

# Actes du 3<sup>e</sup> séminaire Maladies Infectieuses Émergentes

Actualités et propositions

25 Mars 2014



# Sommaire

<b>1. Introduction</b>	p.3
<b>2. Actualités : présentations et débats</b>	p.3
2.1. Conférence de Stephen Morse : “Anticipating and Preventing Future Pandemics”	p.3
2.2. Rôle du secteur privé	p.4
2.3. Phénomènes infectieux émergents : Comment se préparer en situation de contrainte économique ?	p.5
2.3.1. Table-ronde : Modélisation et approche coût-efficacité de la grippe H1N1 aux infections à bactéries multi-résistantes émergentes.	
2.3.2. Collaborations internationales	p.5
2.4. Exercice pandémie 13	p.6
2.5. Biodiversité et maladies infectieuses	p.7
2.6. Conférence de Françoise Barré-Sinoussi : Quelles sont les leçons de 30 ans de mobilisation contre le VIH/SIDA en matière de lutte contre les maladies infectieuses (ré)-émergentes ?	p.9
<b>3. Synthèse et Propositions</b>	p.10
3.1. Préparation à la gestion de crise	p.10
3.2. Développement de la recherche	p.11
3.3. Propositions prioritaires	p.13

## 1.

### Introduction

Cette troisième Journée annuelle du Séminaire du Val-de-Grâce a réuni environ 160 personnes, chercheurs, cliniciens, décideurs, administratifs, responsables de services de continuité d'activité du secteur économique. Dans la suite des recommandations du HCSP de juillet 2011 et des deux Journées annuelles qui l'ont précédée (9 décembre 2011 et 7 décembre 2012), cette nouvelle rencontre permet d'assurer la permanence d'une activité d'expertise et de prospective sur les MIE. Elle est placée sous le haut patronage du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), du Service de Santé des Armées de l'École du Val-de-Grâce (EVDG), de l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP), de l'Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), de l'Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM), de la Chaire Santé de Sciences Po et de l'Institut Pasteur de Paris.

Introduit par Stephen Morse et conclu par Françoise Barré-Sinoussi, ce séminaire a rappelé l'importance d'une préparation tenant compte des contraintes économiques et intégrant la mobilisation internationale autour des MIE. Après la biologie de synthèse en 2012, la session spéciale de l'après-midi a été consacrée aux relations entre biodiversité et MIE.

## 2. Actualités : présentations et débats

### 2.1 Conférence de Stephen Morse : “Anticipating and Preventing Future Pandemics”

*Modérateur : Patrick Zylberman (EHESP)*

Le 9 novembre 2009, la campagne de vaccination contre la grippe H1N1 battait son plein. L'USAID, l'Agence américaine pour le développement, décidait au même moment de créer un nouveau programme baptisé PREDICT dont la fonction serait de détecter et prévenir les menaces microbiennes à l'échelle globale [pandémie grippale, grippe aviaire, SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) ou encore Ebola (Ebola qui sévit actuellement en Guinée-Conakry, au Libéria et en Sierra Leone)]. Professeur d'épidémiologie à la Mailman School of Public Health de l'Université Columbia, à New York, Stephen S. Morse prend alors pour cinq ans la tête de cette toute nouvelle unité d'alerte précoce.

« Nous sommes tous des ingénieurs de la circulation microbienne ». S. Morse a rappelé qu'une MIE se définit par trois caractéristiques : son incidence et/ou son extension géographique qui s'accroissent rapidement ; elle est souvent nouvelle ; elle a des causes anthropogéniques. D'origine animale dans plus de la moitié des cas, les MIE

sont favorisées par la globalisation des échanges, les voyages et les migrations ainsi que par des transformations écologiques relativement récentes au niveau mondial : climat, agriculture, alimentation, déforestation, changement dans les écosystèmes aquatiques ou terrestres, etc. Leur émergence, dont la source reste souvent incertaine, et leur évolution demeurent difficiles à prédire. Depuis vingt ans, les experts appellent de leurs vœux une surveillance globale pour identifier rapidement les premiers cas (MERS en 2012) et améliorer la réponse à partir des expériences passées (SRAS en 2003).

Des progrès sont à souligner en ce qui concerne la mise en place de réseaux de coopération et de surveillance<sup>1</sup> : depuis 1994, le programme ProMED ([www.promedmail.org](http://www.promedmail.org)) permet un suivi d'information actualisée en libre accès. L'OMS a renforcé la régulation internationale de ces systèmes de surveillance en 2005 grâce à la

<sup>1</sup> GPHIN, HealthMap, WHO GOARN, GLEWS, WHO Revised IHR(2005), FAO/OIE/WHO Tripartite collaborations, CDC: FETP, Global Disease Detection (GDD), DoD AFHSC/GEIS, DTRA.

révision du Règlement Sanitaire International (RSI). Cet instrument juridique a un effet incitatif vis-à-vis des États et permet de renforcer la sécurité sanitaire aux niveaux régional, national et mondial. Des projets de recherche ont été financés par divers programmes aux États-Unis (comme le projet PREDICT) et en Europe (comme le programme EDEN). De nouveaux outils, comme le Next-Generation Sequencing (NGS), peuvent enfin être mobilisés pour détecter de nouveaux micro-organismes.

