques dans lesquelles les espèces évoluent. Chez les végétaux, la diversité inter- et intra-spécifique est souvent associée à une différence dans la composition chimique. Cette variabilité pourrait avoir des conséquences profondes en ce qui concerne le fonctionnement des interactions entre espèces (plante – plante ou plante – animal). En effet, la présence de substances naturelles chez une espèce peut faciliter l'installation d'autres espèces dans les successions grâce à une diminution de la prédation et/ou de la compétition. La présence de substances naturelles peut limiter les effets néfastes des parasites et des herbivores tandis que la fragrance des fleurs joue un rôle dans l'attraction des insectes qui assurent la fécondation. Une variabilité de composition chimique, soit inter-spécifique, soit entre individus d'une même espèce, pourrait donc avoir des conséquences fondamentales sur le fonctionnement des interactions entre différents composants d'un écosystème.

Une variabilité dans la composition chimique des espèces étroitement apparentées ou entre individus d'une même espèce est particulièrement bien documentée dans plusieurs familles telles que les apiacées, les astéracées, les labiées et les rutacées. Par exemple, au sein du genre *Thymus* (famille de labiées dont l'huile essentielle et les feuilles ont été utilisées depuis l'Antiquité) la composition de l'huile essentielle présente une importante variabilité entre espèces et au sein des espèces. En fait, l'huile essentielle est le plus souvent composée d'une seule molécule en majorité (malgré la présence de plusieurs dizaines de molécules à très faible concentration). La molécule majoritaire dépend souvent de l'espèce examinée et peut varier entre les individus d'une même espèce (présence de différents « chémotypes »). La présence de ces chémotypes est la manifestation phénotypique d'une diversité génétique. Dans le cas du thym, et sans doute d'autres espèces, chaque chémotype est déterminé par l'action de plusieurs gènes de régulation qui agissent au sein d'une chaîne de biosynthèse. Les populations sont composées d'un ou deux chémotypes majoritaires, avec une différenciation spatiale très marquée dans leur abondance, qui est associée à l'hétérogénéité spatiale du milieu abiotique (climat et sol) et l'abondance d'un parasite spécialisé. En fait le chémotype le plus rare est celui qui a la charge parasitaire la plus élevée. La distribution spatiale des chémotypes dans le paysage semble donc être la manifestation d'une variabilité adaptative. De plus, les études récentes montrent que les interactions entre espèces dépendraient du chémotype présent localement. En conséquence une variabilité adaptative des

autres espèces pourrait évoluer en fonction du chénotype local. Comprendre le fonctionnement des interactions au sein des communautés nécessite donc un travail à l'interface de l'écologie des communautés et de la biologie des populations.

L'existence d'un tel polymorphisme chimique est d'une signification fondamentale dans le contexte de l'utilisation des substances naturelles par l'homme. Les substances naturelles représentent en fait la base de toute une filière de plantes à parfum, aromatiques et médicinales. Ces espèces sont cultivées pour leurs qualités en aromathérapie (huiles essentielles), à des fins agro-alimentaires (fines herbes, surgelés,...) et plusieurs espèces aromatiques ont été utilisées depuis des siècles dans le traitement de maladies respiratoires et/ou de désordres digestifs. Dominée par la lavande et le lavandin, cette filière se développe actuellement par une diversification d'espèces cultivées à partir d'espèces sauvages (thym, romarin, sauge, mélisse,...). Jusqu'à très récemment le développement de cette filière a été basé sur une très faible diversité génétique, du fait des possibilités de bouturage et de multiplication végétative de clones performants. Par ailleurs, l'échantillonnage des espèces à base de molécules potentielles pour l'industrie pharmaceutique a aussi souvent été mené en ignorant l'importante variabilité que peut renfermer une seule espèce.

L'existence chez les végétaux d'un polymorphisme chimique qui pourrait modifier l'interaction avec des parasites indique l'importance d'une meilleure prise en compte de la diversité intra-spécifique des substances naturelles dans les programmes d'échantillonnage et de culture des plantes susceptibles d'avoir des propriétés médicales intéressantes. Dans ce contexte, il semblerait nécessaire de mener une recherche pluridisciplinaire où la sélection méthodique des plantes médicinales, en vue de la production et de la standardisation de médicaments utiles en pharmacopée, serait associée à la quantification de la variabilité chimique des espèces naturelles pour en comprendre la signification écologique et évolutive. L'intérêt de mieux quantifier le polymorphisme chimique et d'en évaluer les propriétés microbiologiques est d'autant plus primordial que le problème de la résistance de la flore pathogène devient préoccupant. Les politiques destinées à prendre en compte la diversité biologique au sein de programmes de développement durable devraient donc désormais tenir compte de la variabilité intra-spécifique, et plus particulièrement du polymorphisme chimique présent chez de nombreuses espèces végétales contenant des substances naturelles d'intérêts économique et médical.

