

## COMMUNICATION

### **Diagnostic et traitement des viroses émergentes : comment aller de l'avant ?**

MOTS-CLÉS : VIRUS EMERGENTS. DIAGNOSTIC. ANTIVIRAUX, VACCINS

### *Diagnosis and treatment of emerging viral diseases : how can we do better ?*

KEY-WORDS: EMERGING VIRUSES. DIAGNOSIS. ANTIVIRALS. VACCINES

Xavier de LAMBALLERIE \*

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

## RÉSUMÉ

*Les épisodes d'émergence virale se succèdent à un rythme rapide. La communauté scientifique et médicale répond au coup par coup à ces urgences sanitaires mais peine à offrir une réponse stratégique globale à moyen et long terme. En matière de diagnostic, la priorité devrait aller à l'anticipation de la prise en charge des pathologies ré-émergentes, au développement des capacités de diagnostic par les techniques moléculaires en temps réel, et à la préservation des expertises et des ressources biologiques de référence. Cet effort devrait également englober des études séro-épidémiologiques donnant accès à une meilleure cartographie de la circulation des pathogènes potentiellement ré-émergents. En matière de traitement (à l'exception des vaccins qui sont abordés dans une autre présentation), les avancées attendues sont la mise en place par anticipation de trames de protocoles thérapeutiques utilisables au cours des épisodes d'émergence et celle d'une stratégie ambitieuse et volontariste de développement de molécules antivirales couvrant progressivement le spectre taxinomique des groupes évolutifs viraux infectant les vertébrés.*

---

\* Faculté de Médecine de Marseille, 27 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille.

*Tirés à part* : Professeur Xavier de LAMBALLERIE, Faculté de Médecine de Marseille, 27 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille.

Article reçu le 1<sup>er</sup> novembre 2016, accepté le 5 décembre 2016

## SUMMARY

*Virus emergence episodes follow one another at a steady pace. The medical and scientific community responds to needs as and when they arise but finds difficult to propose a global strategy in the medium and long term. Regarding diagnosis, priority should be given to anticipating the management of re-emerging pathogens, to developing capacities of real-time molecular diagnosis, and to preserving reference expertise and reference biological materials. This effort should also include sero-epidemiological studies aiming at obtaining a more accurate mapping of the circulation of potentially re-emerging pathogens. Regarding therapeutics (with the exception of vaccines which are addressed in another presentation), the expected improvements are the advance implementation of ready-to-use protocol frames for clinical trials and that of an ambitious strategy aiming at gradually covering the taxonomic spectrum of evolutionary virus groups infecting vertebrates.*

## INTRODUCTION

L'émergence des pathologies virales humaines fait référence à des situations assez différentes :

- (i) l'émergence réelle d'un nouveau pathogène n'ayant jamais été impliqué auparavant en pathologie humaine (un exemple emblématique est fourni par le virus du SARS) [1] ;
- (ii) l'émergence dans une population donnée d'un pathogène déjà impliqué en pathologie humaine dans un contexte épidémiologique différent (on parle ici plus proprement de pathologie « ré-émergente » et l'arrivée des virus Chikungunya [2] ou Zika [3] dans le Nouveau Monde constituent des exemples récents ayant provoqué des épidémies massives) ;
- (iii) la découverte d'un nouveau pathogène qui en réalité a déjà circulé chez l'homme mais n'avait jamais été identifié ; dans ce dernier cas la notion d'émergence est abusive (un bon exemple est fourni par la découverte récente du Métagroupevirus humain, qui est en réalité un pathogène humain ancien) [4].

Ces concepts sont retrouvés à l'identique en pathologie vétérinaire, et même pour les virus des plantes. Les virus émergents humains et animaux sont fréquemment associés à une diffusion épidémique contre laquelle les autorités publiques et sanitaires sont désemparées en raison de l'ignorance complète (pour les virus émergents) ou de la méconnaissance (pour les virus ré-émergents) des cycles biologiques et environnementaux, de l'histoire naturelle et des formes cliniques de la maladie, des outils diagnostiques et thérapeutiques. De plus la propagation rapide dans la population est facilitée par l'absence d'immunité naturelle ou vaccinale et de thérapeutiques curatives spécifiques.