Une meilleure connaissance des interactions entre les activités humaines et les conditions à haut risque d'exposition et de transmission d'un nouvel agent, notamment en contact avec la faune sauvage, permettrait de combattre à la source l'émergence des infections. Dès lors comprendre ne suffit pas, il faut aussi protéger, expliquer, et parfois intervenir en situation d'incertitude. En conclusion, S. Morse appelle au développement de la recherche pour favoriser la capacité de prédiction et de réaction politique.

## 2.2 Rôle du secteur privé

*Modérateur : François Bricaire (Université Pierre et Marie Curie)*

*Interventions de : Olivier Lafond et Hervé Arki (Club de Continuité d'Activité, CCA)*

Le CCA (Club de Continuité d'Activité), association créée en 2007, est un lieu d'échange d'expériences et de pratiques inter-entreprises (~100) dont l'objectif est de définir les mesures propres à assurer la continuité des activités. Le développement et l'évaluation de plans de continuité concerne aujourd'hui principalement les grandes entreprises. Au sein de groupes de travail thématiques, le CCA produit des documents sur les bonnes pratiques de la continuité d'activité et de la gestion de crise à destination de toutes les entreprises qui le souhaitent.

Les entreprises se dotent d'un responsable de la continuité qui met en place des outils et des méthodes pour améliorer la résilience de l'entreprise. Pour le risque pandémique, des mesures spécifiques sont à déployer : équipements de protection individuelle adaptés (masques, gels...), communication sur l'intranet, affichage des consignes sanitaires, mesures barrière, essuie-mains tissus, distributeurs de savon et/ou gels.

Les intervenants soulignent le besoin crucial d'informations valides, claires et suffisamment

diffusées, et un manque de relation institutionnelle de la part de l'État vers les entreprises.

Le bilan de la gestion de la crise H1N1 en 2009 est ainsi mitigé. Il met en évidence l'attente de dialogue avec les gestionnaires publiques de crise. Il apparaît nécessaire de développer le retour d'expérience et surtout de bénéficier d'interlocuteurs référents, à l'instar des anciennes collaborations structurantes avec la DILGA (Délégation Interministérielle à la Lutte contre la Grippe Aviaire). S'ils reconnaissent l'existence d'une veille sanitaire bien organisée, les intervenants déplorent néanmoins une « cacophonie » en matière d'information sur la gestion de crise de la part des pouvoirs publics. Particulièrement critiquable à leurs yeux, l'absence de réponse claire à leurs questions concrètes (droit de retrait, télétravail, réquisition, équipements de protection individuelle, vaccination, etc.). Une première critique concerne l'insuffisance des données qui, notamment au début de l'alerte, a pu obérer la faculté de décider des responsables, une seconde relève de l'absence regrettable de dialogue.

## 2.3 Phénomènes infectieux émergents : comment se préparer en situation de contraintes économiques ?

### 2.3.1 Table-ronde : Modélisation et approche coût-efficacité de la grippe H1N1 aux infections à bactéries multi-résistantes émergentes.

*Modérateurs : Bruno Coignard (InVS), Benoit Dervaux (Université de Lille)*

*Intervenants : Yazdan Yazdanpanah (CHU Bichat-Claude Bernard, Paris), Sylvain Godreuil (CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier), Isabelle Durand-Zaleski (CHU Henri Mondor, Créteil)*

Les analyses économiques dites « coût-efficacité » sont une réponse à l'optimisation des bénéfices de la santé sous contraintes financières. Elles ont pour but d'identifier la manière économiquement la plus efficace de réaliser un objectif préétabli, ici optimiser l'action médicale et la répartition des ressources. Lors de la pandémie de grippe H1N1, elles ont montré que le traitement de tous les patients atteints de syndrome grippal était relativement coût-efficace, par rapport au traitement ciblé des patients à risques ou hospitalisés. Plus récemment, elles ont été utilisées pour comparer plusieurs stratégies de lutte contre la transmission d'entérobactéries résistantes (productrices de bêta-lactamases à spectre étendu). Elles montrent que le lavage de mains demeure la stratégie la plus coût-efficace par rapport au « cohorting » et à la restriction d'utilisation d'antibiotiques.

Cette étude remet en valeur l'importance du lavage des mains et soulève la question des freins à ces pratiques. La systématisation de ce geste n'est pourtant pas simple, car il s'agit de changer les comportements humains, et ceci peut être extrêmement coûteux : il faut, en effet, réorganiser le système hospitalier, former le personnel, restructurer les locaux, éduquer les médecins

généralistes et les patients ; enfin, mieux prendre en compte les freins individuels à l'adoption de gestes préventifs. Les études sur les incitations financières des hôpitaux à la lutte contre les infections nosocomiales (IN), qu'elles soient négatives (non remboursement des IN « évitables ») ou positives, sont peu concluantes. Par ailleurs, la valeur ajoutée de la prévention peine à être objectivée et à convaincre les décideurs politiques ; il est difficile de quantifier le « bénéfice » d'une « crise » évitée, bénéfice qui ne se traduit pas obligatoirement en recettes pour l'hôpital, et notamment de le faire à long terme, d'où l'intérêt des modélisations. et des simulations de scénarios. L'étude européenne MOSAR a évalué à des centaines d'heures le coût de la formation, avec une grande variabilité. La recherche en SHS, avec des psycho-sociologues et en sciences cognitives sur les déterminants de la perception du risque et des comportements, mériterait ici d'être davantage mobilisée.