- AGUIRRE A. A., OSTFELD R. S., HOUSE C. A., PEARL M. A. & TABOR G. M.**, 2002,
Conservation Medicine: Ecological Health in Practice, Oxford University Press, Oxford, 407 p., ISBN 0-19-515093-7.
- ARON J.-L. & PATZ J. A.**, 2001,
Ecosystem Change and Public Health, Johns Hopkins University Press, Baltimore, USA, 480 p., ISBN 0-8018-6582-4.
- ASHFORD R. W. & CREWE W.**, 1998,
The Parasites of Homo Sapiens: an Annotated Checklist of the Protozoa, Helminths and Arthropods for Which We Are Home, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, 142 p., ISBN 0-4152-7688-8.
- CHIVIAN E.**, 2001,
« Species Loss and Ecosystem Disruption: The implications for human health », *Canadian Medical Association Journal*, n° 164, Ottawa, p. 66-69.
- COLWELL R. R.**, 1996,
« Global climate and infectious disease: The cholera paradigm », *Science*, n° 274, New-York, p. 2025-2 031.
- DE MEEUS T. & RENAUD F.**, 2001,
« Parasites within the new phylogeny of eukaryotes », in *Trends in Parasitology*, n° 18, Londres, p. 247-251.
- DICKINSON G. & MURPHY K.**, 1998,
Ecosystems. A Functional Approach, Routledge, coll. « Routledge Introductions to Environment Series – Environmental Science », New York, USA, 190 p., ISBN 0-415145-12-0 0-415145-13-9.
- ESCALENTE A., BARRIO E. & AYALA F. J.**, 1995,
« Evolutionary origin of human and primate malarias: evidence from the circumsporozoite protein gene », *Molecular Biology and Evolution*, n° 13, Oxford, p. 7349-7357.
- FARGETTE D., PINEL A., ABUBAKAR Z., TRAORE O., BRUGIDOU C., FATAGOMA S., HEBRAR E., CHOISY M., YACOUBA S., FAUQUET C. & KONATE G.**, 2004,
« Inferring the evolutionary history of Rice Yellow Mottle Virus from genomic, phylogenetic and phylogeographic studies », *Journal of Virology*, n° 78, Washington, p. 3252-3 261.
- FROMENT A.**, 1997,
« Une approche écoanthropologique de la santé publique », *Nature, Sciences, Sociétés*, n° 5, Paris, p. 5-11.
- GRENFELL B.T. & DOBSON A.P.**, 1995,
Ecology of Infectious Diseases in Natural Populations, Cambridge University Press, Cambridge, 521 p., ISBN 0-521-46502-8.
- GUERNIER V., HOCHBERG M. & GUEGAN J.-F.**, 2004,
« Ecology drives the worldwide distribution of human diseases », *PloS (Biology)*, London, n° 2, p. 740-746.
- GRIFO F. T. & CHIVIAN E.**, 1999,
« The implications of biodiversity loss for human health », in **CRACRAFT J. & GRIFO F. T.** (eds), *The Living Planet in Crisis: Biodiversity Science and Policy*, Columbia University Press, Columbia, USA, 394 p., ISBN 0-231-10864-8.
- HUDSON P., RIZZOLI A., GRENFELL B. T., HEESTERBEEK H. & DOBSON A. P.**, 2001,
Ecology of Wildlife Diseases. Oxford University Press, Oxford, UK, 197 p., ISBN 0-19-850619-8.
- ISLAM M. S., DRASAR B. S. & SACK R. B.**, 1994,
« The aquatic flora and fauna as reservoirs of *Vibrio cholerae*: a review », *Journal of Diarrhoeal Diseases Research*, n° 12, Dakka, p. 87-96.
- LACTIC**, 2000,
Les Bactéries lactiques. Actes du colloque LACTIC 94, Lavoisier, Paris, France.

- LEROY E. M. et al.**, 2004,
« Multiple ebola virus transmission events and rapid decline of central african wildlife », *Science*, n° 5655,
New-York, p. 387-390.
- MARTENS P. & McMICHAEL A. J.**, 2002,
Environmental Change, Climate and Health. Issues and Research Methods, Cambridge University Press,
Cambridge, 338 p., ISBN 0-521782-36-8.
- McMICHAEL A. J.**, 2001,
Human Frontiers, Environments and Disease. Past Patterns, Uncertain Futures, Cambridge University Press,
Cambridge, 413 p., ISBN 0-521004-94-2.
- OSTFELD R. S. & KEESING F.**, 2000,
« The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases », *Canadian Journal of
Zoology*, n° 78, Ottawa, p. 2061-2 078.
- PRICE P.**, 1980,
Evolutionary Biology of Parasites, Princeton University Press, Princeton, 256p, ISBN 0-691-08257-x.
- RICH S. M. & AYALA F. J.**, 2004,
« Evolutionary genetics of *Plasmodium falciparum*, the agent of malignant malaria », in **DRONAMRAJU
K.R.** (ed), *Infectious disease and host-pathogen evolution*, Cambridge University Press, Cambridge, p. 39-74,
ISBN 0-521-82066-9.
- SALUZZO J.-F., VIDAL P. & GONZALEZ J.-P.**, 2004,
Les Virus émergents, Éd. de l'IRD, Paris, 192 p., ISBN 2-7099-1539-1.
- STEARNS S. C.**, 1999,
Evolution in Health & Disease, Oxford University Press, Oxford, 328 p., ISBN 0-19-850445-4.
- THOMAS F., GUEGAN J.-F. & RENAUD F.**, 2005,
Parasitism and Ecosystems, Oxford University Press, Oxford.