Les dernières décennies nous ont apporté des concepts simples et robustes concernant les mécanismes d'émergence :

- (i) Les virus émergents en pathologie humaine sont le plus souvent des virus d'origine animale qui infectent l'homme de manière accidentelle (on parle de « franchissement de la barrière d'espèce ») [5]. Dans certains cas, ces virus peuvent s'adapter à l'homme et celui-ci peut devenir leur hôte principal, soumis à de vastes épidémies (c'est le cas par exemple du virus de la dengue). Dans d'autres cas, le virus demeure préférentiellement adapté à son hôte d'origine, mais peut néanmoins être responsable d'épidémies humaines si les contacts avec le réservoir sont intenses (c'est le cas par exemple du virus West Nile dans le Nouveau Monde) [6] ou si l'Homme peut constituer un réservoir épidémiologique transitoire (c'est le cas par exemple du virus de la fièvre jaune en Afrique) [7].
- (ii) Les modes de contamination et de propagation des virus émergents sont divers (voie sexuelle, sanguine, entérique, respiratoire...) mais les exemples cités ci-dessus rendent compte de la place particulières des virus transmis par les arthropodes (moustiques, tiques, phlébotomes...) ou « arbovirus » [8].
- (iii) Les virus émergents sont fréquemment des virus à génome ARN. Ce trait est généralement rapproché du fait que les polymérase virales synthétisant les génomes ARN commettent de nombreuses erreurs de copie, permettant l'émergence spontanée de variants phénotypiques ayant des propriétés biologique nouvelles qui peuvent être sélectionnés et autoriser l'adaptation à de nouveaux hôtes et de manière générale à un nouveau cycle de transmission [9].
- (iv) Les virus émergents sont fréquemment détectés à l'origine dans des pays du Sud. Une explication possible est l'extraordinaire biodiversité existant dans les zones tropicales et inter-tropicales qui favorise les contacts incidents entre l'homme et une variété de virus animaux. On peut aussi supposer que des populations économiquement défavorisées sont particulièrement à risque car elles sont exposées aux piqûres d'arthropodes et au contact avec des nuisibles, consomment une eau et des produits alimentaires potentiellement contaminés et pour des raisons impérieuses peuvent être amenées à évoluer en milieu selvatique.
- (v) L'activité humaine et l'extension des populations sont les premiers moteurs de l'émergence [10]. Elles sont la cause du contact originel avec les pathogènes selvatiques en modifiant les écosystèmes (déforestation, nouvelles pratiques agricoles, déforestation) et en créant des lieux de vie plus proches des réservoirs animaux. L'activité humaine contribue également à la diffusion des pathogènes émergents à travers l'urbanisation (et donc la constitution de populations cibles significatives) et la mobilité géographique des biens et des personnes qui favorisent la propagation géographique.

Les phénomènes d'émergence virale se multiplient depuis plusieurs décennies sous la pression des activités anthropiques. Leur prise en charge précoce est rendue difficile par la faiblesse des infrastructures des pays du Sud et la faible implication des pays développés qui se sont crus longtemps peu concernés par le phénomène. L'apparition de plus en plus fréquente de cas importés et même de cas autochtones dans les pays occidentaux est en train de changer rapidement la donne.

Nous analysons ici les ressorts qui permettraient une meilleure prise en charge des pathologies virales émergentes et ré-émergentes en nous concentrant sur les aspects diagnostiques et thérapeutiques.