Il a été souligné également l'intérêt d'une approche coût-efficacité en matière de détection précoce des bactéries multi-résistantes, influente sur la morbidité et la mortalité ainsi que pour la réduction de la consommation d'antibiotiques.

### 2.3.2 Collaboration internationale

*Modérateur : Antoine Flahault (Université Paris Descartes et Université de Genève)*

*Intervenants : Sylvie Briand (OMS), Bernadette Murgue (IMMI/AVIESAN)*

Existant depuis la création de l'OMS, le RSI, dernièrement révisé en 2005 (entré en vigueur en 2007), est le cadre légal des échanges internationaux sur les MI(E). Il a été ratifié par les 194 États membres (EM) de l'OMS. Il a pour objectif de gérer tout « événement pouvant constituer une urgence de santé publique de portée internationale », que cet événement soit d'ordre

épidémique, nucléaire ou chimique, tout en s'efforçant de limiter l'impact sur le tourisme, les voyages et le commerce international. Dans le sillage de la grippe aviaire, certains pays émergents (Indonésie, etc.) ont soulevé la question du partage équitable des informations et des bénéfices tirés de la caractérisation de souches d'un nouvel agent infectieux en vue de publications scientifiques

comme du développement d'outils diagnostiques, de traitements et vaccins. Amorcée en 2007, cette négociation a finalement abouti, en 2011, à la signature par 110 pays du *Pandemic Influenza Preparedness Framework* (PIP). Instrument légal, le PIP stipule que les virus pathogènes sont fournis gratuitement aux producteurs de vaccins, charge à eux 1) de donner chaque année un stock de vaccins pour la préparation mondiale, et 2) en cas de pandémie, d'approvisionner ou de contribuer au transfert de technologies nécessaires pour que les pays en voie de développement aient accès aux vaccins. Indispensables à la sécurité sanitaire mondiale, ces échanges peuvent néanmoins être perturbés par des enjeux économiques, politiques, scientifiques ou de propriété intellectuelle (avec dépôt de brevet, discutés dans d'autres protocoles internationaux, dont celui de Nagoya qui concerne l'accès aux ressources génétiques et le partage juste et équitable des avantages découlant de leur utilisation). Ils n'en illustrent pas moins un

changement radical dans les modalités de coopération sur les MIE.

En France, les chercheurs sont en train d'organiser la recherche afin que les financements de projets n'interviennent pas à la fin d'une épidémie. Complémentaire des structures existantes, un réseau de recherche pluridisciplinaire « REACTING » (« Research and action targeting emerging infectious diseases ») a été mis en place en 2013. Davantage flexible et réactif, il entend renforcer les collaborations entre laboratoires et pays du Sud (création d'AVIESAN-Sud), préparer des outils de recherche (modélisation, protocoles « prototypes »), favoriser les liens entre recherche clinique et fondamentale, identifier les priorités de recherche et lever rapidement des sources de financements. L'alliance AVIESAN a été chargée par les ministères de la recherche et de la santé d'en assurer la coordination. Cette action doit s'inscrire dans les démarches en cours au niveau européen et international sur ce thème.

## 2.4 Exercice Pandémie 13

*Modérateur : Patrick Zylberman (EHESP)*

*Intervenants : Jean-Marc Philippe (DUS), Nicolas Favro (SGDSN), Fanny Brouant (SGDSN), Claude Wachtel (SGDSN)*

L'objectif de cette présentation est de décrire les enseignements tirés de l'exercice PANDÉMIE 13, au niveau du ministère de la santé, d'une part et de la gestion interministérielle de crise, d'autre part. L'exercice, animé en novembre 2013 par le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN), a testé le Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale » (outils et décisions) révisé en 2011. Ce plan décline des actions suivant quatre phases : freiner l'introduction du virus, freiner sa propagation sur le territoire, atténuer les effets de la vague épidémique et enfin revenir à la situation pré-pandémique.

Deux jours d'échange ont été organisés entre les différents échelons de coordination et de conduite de la crise au niveau gouvernemental : le premier ministre (niveau politico-stratégique : grands axes d'action), la cellule interministérielle de crise (CIC) et les centres de crise des ministères (CORUSS, COGIC, CMVOA, etc.). La cinétique de la crise et l'inachèvement de la déclinaison du plan dans les échelons territoriaux rendaient peu

pertinente l'association des experts métiers (sociétés savantes, etc.) et des échelons territoriaux (préfectures, ARS, élus, etc.) en qualité de joueurs ; ceux-ci ont donc été réunis au sein de deux panels pour réagir aux actions conduites par les ministères et la CIC. La première journée, qui portait sur la capacité des acteurs à adapter la stratégie sanitaire en fonction de l'évolution de la pandémie et de ses incertitudes, a suscité une forte mobilisation et un grand intérêt chez les participants. D'autres points méritent une attention renouvelée des pouvoirs publics : la divergence des avis d'experts (notamment sur les antiviraux, antibiotiques et le nombre d'injections du vaccin), la lisibilité des stratégies médicales, la difficulté d'accéder à l'information tant pour la population que pour les professionnels de santé, enfin la prise en compte des priorités de la population.

