

## Peut-on prédire les futurs fléaux épidémiques ?

D'où viendra la prochaine pandémie meurtrière? Un récent colloque à l'Institut Pasteur de Paris a tenté de cerner la menace, multiforme et très évasive.

Qui sera le prochain virus tueur en série ? Où, quand, comment frappera-t-il l'humanité ? Quels seront ses complices – mammifères, moustiques ? Quelle sera l'ampleur de son crime ? Un panel choisi de vingt experts s'est réuni à l'Institut Pasteur de Paris, les 21 et 22 juin, pour débattre de ces questions devant un public de chercheurs et d'acteurs de la santé publique, avec le soutien de la Fondation SCOR pour la science. Le défi : mieux se préparer à cette menace diffuse, à la lumière des leçons du passé, mais aussi des promesses qu'apportent les outils les plus pointus.

« La grippe reste notre pire cauchemar », confie Arnaud Fontanet, responsable de l'unité épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur, coorganisateur de ce colloque. Quand un nouveau mutant du virus grippal arrive, il infecte un tiers de l'humanité. Sa transmissibilité, par éternement, est phénoménale. Les malades sont contagieux avant même l'apparition des premiers symptômes : les isoler ne sert à rien. Le virus, avec un temps de génération de trois jours, se propage comme une traînée de poudre. « Rien ne peut l'arrêter. Tout dépendra du taux de mortalité du virus mutant. » Seule piste : la perspective d'un vaccin « pan-grippal », adapté à toutes les souches de virus grippal. « Une équation jamais résolue », pourtant, malgré des décennies de recherche.

Le mystère de la grippe espagnole

Concernant le virus de la grippe espagnole, Lone Simonsen, de l'université de Roskilde (Danemark), a estimé qu'il a tué, en 1918-1919, 1 % à 2 % des personnes infectées, soit 50 millions de personnes à travers le monde. Mais pourquoi a-t-il décimé des sujets jeunes (de 20 à 40 ans) ? Pourquoi a-t-il épargné les personnes âgées ? Le mystère reste entier. Quant à la pandémie grippale de 2009, sa « sévérité » a été « 100 fois surestimée ».

Les chercheurs ont ensuite passé au crible de l'analyse biologique, écologique, anthropologique... une flopée de fléaux récents : Ebola, Zika, Lassa, syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)... La menace pourrait aussi surgir d'ennemis masqués, voire d'armes biologiques. En février 2018, l'OMS ajoutait ainsi la « maladie X » à sa liste des affections constituant un « danger mondial » potentiel. Il s'agit d'une « grave épidémie internationale [qui] pourrait être causée par un agent pathogène actuellement inconnu ». Le but : alerter la communauté internationale sur « toutes les formes de menaces, prévisibles et imprévisibles ».

Mais la menace est-elle prévisible ? Question polémique. Deux philosophies s'affrontent, incarnées par deux grandes figures. D'un côté, Peter Daszak, de l'EcoHealth Alliance (New York), une ONG américaine consacrée à la recherche sur la prévention des épidémies. Il affirme que la prédiction du risque est possible grâce à l'analyse des écosystèmes. Mission impossible, lui rétorque Edward Holmes, de l'université de Sydney (Australie). Pour lui, mieux vaut miser sur la surveillance des signaux émergents, suivie d'interventions rapides.

« Environ cinq nouvelles maladies infectieuses émergentes surviennent chaque année, dont trois sont des zoonoses [des maladies infectieuses qui se transmettent naturellement des vertébrés à l'homme], alerte Peter Daszak. Celles qui sont transmises par la faune sauvage, en particulier, connaissent un essor exponentiel, indépendamment de l'amélioration de la surveillance. »

Habile à jouer sur les peurs – et à récolter des fonds conséquents –, ce chercheur de renom s'attache à « épulcher » les écosystèmes pour y détecter les virus menaçants. Il analyse ainsi les séquences du génome des virus hébergés par des mammifères sauvages « réservoirs », la densité de la faune sauvage, la fréquence et le type de contacts entre les hommes et ces animaux...

Peter Daszak a été partenaire d'un projet, Predict-1, qui a permis d'analyser, de 2009 à 2014, 1 000 virus hébergés par la faune sauvage. Une goutte d'eau dans un océan : « Nous estimons à

1,67 million le nombre de virus inconnus qui infectent les mammifères et les oiseaux aquatiques. Parmi eux, 650 000 à 840 000 auraient un potentiel de transmission à l'homme. » Il milite pour un ambitieux projet : le Global Virome Project. Son objectif : dresser le catalogue du génome de tous ces virus. Un projet titanesque revu à la baisse, avec des besoins de financement réduits de 10 à 1,3 milliard de dollars.

« La virosphère est très vaste, très diverse, et elle évolue rapidement, avertit Edward Holmes. Sur une telle population de virus, il est impossible d'évaluer l'émergence d'une nouvelle épidémie. D'autant que les événements d'émergence restent rares. » Une course sans fin, estime-t-il.

#### Réactivité des services de santé

L'histoire des épidémies récentes semble lui donner raison. « Prenons Ebola, raconte Arnaud Fontanet. Quand l'épidémie a démarré en Afrique de l'Ouest (Guinée), fin 2013, le virus et les symptômes qu'il provoque étaient archiconnus. Mais il a fallu quatre mois pour que le diagnostic soit évoqué par un médecin de Médecins sans frontières, et que les échantillons soient envoyés au centre national de référence de l'Institut Pasteur qui a identifié le virus, à Lyon. » Ces quatre mois perdus ont été extrêmement préjudiciables. Pour autant, disposer d'un catalogue des virus hébergés par les chauves-souris – dont Ebola – n'aurait servi à rien.