## **LA PLACE SPÉCIFIQUE DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE**

Les pathologies virales émergentes ou ré-émergentes ne sont généralement pas associées à des présentations cliniques spécifiques. Il est donc difficile d'en faire le diagnostic en se basant uniquement sur les symptômes des patients. De plus, certaines pathologies (de nombreuses arboviroses ou les infections grippales par exemple) sont responsables dans une proportion des cas qui peut être importante d'infections cliniquement bénignes n'attirant pas d'attention médicale particulière. Il en résulte une mauvaise caractérisation globale de la circulation des agents incriminés. Pourtant, toute amélioration de la prise en charge des patients et la mise en place de mesures préventives de santé publique (comme la lutte antivectorielle dans le cas des arboviroses) nécessite une connaissance précise des pathogènes incriminés et de leur épidémiologie.

Il convient ici de distinguer clairement le cas des émergences de celui des ré-émergences.

Dans le cas des agents ré-émergents, il est tout à fait possible de lister les pathogènes dont le risque de ré-émergence est significatif [11] et de se préparer à cette éventualité. Ceci devrait constituer une priorité absolue des autorités de santé, structurée sur 4 items : (i) la qualification de tests diagnostiques standardisés pour chacun des pathogènes listés ; (ii) la préparation de contrôles de qualité pré-qualifiés pour les utilisateurs de ces tests ; (iii) le pré-déploiement dans toutes les régions du monde sous l'égide des agences sanitaires de plans d'approvisionnement en réactifs qualifiés et contrôles de qualité ; (iv) la mise en place et la formation d'un réseau d'utilisateurs potentiels.

À l'opposé, il n'y a par nature que peu de moyens d'anticiper la mise en place de tests diagnostiques pour les virus émergents. L'épisode du SARS nous a montré que mobilisée face à l'urgence sanitaire d'une telle situation, la communauté scientifique mondiale pouvait apporter une réponse rapide au problème du diagnostic par la caractérisation génomique du pathogène et la mise en place de tests moléculaires (cf. ci-après) [12]. Une amélioration significative reposerait ici encore sur la mise en place des items (iii) et (iv) évoqués ci-dessus.

### **Le diagnostic direct**

Le diagnostic direct des infections apporte une information directement utilisable pour la prise en charge médicale des patients et le renseignement de la situation épidémiologique. Il a longtemps été d'une grande difficulté technique, reposant sur l'isolement viral dans des animaux, puis en culture cellulaire, suivi d'une identifica-

tion d'une précision variable par des anticorps, une analyse morphologique en microscopie électronique, ou la simple observation d'un effet cytopathique. Cette difficulté a été balayée par la mise au point de techniques d'identification moléculaire. La technique d'amplification génomique par PCR (pour les agents à génome ADN) ou RT-PCR (pour les agents à génome ARN) en temps réel conjugue une haute spécificité, une haute sensibilité et un prix en diminution constante à une standardisation des procédures et une reproductibilité remarquables. Un de ses avantages majeurs réside dans le fait que la maîtrise de la technologie par un opérateur permet l'application à toutes sortes de pathogènes (viraux, bactériens ou parasitaires) sans nécessiter d'expertise microbiologique spécifique préalable. Elle peut de plus apporter si cela est nécessaire des résultats quantitatifs (« charge virale »).

Le renforcement des capacités diagnostiques de terrain par la (RT-)PCR en temps réel constitue une priorité bien supérieure à celle de la proposition de techniques nouvelles à des prix inadaptés. La PCR en temps réel et l'appareillage nécessaire sont aujourd'hui largement répandus, y compris dans les principaux laboratoires des pays du Sud dans laquelle ils ont été introduits notamment par les grands programmes de lutte contre le VIH et les virus des hépatites. De manière remarquable, la technologie de PCR en temps réel a largement effacé la notion de diagnostic moléculaire de référence : lorsqu'un protocole standardisé est utilisé, il fournit les mêmes résultats dans un centre spécialisé ou dans un laboratoire de terrain. Pour autant, les tests diagnostiques nécessaires au diagnostic des pathologies virales ré-émergentes demeurent peu utilisés dans de nombreuses zones tropicales et inter-tropicales. Aux problèmes économiques et logistiques d'approvisionnement s'ajoutent une faible visibilité sur l'évaluation technique des tests disponibles, et l'absence globale de contrôle de qualité pour les utilisateurs du Sud.