La deuxième journée, centrée sur le niveau interministériel, traitait de la capacité à anticiper les perturbations dans les services ; il s'agissait également de tester la communication gouvernementale. Sur les deux journées, face à un

scénario de pandémie beaucoup plus grave que celle de 2009, les mesures adoptées apparaissent empreintes de timidité (possible contrecoup des polémiques qui ont accompagné et suivi la pandémie grippale de 2009) ; elles semblent aussi parfois oublier les enseignements de l'expérience de 2009 (le retour d'expérience a été peu développé, les équipes en place ont changé depuis,

etc.). Trop unilatérale, la communication au cours de l'exercice n'a pas toujours su expliquer les décisions et elle aurait pu davantage prendre en compte les interrogations des professionnels. Vu les réserves du public face aux messages institutionnels, le rôle de ces interlocuteurs de terrain apparaît pourtant primordial.

## 2.5 Biodiversité et maladies infectieuses

*Modérateur : Jean-François Guégan (IRD) et Philippe Sansonetti (Institut Pasteur de Paris, membre de l'Institut)*

*Intervenants : Gilles Boeuf (Collège de France, chaire « Développement durable, énergie, environnement et sociétés »), Philippe Sansonetti (IPP), Benjamin Roche (IRD), Christian Lannou (INRA), Michel Gauthier-Clerc (Directeur scientifique du zoo de Nyon, Suisse)*

Cette session a discuté des liens prégnants entre biodiversité, définie comme « la fraction vivante de la Nature » et les MIE. L'étude de la biodiversité à différents niveaux d'organisation du vivant (celui d'un organe comme l'intestin humain abritant de très nombreux microorganismes à celui d'un écosystème naturel et ses communautés végétales et animales, en passant par les systèmes d'exploitation agricole), a mis en évidence son rôle majeur dans l'organisation, la stabilité et la dynamique des systèmes biologiques en général. Un des nombreux services rendus par la biodiversité concerne son rôle régulateur dans la transmission infectieuse de nombreuses MIE.

La biodiversité actuelle s'est bâtie sur ce que l'on nomme aujourd'hui la géodiversité, vieille de 4,6 milliards d'années. Des études en biologie moléculaire ont montré que les microorganismes, bactéries, virus, parasites, microalgues, représentent des formes de vie qui ont précédé et succéderont sans doute à l'espèce humaine sur notre planète. Nous connaissons un nombre très fragmentaire des différents organismes vivants aujourd'hui sur Terre ; 5 à 6000 espèces au km-carré coexistent dans les récifs coralliens, par exemple. L'énorme majorité des microorganismes sont neutres ou bénéfiques pour l'homme, mais certains, une infime proportion en réalité, peuvent avoir des effets nocifs. Ces derniers peuvent héberger des

facteurs intrinsèques de pathogénicité ou devenir pathogènes par circonstance, par exposition ou en raison de déséquilibres écosystémiques. Les transformations récentes des modes de vie humains ont engendré une perte de diversité biologique, et ce à différents niveaux organisationnels, laquelle peut favoriser la survenue de MIE, mais aussi participer au développement de nouvelles maladies (maladies auto-immunes, asthme, atopie, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, obésité, diabète...).

De nombreux travaux de recherche soulignent l'importance de travailler sur les interfaces entre l'humain (ce constat peut aussi être fait pour l'animal et la plante !) et le monde microbien. Le corps humain, lui-même constitué d'assemblage de plusieurs microbiotes, peut exercer un effet « barrière » à l'invasion par des microorganismes pathogènes extérieurs, ainsi qu'un effet de stimulation du système immunitaire, héritage de leur coévolution. Les agents mutualistes, symbiotes et pathobiotes vivent, en général, en équilibre avec leurs hôtes. De leur déséquilibre, source de perte de diversité, naissent certaines maladies qui aujourd'hui augmentent en incidence dans la population. La diminution de la diversité du microbiome intestinal peut être liée à des facteurs environnementaux, aux nouvelles pratiques alimentaires, à l'hygiène, aux antibiotiques, à la médecine périnatale, etc. Ces effets apparaissent pour certains précocement dans la

vie : parmi des nouveaux-nés exposés aux antibiotiques durant les 6 premiers mois de vie, 22% sont à risque de développer une obésité à l'âge adulte. De nouvelles pratiques médicales qui visent à augmenter la diversité biologique (transplantation fécale par exemple) montrent aujourd'hui des effets positifs intéressants.

Les recherches actuelles se penchent également sur les liens complexes entre la diversité biologique dans le monde animal et la transmission d'agents infectieux, et leurs conséquences en termes de santé publique. Elles invitent à repenser, et ce de manière plus intégrative et systémique, les modes de transmission d'infections pathogènes d'origine animale et affectant l'humain (60 à 70 % des infections). Loin de considérer uniquement l'interaction entre une espèce de vecteur principal, une espèce de réservoir hôte et la population humaine, les chercheurs questionnent la transmission d'agents pathogènes entre différentes espèces hôtes et non-hôtes par une approche écologique. Des études américaines sur la maladie de Lyme et la fièvre du Nil Occidental ont ainsi mis en évidence ce que l'on nomme un « effet de dilution » : une forte diversité locale en espèces animales, notamment parce qu'elle concentre des individus d'espèces peu ou pas compétentes à transmettre une infection, tend à freiner la circulation générale de l'agent pathogène et en conséquence diminue le risque d'infection chez l'homme. Le déclin de la biodiversité que nous observons aujourd'hui peut ainsi conduire à une augmentation de circulation d'agents pathogènes et favoriser la survenue de MIE. L'effet de dilution ouvre des opportunités en santé publique (dans les forêts non fragmentées, on observe un taux de transmission moindre de la maladie de Lyme, c'est également vrai pour le virus Ebola) et en zoonose (ajout d'une espèce animale pour divertir les piqûres d'insectes et ainsi générer un effet de dilution, mais le risque d'introduire de nouveaux agents pathogènes avec l'introduction d'une espèce doit aussi être évalué).

