

Séance du 21 mars 2022

Incertitudes des zoonoses dans un monde globalisé

Joël BOCKAERT

Institut de Génomique Fonctionnelle, Université Montpellier, Center National de la Recherche Scientifique, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, 34094 Montpellier.

MOTS CLÉS

SEM2022, zoonose, agents pathogènes, saut d'espèces, Sars-Cov-2, réservoir animal d'agent de zoonoses, santé humaine, santé environnementale, santé animale.

RÉSUMÉ

Il y a 10 000 ans, la terre était peuplée de 99% d'animaux sauvages et de 1% d'humains. Aujourd'hui, on a 1% d'animaux sauvages, 67% d'animaux domestiques et 32% d'humains. Les contacts entre animaux sauvages, domestiques et êtres humains ont donc considérablement augmenté facilitant la transmission d'agents pathogènes des animaux à l'homme : les zoonoses. 60% des 1 400 agents pathogènes humains sont d'origine animale. Les modes de transmission sont très divers, utilisant des vecteurs dont les plus nombreux sont les insectes : moustiques, puces, poux. Parfois, la transmission entre l'animal et l'homme est directe comme pour la rage. Les réservoirs de ces agents pathogènes sont divers mais sont souvent des mammifères. Une fois malade, l'homme peut devenir lui-même un réservoir (paludisme...) et peut directement transmettre la maladie (peste, Sida, Sars-Cov-2...). Il est à craindre que la densité démographique, le changement climatique qui remodèle les habitats des vecteurs et des réservoirs, ne multiplient les zoonoses. Une surveillance et une anticipation des zoonoses s'imposent. Comme s'impose de repenser la santé comme un concept global (One Health, « une seule santé ») à l'interception de la santé humaine, environnementale et animale.

Pour retrouver les autres conférences de ce séminaire : dans la page d'accueil (<https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr>), cliquer sur "Rechercher un document", et dans la fenêtre qui s'affiche, entrez le mot-clé : SEM2022

1. Introduction

Depuis toujours, les animaux ont transmis des maladies à l'espèce humaine : les « zoonoses », du grec « zôon » (« animal ») et « nosos » (« maladie »).

Une zoonose est une maladie infectieuse ou parasitaire dont les agents microbiens ou parasites se transmettent naturellement entre les animaux et les humains.

C'est le médecin allemand Rudolph Virchow (1821-1902) qui proposa le terme de zoonose après avoir constaté l'existence de liens entre une maladie parasitaire présente chez les porcs et les humains : la trichinose (de Lamballerie and Peyre, 2021 ; Virchow, 1864; Vourc'h et al., 2021).

L'agent de la trichinose avait été découvert par un jeune étudiant, James Paget, en 1835, sur un patient décédé. Il décrit, dans les muscles, un ver enroulé sur lui-même. C'est un autre jeune naturaliste du Natural History Museum de Londres qui identifie le nouveau parasite, un nématode qu'il nomme *Trichinella spiralis* (trichines) (Dupouy-Camet, 2015). Une dizaine d'années plus tard (1846), un médecin américain, Joseph Leidy (1823-1891), observe des formations blanchâtres dans son *bacon* et y montre la présence de vers. C'est en Saxe, où sévit une mystérieuse épidémie, que Virchow la décrit chez des chiens nourris avec des porcs. Il insiste sur le danger qu'il y a de manger du jambon cru. Il décrit la présence de trichines adultes intestinales (les trichines adultes, qui mesurent 1,5 mm pour le mâle et 4 mm pour la femelle), alors que les larves enkystées dans les muscles ne mesurent qu'un mm au maximum. C'est un médecin, Friedrich Albert von Zenker (1825-1898), qui, en faisant l'autopsie d'une jeune femme décédée avec des douleurs abdominales, de la fièvre, des myalgies, des œdèmes et des complications pulmonaires, trouve des larves dans ses muscles et, dans l'intestin, des adultes similaires à ceux décrits par Virchow après l'infestation de chiens. Il observe également des larves de trichine dans la viande de porc consommée par cette patiente (Dupouy-Camet, 2015) (Virchow, 1864) (Figure 1).