Le diagnostic direct d'un certain nombre de pathologies virales (en particulier la dengue) peut s'appuyer sur la détection d'antigènes viraux par des tests rapides. Ces tests ont généralement une bonne spécificité et une sensibilité limitée, mais le nombre de pathogènes pouvant être testés demeure faible pour un coût plus élevé que celui d'un test moléculaire. Ces tests sont généralement stables à température ambiante [13] et peuvent donc trouver leur place sur le terrain en situation épidémique (orientation diagnostique réalisable à partir d'un simple prélèvement capillaire), mais également en appui à la surveillance épidémiologique puisque leur spécificité permet de les intégrer aux dispositifs d'alerte.

### **Le diagnostic indirect et les études séroépidémiologiques**

Le diagnostic indirect (sérologique) des maladies virales émergentes ou ré-émergentes est particulièrement négligé. Sa place dans le diagnostic médical est certes plus modeste que celle du diagnostic direct, mais ces techniques ne doivent toutefois pas être sous-estimées pour plusieurs raisons.

D'abord, le service médical des tests sérologiques peut se révéler important dans des circonstances particulières. C'est le cas par exemple du suivi des femmes enceintes et

de leur enfant en zone de circulation du virus Zika [14]. Cela peut être également le cas lorsque le diagnostic ne peut intervenir qu'après la virémie (qui est généralement courte) ; dans ce cas la détection d'IgM pourra orienter le diagnostic. Enfin, il convient de ne pas oublier que la mise en évidence d'une séroconversion IgG (par exemple lors du suivi d'une grossesse) constitue une évidence de l'infection du même niveau que la détection directe du pathogène.

Ensuite, la capacité à détecter les anticorps IgG contre un pathogène donné permet la mise en place d'études séro-épidémiologiques dont l'importance est cruciale et négligée. La situation actuelle en termes de cartographie de la circulation des pathogènes potentiellement ré-émergents est navrante. À titre d'exemple, le seul arbovirus dont la circulation avait été prouvée en République du Congo jusqu'à une période récente était le virus de la fièvre jaune, alors qu'une simple étude de séroprévalence a permis de préciser l'importance de la circulation de la dengue, du chikungunya, de la fièvre de la vallée du Rift, de la fièvre de West Nile (Dr. Nanikaly Moyen, données personnelles). Les enquêtes séro-épidémiologiques constituent un outil crucial et insuffisamment utilisé qui permet tout à la fois de connaître les zones de circulation des pathogènes, les facteurs de risque associés à l'infection et le niveau d'immunité (et donc de vulnérabilité) des populations. Elles sont donc un élément primordial de l'analyse du risque de ré-émergence des pathogènes. Les infrastructures de don du sang dans de nombreux pays du Sud constituent une base logistique solide permettant d'obtenir une information épidémiologique de bonne valeur pour les études de première intention.

Maintenir la capacité de diagnostic sérologique pour les pathologies ré-émergentes nécessite de disposer de techniques diagnostiques de référence (par exemple la titration des anticorps séroneutralisants), mais également de matériel biologique de référence (antigènes, ascites hyper-immunes, anticorps monoclonaux, témoins positifs qualifiés etc...) dont la production peut se révéler fastidieuse et coûteuse. Ce dernier aspect a longtemps été assuré par des réseaux informels de laboratoires tropicalistes internationaux (et en France tout particulièrement par le Service de Santé des Armées) qui ont beaucoup de difficultés à maintenir cette activité face à une demande croissante. Il est donc important que dans le futur cette tâche difficile et cruciale soit dévolue aux Centres Nationaux de Référence et qu'elle soit financée par les autorités sanitaires.