Un même effet de dilution d'une circulation générale d'agents pathogènes se retrouve à l'échelle de l'atelier de production agricole. Historiquement, l'évolution du système agricole s'est accompagnée d'une baisse de la diversité génétique que ce soit pour les plantes ou pour les animaux. La présence d'un seul génotype de graminée, par exemple, sur les parcelles cultivées a favorisé la diffusion d'agents pathogènes, et, en retour, un usage massif de pesticides. Le mélange de variétés, dit mélange poly-variétal, notamment de blé, crée un effet de dilution en exposant des variétés de plants résistants ou moins permissifs, et permet aussi de réduire la dépendance aux pesticides. À l'échelle du paysage, une meilleure organisation des parcelles agricoles de différentes variétés et espèces végétales, en réintroduisant des barrières naturelles que constituent les talus et les friches, permet une gestion durable de la ressource génétique des espèces d'intérêt agronomique tout en réduisant le risque infectieux et au-delà l'utilisation des pesticides.

Au final, la préservation des espèces animales - le même constat peut être fait pour les espèces végétales - est essentielle, notamment parce que certaines peuvent constituer, entre autres, des « pièges » pour les agents pathogènes. Au même titre, les espèces prédatrices ou charognardes assurent une fonction importante dans les écosystèmes en éliminant les proies souvent porteuses de maladies infectieuses ou les cadavres aussi porteurs de germes pathogènes. Les destructions massives d'animaux d'élevage (canards, poulets, porcs...) ou sauvages (cas des cigognes à bec croisé en Thaïlande) lors de récentes crises sanitaires (pensons à l'ESB ou à la grippe aviaire), l'homogénéisation des pratiques d'élevage et des habitats « naturels » demeurent problématiques tant d'un point de vue éthique que fonctionnel. Par exemple, dans le cas de la grippe aviaire venue d'Asie orientale, alors que l'on a voulu massacrer des

milliers d'oiseaux migrateurs, il a pu être démontré que le problème venait d'un trafic de poussins de 1 jour le long du transsibérien ! L'existence de micro-organismes bénéfiques, inhérente à toute vie humaine mais aussi animale ou végétale car ils sont pour la

plupart d'entre eux originellement commensaux ou symbiotes de leurs hôtes, nécessite aujourd'hui de changer notre vision en passant du paradigme « lutter contre » à celui plus louable mais aussi plus proche de la réalité naturelle « vivre avec ».

## **2.6 Conférence de Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine en 2008, Institut Pasteur : Quelles sont les leçons de 30 ans de mobilisation contre le VIH/Sida en matière de lutte contre les maladies infectieuses (ré-) émergentes ?**

Avec près de 25 millions de morts, le VIH-Sida est considéré comme la maladie infectieuse la plus dévastatrice du 20<sup>e</sup> siècle. Dès l'apparition des premiers cas en France, l'équipe de l'Institut Pasteur a été sollicitée par un groupe de cliniciens afin d'étudier le rôle possible d'un rétrovirus. C'est à partir des observations cliniques que le premier échantillon fut sélectionné et le virus identifié en 1983. Cette étape a amorcé la poursuite d'une étroite collaboration entre les représentants de patients (Aides, Act Up, etc.), le milieu hospitalier, la recherche publique et le secteur privé.

Le développement d'une recherche translationnelle, avec la constitution de réseaux et programmes de recherches, et la collaboration avec les industriels a rendu possible, dès 1985, la mise sur le marché de tests sérologiques (Sanofi-Pasteur), puis le développement d'antirétroviraux dont le premier d'entre eux la zidovudine (AZT), dès 1986 et par la suite bien d'autres avancées au bénéfice des patients. A partir de 1996, l'arrivée des multithérapies hautement efficaces a constitué une véritable révolution pour la prise en charge des patients en réduisant de 85% la mortalité et le risque d'échec lié à la résistance du virus. S'il est pris correctement ce traitement permet de bloquer la réplication du VIH, de restaurer en partie l'immunité et d'empêcher la survenue du sida. Les personnes séropositives sous traitement ont aujourd'hui une espérance de vie quasi identique à celle de la population générale.