« C'est la déficience des services de santé qui était en cause. » La leçon a porté ses fruits : en avril, quand a surgi une nouvelle épidémie d'Ebola en République démocratique du Congo, les services de santé ont été bien plus réactifs.

Autre exemple : le virus SRAS est apparu en Chine en 2003, à la suite d'un concours de circonstances si improbable qu'on n'aurait jamais pu l'anticiper. A cette époque, le niveau de vie des Chinois a augmenté. Des restaurateurs de Canton se sont mis à proposer des civettes, plat prisé des gourmets chinois, mais onéreux. Les élevages de civettes se sont multipliés. Ce petit mammifère, infecté, a transmis le virus aux personnels et clients des restaurants. Il a suffi que le virus, adapté au récepteur des cellules de la civette, subisse deux mutations pour s'adapter au récepteur de l'homme, très proche de celui de la civette. Ensuite, un médecin chinois infecté par ses patients a voyagé à Hongkong : il a semé la panique, en diffusant cette épidémie de pneumonie atypique.

Une certitude : les modifications environnementales sont à haut risque. « Les moteurs de l'émergence d'une nouvelle maladie infectieuse sont des changements affectant la démographie des populations humaines ou animales, l'exploitation agricole ou l'aménagement d'un territoire (exploitation minière...), les comportements humains (conduites sexuelles, migrations, déplacements...) ou ceux des pathogènes, les changements technologiques ou climatiques... », a listé Edward Holmes. L'incroyable épopée de la pandémie du sida en a fourni une éclatante confirmation : Martine Peeters, de l'IRD à Montpellier, a retracé l'histoire du passage du VIH du singe à l'homme, entre 1900 et 1920, puis de sa diffusion locale et enfin mondiale.

Il a fallu attendre plusieurs décennies, après le passage du VIH du singe à l'homme, pour que les premiers patients humains infectés soient identifiés, vers 1979-1981. « Pourrait-on faire mieux aujourd'hui si une infection analogue surgissait ? La réponse est probablement oui », estime Martine Peeters.

Quand une épidémie démarre, la détection des premiers patients est cruciale. « Les tout premiers patients sont des sujets à très haut risque, souvent exposés dans le cadre de leur profession. Leur analyse donne très rapidement des pistes pour aller chercher l'origine du mal », relève Arnaud Fontanet.

#### Analyse des vecteurs

L'analyse des moustiques vecteurs est aussi très informative. Les moustiques

*Ædes*, par exemple, sont les principaux vecteurs de la fièvre jaune, de la dengue, du Zika et du chikungunya. Scott Weaver, de l'université du Texas, a montré comment *Ædes aegypti* est devenu purement anthropophile : ce moustique ne se nourrit plus que de sang humain. Il s'est parfaitement adapté aux grandes villes des zones tropicales, où il diffuse ces maladies : les eaux

stagnant dans les pneus, les coupelles... lui offrent autant de gîtes larvaires. « Les virus de la dengue et du chikungunya circulent désormais de façon autonome entre l'homme et le moustique vecteur. Ils n'ont plus besoin d'être réintroduits par des animaux forestiers. » Autre exemple : quand le virus du chikungunya est arrivé à La Réunion, en 2005, il s'est adapté par mutation au moustique-tigre, présent sur place. Ce nouveau vecteur, efficace, a permis sa diffusion rapide.

Autre approche utile : Neil Ferguson, de l'Imperial College, à Londres (Royaume-Uni), s'attache à modéliser, en temps réel, l'effet des interventions possibles sur la dynamique d'une épidémie émergente. L'objectif : éclairer les décisions politiques. Quel sera l'impact, par exemple, d'une restriction des déplacements ? D'un vaccin administré aux personnes en contact avec un malade ? D'un isolement des malades à différents stades de l'infection ? D'une prophylaxie médicamenteuse ?

« On est de mieux en mieux équipés pour modéliser le risque d'émergence et identifier les zones à risque », estime Simon Cauchemez, de l'Institut Pasteur, coorganisateur du colloque. Mais ces analyses imposent une coordination très efficace entre les équipes de terrain, les organisations internationales, les chercheurs de tous pays. « Depuis Ebola, la collaboration internationale s'est améliorée », se réjouit-il.

D'autres disciplines sont mobilisées. L'anthropologie médicale permet de mieux prendre en compte le volet humain et culturel : comment, face à Ebola, adapter les rites funéraires aux coutumes d'Afrique de l'Ouest, tout en enrayant la contagiosité des défunts ? L'épidémiologie digitale, de son côté, évalue l'intérêt des réseaux sociaux dans la réponse aux épidémies.

On s'en voudrait, pour finir, de jouer les « affoleurs du peuple ». Pour autant, une initiative en ligne de Vital Strategies, « Resolve to Save Lives » (présidée par Tom Frieden, précédent directeur des CDC américains), vient d'analyser la « préparation à la prochaine épidémie » de nombreux pays: les Etats-Unis, les pays d'Afrique, l'Australie, certains pays d'Asie... mais très peu de pays d'Europe. Verdict: « Plus de la moitié des pays ne sont pas pleinement préparés. »