## **LA FAIBLESSE DES OUTILS THÉRAPEUTIQUES**

Le traitement des pathologies virales (ré-)émergentes repose sur une prise en charge médicale non spécifique (dont l'importance peut être cruciale, en particulier lorsque des soins de réanimation sont nécessaires), sur l'utilisation de vaccins (développée dans une autre présentation) et sur celle de molécules antivirales. D'une manière générale, ces outils thérapeutiques ont été peu développés pour les virus émergents et ré-émergents.

Des médicaments antiviraux efficaces contre les virus à génome ARN (grippe, VIH, VHC...) ont été produits par l'industrie pharmaceutique lorsqu'elle a identifié des marchés justifiant les coûts de développement afférents. Il n'y a donc pas d'impossibilité technique ou de fatalité à obtenir des antiviraux contre les virus émergents et ré-émergents. Toutefois, à la différence des pathologies chroniques (telles que le VIH ou l'hépatite C) dans lesquelles le bénéfice d'un traitement antiviral s'impose, les indications thérapeutiques de molécules ayant une activité antivirale significative sont encore mal évaluées dans les pathologies aiguës. Dans de nombreux cas, la prise en charge thérapeutique des patients s'effectue au pic ou dans la phase descendante de la virémie et on peut donc s'interroger sur l'impact du traitement. L'expérience acquise avec les traitements antigrippaux suggère néanmoins que différentes situations pourraient bénéficier d'un traitement antiviral. Ceci pourrait inclure : (i) la prévention de l'infection pour les personnes se rendant en zone de circulation du pathogène. Ce modèle de protection du voyageur est proche de celui proposé pour la prévention anti-palustre. (ii) la prévention de l'infection pour les personnes contact d'un cas avéré. Cette indication pourrait s'appliquer, pour des pathologies habituellement peu sévères, aux personnes ayant un facteur de risque de développer une forme grave. Elle pourrait être étendue à l'ensemble des personnes contact pour des pathologies habituellement sévères (par exemple l'infection par le virus Ebola). (iii) le traitement précoce post exposition. Il concerne par exemple les personnels médicaux ou de laboratoire accidentellement exposés à un pathogène (piqûre, aérosols etc..). (iv) les formes sévères et/ou prolongées et/ou survenant chez des patients ayant un facteur de risque spécifique. (v) la clairance virale à partir des réservoirs permettant rechute ou transmission (un bon exemple est fourni par la persistance de virus dans le sperme des patients guéris d'infection par les virus Ebola ou Zika).

Les indications précises ne pourront être établies qu'à partir de la disponibilité des molécules et de l'expérience thérapeutique. Leur étendue dépendra de l'innocuité des molécules utilisées. La question de l'influence d'un traitement initial sur les complications secondaires de certaines pathologies (arthropathies tardives du chikungunya, syndrome de Guillain et Barré post-Zika, troubles rénaux post-West Nile etc..) pourra alors être débattue.

Concernant le développement de molécules antivirales pour les virus ré-émergents, plusieurs approches stratégiques sont possibles. La démarche habituelle de l'industrie pharmaceutique repose sur le ciblage d'un pathogène donné et la mise au point d'un antiviral spécifique. Elle s'appuie généralement sur l'identification d'un marché économique pour le médicament produit. La dengue constitue un des rares cas pour lequel les industriels ont mis en route des programmes de développement à long terme en misant sur la rentabilité future d'un médicament antiviral efficace. Cette stratégie ne peut à l'évidence pas s'appliquer aux dizaines de pathogènes ré-émergents identifiés à ce jour. Toutefois, il est intéressant de noter que les dernières décennies nous ont appris que le spectre d'activité des molécules antivirales était généralement plus large qu'initialement supposé. Ceci est illustré par le cas