Par ailleurs, parce qu'elles sont étroitement imbriquées, la lutte contre le VIH s'est également accompagnée d'une lutte contre toutes les formes de discriminations et d'une lutte pour l'égalité dans

l'accès aux soins. Ainsi la pression des activistes a été déterminante pour favoriser la production de génériques et faire baisser significativement les coûts des antirétroviraux. Des efforts internationaux inédits jusqu'ici dans la santé ont été accomplis pour permettre l'accès universel à la prévention et au traitement. Toutefois, seuls 13 des 28 millions de personnes infectées par le VIH et nécessitant un traitement y ont accès, et de façon inégale selon les pays : la mobilisation locale demeure souvent nécessaire pour convaincre les décideurs. L'accès au traitement pour tous demeure donc une priorité d'autant plus importante qu'on sait aujourd'hui que le traitement est aussi un outil de prévention. En effet, les résultats de l'essai HPTN052 publiés en 2011 ont permis de montrer qu'un traitement précoce pouvait réduire de 96% la transmission du VIH chez des partenaires sérodifférents. Il est donc indispensable de dépister et traiter le plus tôt possible un maximum de personnes afin d'espérer une forte diminution de l'incidence et la prévalence du VIH. Malheureusement à l'heure actuelle on estime que seulement 50% des personnes séropositives dans le monde ont connaissance de leur statut sérologique. Aujourd'hui il existe de nombreux outils de prévention pour lutter contre le VIH qui peuvent être combinés et doivent être mis à la disposition des populations en fonction de leurs besoins (préservatifs, réduction des risques, traitements, microbicides etc). De nombreux défis sociaux, culturels, comportementaux ou biomédicaux jalonnent la route d'un monde sans sida. La volonté politique et la lutte contre les discriminations demeurent parmi les toutes premières priorités. Il est nécessaire également de poursuivre les efforts de recherche

notamment en matière vaccinale mais aussi pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à permettre un contrôle permanent de l'infection à l'arrêt du traitement (rémission) et/ou à réduire/contrôler l'inflammation chronique sous traitement cause de comorbidités à long terme.

La lutte contre le VIH est à l'origine du concept de santé mondiale et a généré une réponse internationale d'une ampleur sans précédent en matière de santé avec notamment la création de grandes initiatives mondiales de solidarité telles que le Fonds Mondial, le PEFAR ou UNITAID. C'est un exemple singulier de ce que doit être la réponse à une pathologie émergente : globale, intégrée et coordonnée.

### 3. Synthèse et propositions

Ce troisième séminaire est la manifestation d'un intérêt renouvelé pour les MIE, leur meilleure connaissance, prédiction et gestion. Au niveau national, les administrations, centres de recherche, associations et entreprises mobilisent des ressources (humaines, technologiques, économiques, etc.) pour mieux appréhender, connaître, surveiller et réagir face aux émergences. Il s'agit alors d'accompagner et d'intensifier un mouvement international, initié depuis une vingtaine d'années par les groupes d'experts.

#### 3.1 Préparation à la gestion de crise

Les interventions des membres d'entreprises privées et le retour d'expérience de l'Exercice Pandémie 13 permettent de suggérer les recommandations suivantes.

L'une des priorités serait d'instaurer une concertation permanente sur les MIE. Tous les acteurs qui interviennent dans la gestion de crise (responsables de gestion de crise dans les entreprises, professionnels de santé, etc.) déplorent l'absence d'interlocuteur(s) référent(s) au niveau de l'administration centrale. Il semble nécessaire de créer une Délégation Interministérielle à la

Cet exemple peut et doit servir pour lutter contre les nouvelles MIE, dont nous sommes les témoins aujourd'hui, notamment Ebola. Il doit également servir pour construire des ponts dans la recherche sur d'autres pathologies chroniques comme les cancers, les maladies cardiovasculaires ou liées à l'âge qui comme le VIH relèvent toutes d'altération de l'immunité et de processus inflammatoires.

La lutte contre le VIH a pu être efficace parce qu'elle s'est construite dans un esprit de solidarité et c'est ce même esprit qui doit prévaloir dans la lutte contre toutes les pathologies infectieuses émergentes.

Cette Journée a mis en lumière l'amplitude des enjeux propres aux MIE, depuis le niveau des entreprises jusqu'à celui des relations diplomatiques entre les États, notamment dans leurs liens avec les pays partenaires du Sud. Dans la continuité des précédentes rencontres, chercheurs et acteurs institutionnels soulignent les limites des connaissances et compétences face aux situations d'émergence. Les outils et recommandations doivent être suffisamment flexibles pour s'adapter aux évolutions des MIE.

Lutte contre les Maladies Infectieuses Émergentes (DILMIE), à l'instar de l'ancienne Délégation Interministérielle à la Lutte contre la Grippe Aviaire (DILGA) créée par le directeur général de la Santé, le Pr Didier Houssin, en 2006 et supprimée en 2010. Cette délégation réunirait des personnels des ministères concernés (Santé, Intérieur, etc.) pour une activité de pilotage continue.

En ce qui concerne les outils de gestion et la communication gouvernementale, les recommandations sont de deux ordres : (1)

favoriser la participation de tous les acteurs à l'organisation de gestion de crise et (2) élaborer des outils suffisamment flexibles pour suivre l'évolution des MIE. Concernant le premier volet, les intervenants soulignent que les politiques de gestion de crise prennent encore trop faiblement en compte les attentes des professionnels de terrain et des publics-cibles. Ces acteurs doivent donc être associés au travail de définition et de mise en place de ces outils afin qu'ils soient les mieux adaptés à la réalité du terrain. La mise en place de dispositifs délibératifs, notamment de type « participatif », ouverts aux citoyens ou à leurs représentants, permettrait en outre de les associer davantage aux décisions des pouvoirs publiques. À propos du

deuxième volet, les experts et acteurs institutionnels encouragent le maintien de dispositifs de gestion de crise suffisamment souples dans les organisations. Étant donné les incertitudes en matière de MIE, des instruments du type « boîte à outils » permettraient d'accompagner plus étroitement les évolutions des MIE. Enfin, les expériences passées (H1N1, grippe aviaire, etc.) peinent à être mobilisées dans la prise de décision actuelle en matière de MIE. Le retour d'expérience doit donc être formalisé et systématisé. Ces recommandations impliquent donc de former et entraîner une filière de gestionnaires de crise ayant une vision intégrative et comparative de leur mission.

### 3.2 Développement de la recherche

Les MIE font l'objet de recherches pluridisciplinaires, de l'entomologie à la recherche clinique, épidémiologique et biologique en passant par les sciences sociales et de l'économie. Ce nouveau cadre, tant dans sa formulation théorique que dans ses dimensions plus appliquées, doit être soutenu pour favoriser une meilleure compréhension et gestion des MIE.

Aviesan a été missionné par les ministères de la recherche et de la santé pour organiser la recherche française sur les émergences infectieuses, à travers le réseau REACTING. Il s'appuie sur un potentiel national multi-organismes de centres de recherche et de plateformes existant au Nord et au Sud et projeté vers les foyers d'émergence.

La session consacrée aux recherches dites « coût-efficacité » a montré que des gestes simples (comme le lavage des mains) peuvent constituer une prévention efficace contre la transmission d'agents infectieux. Il reste que les réponses en matière de politiques publiques ne vont pas de soi. Favoriser des gestes jugés simples ne repose pas uniquement sur l'« éducation » des patients et des médecins, mais nécessite de réfléchir aux facteurs organisationnels, politiques ou encore économiques qui favorisent ou au contraire freinent l'adoption de ces pratiques. Les recherches en sciences cognitives et en sciences humaines et sociales (sciences politiques, sociologie, économie,

etc.) doivent ainsi être valorisées, sans oublier qu'elles peuvent avoir en outre des applications dans d'autres domaines, comme la lutte antivectorielle.

Enfin, la compréhension des réalités locales et des attentes des patients est indispensable pour faire face aux pandémies infectieuses. Le cas du VIH, et, plus récemment, celui de la borréliose de Lyme, sont à ce titre exemplaires. La recherche de terrain doit donc occuper une place importante dans les programmes de recherche.

Pour rendre possible ces travaux, il est primordial de financer à la fois une recherche de fond, de type ANR-MIE, mais aussi des projets de recherche ad hoc en cas d'émergence.

Les MIE étant des phénomènes mondialisés, l'organisation de la recherche devrait l'être également et établir des collaborations avec les réseaux et équipes européens et internationaux. Des partenariats ou des regroupements avec des institutions du Sud aujourd'hui à l'œuvre (Aviesan Sud) devront être soutenus. Des réseaux de collaboration de recherche et de surveillance à l'échelle mondiale, condition sine qua non de réponses efficaces, se mettent en place sous l'impulsion de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'heureuse mise en place du PIP en 2011 montre qu'il est possible de favoriser le partage

d'information à l'échelle mondiale. Ce dispositif mériterait d'être élargi à l'ensemble des maladies infectieuses. Afin d'être le plus efficace possible, il y aurait lieu toutefois de faire naître tout un courant d'échanges autour d'enjeux économiques, politiques ou de propriété intellectuelle (brevet), enjeux dont la gestion, actuellement, renforcerait plutôt les inégalités entre Nord et Sud.

La session consacrée à la biodiversité a fait état d'une évolution significative des recherches au cours de ces dernières années, tant au niveau des sujets que des collaborations. Les questions tournant autour des modes de transmission de pathogènes entre espèces hôtes et non-hôtes ouvrent d'importants chantiers pour la recherche, pour peu que l'on veuille adopter une vision plus systémique. Les développements récents en biologie moléculaire favorisent l'identification de nouvelles formes microbiennes, dont certaines pourraient se révéler pathogènes un jour. Ces recherches cependant demandent une plus grande intégration des connaissances : le micro-organisme doit être considéré dans son ensemble (microbiome/microbiote). Basé en Guyane française, le Laboratoire d'Excellence CEBA (Centre d'étude de la biodiversité amazonienne) fédère ainsi tout un réseau d'équipes françaises autour de la biodiversité en Amazonie qui travaillent sur plusieurs programmes visant à

mieux comprendre la circulation d'agents pathogènes au sein de leurs systèmes. Ces exemples ainsi que de nombreux autres illustrent bien l'importance qu'il y a à adopter une approche écologique et intégrative des systèmes infectieux.

La complexité des systèmes biologiques, hiérarchisés en niveaux d'organisation, du gène à l'écosystème mondial, exige aujourd'hui de mieux intégrer les connaissances disciplinaires (biologie moléculaire, immunologie, biologie cellulaire, physiologie, pathologie, dynamique de transmission, biologie de la complexité, etc.) afin de comprendre le processus d'émergence qui, par définition, intervient à différentes échelles spatiales et temporelles.

Soutenir la biologie de la conservation apparaît également nécessaire, non seulement pour explorer la diversité biologique et y trouver de nouvelles molécules ou principes actifs, mais également pour comprendre les situations de déséquilibres écologiques induisant des émergences, comprendre afin d'anticiper ou afin d'imaginer de nouveaux équilibres. Enfin, la création d'Observatoires (Long-Term Ecological Surveys) favoriserait le suivi des dynamiques spatiales et temporelles des écosystèmes (l'humain y compris) en vue d'anticiper et de prévenir le risque infectieux.