des molécules ciblant des polymérases virales dont la structure moléculaire contient des traits conservés. De même qu'une molécule antirétrovirale peut exercer une activité significative contre le virus de l'hépatite B [15], il est habituel que des molécules sélectionnées pour leur activité contre un virus donné aient un potentiel antiviral significatif contre des virus apparentés [16]. Ceci signifie que, par exemple, le développement de molécules efficaces contre le virus de la dengue pourrait trouver de nouveaux débouchés pour le traitement d'autres flavivirus tels que le virus Zika, le virus de la fièvre jaune, etc. Un exemple ultime est fourni par une molécule antigrippale, le T-705 ou Favipiravir, dont le spectre d'activité antivirale s'est révélé au cours du temps exceptionnellement large, englobant une variété de virus à génome ARN incluant outre la grippe, des flavivirus, alphavirus, filovirus, bunyavirus, entérovirus etc... [17-18] Cette démarche de « repositionnement » potentiel de médicaments déjà commercialisés peut être étendue à des molécules sans potentiel antiviral connu. Elle présente l'avantage de concerner des molécules dont de nombreuses caractéristiques toxicologiques et pharmacocinétiques sont déjà connues, mais l'inconvénient de ne pas fournir de manière générale des molécules à potentiel antiviral très élevé.

Concernant les virus émergents véritables, il n'est pas possible d'obtenir dans le temps de l'émergence des molécules antivirales spécifiques. La meilleure stratégie semble donc aujourd'hui d'augmenter le portfolio de molécules antivirales disponibles pour se protéger de manière efficace de l'émergence de nouveaux pathogènes viraux, sur le modèle de ce qui a pu être obtenu par le passé en bactériologie avec différentes classes d'antibiotiques. Ceci peut être obtenu en suivant trois stratégies de développement non exclusives: (i) d'une part, la sélection et/ou le développement de molécules antivirales sur une base taxinomique. Il s'agit d'une démarche à long terme visant à couvrir progressivement le champ des groupes évolutifs des virus des vertébrés par des molécules antivirales. La stratégie la plus fréquemment proposée inclut le choix d'une cible spécifique, (le plus souvent la polymérase virale), et sa caractérisation structurale et biochimique en parallèle du criblage *in silico* et enzymatique de molécules à potentiel inhibiteur ; (ii) l'application d'une stratégie de repositionnement des molécules à potentiel antiviral au fur et à mesure de leur découverte ; (iii) la recherche de molécules à spectre large couvrant de vastes domaines taxonomiques. Ce dernier item pourrait faire appel à des molécules visant des cibles virales (*e.g.* le Favipiravir) mais également des cibles cellulaires impliquées dans des mécanismes communs du cycle de répllication de virus.

Un cas particulier de thérapeutique antivirale applicable aux infections émergentes et ré-émergentes est constitué par la sérothérapie au sens large qui inclut l'usage d'immunoglobulines humaines ou animales (ces dernières pouvant être « humanisées ») monoclonales ou polyclonales [19]. Elle a été très largement utilisée, et depuis fort longtemps en contexte épidémique [20] pour les pathogènes bactériens, en particulier — mais non exclusivement — ceux qui produisent des toxines. Son usage en virologie a été proposé pour un très grand nombre de pathogènes viraux (parmi lesquels: virus de l'immunodéficience humaine, cytomégalo virus, virus Ebola, de la