## Propositions prioritaires

Elles peuvent se décliner de la façon suivante :

1. Renforcer les liens entre l'État et le secteur privé en matière de gestion de crise : nommer un interlocuteur au sein du ministère de la Santé (DILMIE) en mesure d'échanger et de se concerter avec les responsables de la cellule « gestion de crise » des organismes concernés,
2. Former et entraîner une filière de gestionnaires de crise,
3. Formaliser et systématiser le retour d'expérience, qui devrait être périodiquement enrichi et soutenu,
4. En raison des incertitudes liées aux MIE, maintenir des dispositifs de gestion de crise souples, de type « boîte à outils », dans les organisations,
5. Intégrer l'ensemble des acteurs (pouvoirs publics, secteur privé, professionnels du soin, professionnels de terrain) dans la définition et la mise en place d'outils de gestion et de communication de crise,
6. Développer des approches afin de pénétrer plus avant la complexité du vivant organisé en systèmes hiérarchiques du gène à l'écosystème global,
7. Prendre mieux en compte les relations entre biodiversité et maladies infectieuses, et ce à différents niveaux d'organisation, et notamment dans ses aspects fonctionnels et de services rendus,
8. Soutenir la biologie de la conservation apparaît également nécessaire pour explorer la diversité biologique (recherche de nouvelles molécules comme des antibiotiques, des peptides, des répulsifs...),
9. Création d'observatoires permettant de suivre l'évolution des systèmes, leurs dynamiques et les ruptures d'équilibre éventuelles dont une des expressions est le phénomène d'émergence infectieux,
10. Mettre en place des financements pérennes pour la préparation de la recherche ainsi que des dispositifs *ad hoc* de subvention en cas d'émergence,
11. Encourager les recherches en sciences sociales et de gestion des systèmes de santé. Il s'agit de recherches appliquées (acceptabilité des mesures de santé publique) ou fondamentales (histoire et sociologie des institutions internationales, géopolitique, économie, anthropologie des crises sanitaires, etc...),
12. Favoriser le partage d'informations au niveau international, notamment avec les partenaires/collaborateurs du Sud où naissent le plus souvent les épidémies de MIE.

## Séminaire annuel organisé dans le cadre d'un multi - partenariat des institutions suivantes :

Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP),  
Service de Santé des Armées (SSA) – École du Val-de-Grâce (EVDG),  
École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP),  
Université-Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité,  
Institut de Recherche pour le Développement (IRD),  
Société de Pathologie infectieuse (SPILF - membre de la Fédération Française d'Infectiologie),  
Institut de Veille Sanitaire (InVS),  
La Chair Santé de Sciences Po,  
Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM)  
Institut Pasteur de Paris (IPP).

### **Intervenants**

*Hervé Arki – (Club de Continuité d'Activité)*  
*Françoise Barré-Sinoussi – (Institut de Pasteur)*  
*Henri Bergeron – (Chair Santé – Sciences Po)*  
*Gilles Bœuf – (Muséum National d'Histoire Naturelle)*  
*Sylvie Briand – (Organisation Mondiale de la Santé)*  
*Fanny Brouand – (Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale)*  
*Bruno Coignard – (Institut Nationale de Veille Sanitaire)*  
*Xavier Deparis – (Service de Santé des Armées)*  
*Benoit Dervaux – (Université de Lille)*  
*Isabelle Durand-Zaleski – (Hôpital Henri Mondor)*  
*Nicolas Favro – (Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale)*  
*Antoine Flahaut – (École des Hautes Études en Santé Publique)*  
*Michel Gauthier-Clerc – (Zoo de Nyon)*  
*Sylvain Godreuil – (CHU Montpellier)*  
*Olivier Lafond – (Club de Continuité d'Activité)*  
*Christian Lannou – (Institut National de Recherche Agronomique)*  
*Jean-Claude Manuguerra – (Institut Pasteur)*  
*France Mentré – (Université Paris Diderot)*  
*Stephen Morse – (Columbia University)*  
*Bernadette Murgue – (IMMI)*  
*Jean-Marc Philippe – (Département des Urgences Sanitaires)*  
*François Pons – (École du Val de Grâce)*  
*Benjamin Roche – (Institut de Recherche pour le Développement)*  
*Philippe Sansonetti – (Institut Pasteur)*  
*Claude Wachtel – (Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale)*  
*Yazdan Yazdanpanah (CHU Bichat – Claude Bernard)*

**Comité de pilotage** : Henri Bergeron (Sciences Po Paris), François Bricaire (SPILF), Didier Che (InVS), Geneviève Chêne (ISP), Jean-François Delfraissy (IMMI), Jean-François Guegan (IRD), Catherine Leport (Université Paris Diderot), Jean-Claude Manuguerra (Institut Pasteur), Jean-Baptiste Meynard (SSA – EVDG), Patrick Zylberman (EHESP)

Contacts : [catherine.leport@univ-paris-diderot.fr](mailto:catherine.leport@univ-paris-diderot.fr)  
[jean-francois.quegan@ird.fr](mailto:jean-francois.quegan@ird.fr)  
[patrick.zylberman@ehesp.fr](mailto:patrick.zylberman@ehesp.fr)

Accès sur le site <http://www.malinfemerg.org/actes.html>