grippe, des hépatites A et B, Junin, de la rougeole, des oreillons, parvovirus B19, virus de la polio, de la rage, virus respiratoire syncytial, virus de la rubéole, de la vaccine) [19, 21]. Les usages courants restent néanmoins limités à un petit nombre de pathogènes (virus des hépatites A et B, virus de la rage, virus respiratoire syncytial). Il a été fait avec succès un usage préventif et curatif de sérums humains immuns dans un cadre épidémique pour le virus Junin (arénavirus responsable de la fièvre hémorragique argentine) [22-23]. L'utilisation d'immunoglobulines humaines anti-chikungunya a été proposée en particulier pour les nouveaux-nés en cas d'infection dans la dernière semaine de la grossesse [24]. L'utilisation de plasma de patients convalescents a été dès 1999 proposée pour le virus Ebola [25]. Toutefois, une étude récente durant l'épidémie d'Afrique de l'Ouest n'a pas pu mettre en évidence de bénéfice en termes de taux et durée de survie [26]. Ceci illustre bien la difficulté inhérente à cette thérapeutique qui est d'avoir accès à des plasmas contenant des taux élevés d'anticorps séroneutralisants. Chez les convalescents, les titres neutralisants peuvent être élevés (*e.g.* dans le cas des infections à virus Chikungunya et Junin), mais parfois faibles (*e.g.* dans le cas des infections à virus Ebola). Les autres difficultés inhérentes à la sérothérapie par plasmas convalescents incluent la nécessité d'assurer une sécurité transfusionnelle parfaite et la possibilité (limitée mais qui ne peut être exclue *a priori* quand les titres séroneutralisants sont faibles) d'un effet facilitant de l'infection par les immunoglobulines.

## CONCLUSION

La récente épidémie en Afrique de l'Ouest due au virus Ebola illustre assez bien à la fois les faiblesses du système de prise en charge médicale et scientifique des émergences et les progrès importants qui peuvent être réalisés. Malgré une quinzaine d'épisodes antérieurs liés au Zaire ebolavirus [27], et malgré la gravité extrême de l'infection par ce virus, l'épidémie a démarré sans standardisation véritable ni organisation préalable du diagnostic biologique à l'échelle internationale, et sans programme thérapeutique préétabli. L'analyse rétrospective de la littérature scientifique a montré qu'entre 1976 (date de découverte du virus en République Démocratique du Congo) et fin 2013, environ 1850 articles avec le mot clef « ebola » ont été publiés. Ceci représente une quantité considérable d'information, à laquelle s'ajoute une importante littérature grise produite par les services scientifiques des armées. Mais moins de 1,9 % des articles publiés traitaient du diagnostic, moins de 1,3 % des antiviraux et moins de 0,5 % d'essais thérapeutiques chez l'homme (et encore s'agissait-il pour la plupart de phases 1 de vaccination, ou d'injection d'immunoglobulines à des individus non infectés). Il existe donc une disjonction objective entre l'effort scientifique produit, qui est remarquable, et l'investissement réalisé pour transférer les connaissances acquises vers la prise en charge médicale des malades qui a peu évolué en presque quatre décennies. Les épidémies successives n'ont amené ni protocoles d'expérimentation clinique, ni traitements, ni même diagnostic fortement standardisé.

Cet exemple peut servir de guide pour une prise en charge plus efficace des ré-émergences virales. Celle-ci doit s'appuyer sur une préparation plus systématique qui associe à chaque pathogène potentiellement ré-émergent des capacités diagnostiques et une logistique de distribution et d'utilisation robuste. Cet objectif est clairement atteignable et il ne doit plus être accepté que des pathogènes parfaitement identifiés ré-émergent périodiquement sans que soient proposés des outils diagnostiques correctement évalués. Cet effort devrait dans le futur s'accompagner d'une démarche similaire pour proposer des molécules antivirales dont l'efficacité a été évaluée en amont des épisodes d'émergence. L'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest a démontré à la communauté scientifique et médicale qu'il était nécessaire d'anticiper les épisodes d'émergence et de mettre en place à l'avance la trame de protocoles thérapeutiques adaptés aux conditions spécifiques de l'émergence, tant au plan technique et logistique qu'éthique [28-29].

Ces efforts doivent reposer sur des stratégies de santé publique et de recherche constantes, ambitieuses et de long terme. Dans la situation actuelle, la priorité de chaque nouvelle émergence (MERS coronavirus, Chikungunya, Ebola, Zika...) semble chasser la précédente sans s'intégrer dans un ensemble stratégique cohérent. Les enjeux scientifiques et sanitaires sont pourtant majeurs pour l'humanité. Ils incluent la nécessité de mettre en place des thérapeutiques antivirales efficaces couvrant le spectre des pathogènes susceptibles d'affecter les populations humaines, et la prise en charge de phénomènes d'émergence et ré-émergence, dont la fréquence augmentera inéluctablement avec l'augmentation des activités humaines.

## RÉFÉRENCES

- [1] Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD *et al.* The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(25):2431-41.
- [2] Leparac-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S *et al.* Chikungunya in the Americas. *Lancet.* 2014;383(9916):514.
- [3] Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet.* 2015;386(9990):243-4.
- [4] van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J *et al.* A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001;7(6):719-24.
- [5] Osterhaus A. Catastrophes after crossing species barriers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001;356(1410):791-3.
- [6] Hoag H. US fails to quantify threat of West Nile virus. *Nature.* 2003;423(6936):104.
- [7] Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol.* 2015;64:160-73.
- [8] Weaver SC, Barrett AD. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(10):789-801.
- [9] Novella IS, Preslold JB, Taylor RT. RNA replication errors and the evolution of virus pathogenicity and virulence. *Curr Opin Virol.* 2014;9:143-7.

- [10] Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* 1995;1(1):7-15.
- [11] <http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/WHO-list-of-top-emerging-diseases/en/>
- [12] Drosten C, Günther S, Preiser W *et al.* Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967-76.
- [13] Phommasone K, Sengvilaipaseuth O, de Lamballerie X *et al.* Temperature and the field stability of a dengue rapid diagnostic test in the tropics. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(1):33-9.
- [14] Charrel RN, Leparç-Goffart I, Pas S *et al.* Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. *Bull World Health Organ.* 2016;94(8):574-584D.
- [15] Benhamou Y, Dohin E, Lunel-Fabiani F *et al.* Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *Lancet.* 1995;345(8946):396-7.
- [16] Flint M, McMullan LK, Dodd KA *et al.* Inhibitors of the tick-borne, hemorrhagic fever-associated flaviviruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3206-16.
- [17] Furuta Y, Takahashi K, Shiraki K *et al.* T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Res.* 2009;82(3):95-102.
- [18] Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K *et al.* Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446-54.
- [19] Keller MA1, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):602-14.
- [20] Buchillet D, de Lamballerie X. The 1932 Macau epidemic of cerebrospinal meningitis: a historical perspective and critical review of the data. *Infect Genet Evol.* 2010;10(7):896-902.
- [21] Harris WJ. Therapeutic antibodies in Infectious disease. In: *Antibody therapeutics*, Harris WJ, Adair JR. CRC press. 1997:90-111.
- [22] Enria DA, Briggiler AM, Fernandez NJ, Levis SC *et al.* Importance of dose of neutralising antibodies in treatment of Argentine haemorrhagic fever with immune plasma. *Lancet.* 1984; 2(8397):255-256.
- [23] Weissenbacher MC, Laguens RP, Coto CE. Argentine Hemorrhagic Fever. In: *Arenaviruses, Oldstone MBA. Current Topics in Microbiology and Immunology (134).* Springer-Verlag, p. 79-116.
- [24] Couderc T1, Khandoudi N, Grandadam M, Visse C *et al.* Prophylaxis and therapy for Chikungunya virus infection. *J Infect Dis.* 2009;200(4):516-23.
- [25] Mupapa K1, Massamba M, Kibadi K, Kuvula K *et al.* Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. International Scientific and Technical Committee. *J Infect Dis.* 1999;179 Suppl 1:S18-23.
- [26] van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG *et al.* Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2016;374(1):33-42.
- [27] <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>
- [28] Cooper BS, Boni MF, Pan-ngum W *et al.* Evaluating clinical trial designs for investigational treatments of Ebola virus disease. *PLoS Med.* 2015;12(4):e1001815.
- [29] Calain P. The Ebola clinical trials: a precedent for research ethics in disasters. *J Med Ethics.* 2016. pii: medethics-2016-103474.