Les animaux (porcs, sangliers, rongeurs...) sont asymptomatiques (réservoirs)

Chez l'homme:

-phase intestinale: maux de ventre diarrhées..)

-phase systémique: myalgies, myocardies, prurits, encéphalites et parfois décès.

Présence dans des momies égyptiennes



Nématode
Trichinella spiralis

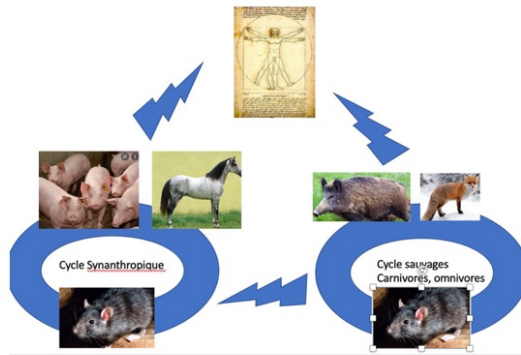


Figure 1 : La Trichinose

Le parasite, présent sous forme de larves enkystées dans les muscles de la viande parasitée, est libéré dans l'estomac et l'intestin. Il passe dans la muqueuse intestinale où a lieu l'accouplement donnant des œufs et des larves qui traversent la paroi intestinale et gagnent les systèmes circulatoire et lymphatique, puis s'enkystent dans les muscles. Les larves enkystées détournent le métabolisme de la cellule parasitée et peuvent persister plusieurs années dans la cellule hôte. L'ingestion de larves enkystées perpétue le cycle. Les rats et autres rongeurs se contaminent en mangeant de la viande et constituent un réservoir. Les animaux carnivores et omnivores tels que les porcs, les ours, les sangliers, les chacals, les renards s'infestent par consommation de rongeurs ou de viande infestée d'autres animaux. Mais, des animaux herbivores, tels les chevaux, peuvent également s'infester en consommant des aliments contaminés. On décrit un cycle sauvage (entre animaux sauvages..., sangliers, ours, rongeurs...) et un cycle synanthropique (animaux vivant au contact de l'homme, rongeurs, porcs, chiens...). De plus en plus d'espèces vivent à proximité de l'homme (synanthropisation). Cela est une source importante d'épidémies de zoonoses.

La maladie est très ancienne. On a trouvé des larves enkystées qui semblent être des trichines dans les tissus de nombreuses momies égyptiennes ainsi que dans le corps d'Ötzi, chasseur préhistorique, dont le corps a été piégé et momifié dans un glacier des Alpes (Lamoureux, 2012-12 août). La maladie est encore bien présente dans le monde et en particulier dans les pays en développement.

Depuis 3,8 milliards d'années, le vivant s'est construit en réseaux d'interactions.

L'homme héberge des milliards (30 000) de bactéries (microbiotes intestinaux, buccaux, vaginaux...) et encore plus de virus (1 million de milliards), alors que nous n'avons que 10 000 milliards de cellules. Notre vie en bonne santé dépend de ces microbiotes et des virômes. On pense que les virus ont joué un rôle crucial pour l'apparition évolutive des mammifères. De multiples séquences virales ont été intégrées dans le génome des êtres pluricellulaires et en particulier de l'homme (8 à 10 % de la séquence du génome humain est d'origine virale alors que seulement ~1.5 % de la séquence du génome 'code' pour des protéines. Parmi les protéines humaines, produites par des séquences virales intégrées dans le génome, on trouve les syncytines¹. Ces protéines ont des propriétés fusiogènes (vestiges de protéines virales impliquées dans la fusion de virus avec les cellules) et joueraient un rôle dans la formation du placenta, donc dans l'évolution des mammifères, il y a 100 millions d'années. Elles auraient également des propriétés immunosuppressives, essentielles pour une interface mère-enfant sans rejet.

Les zoonoses existent depuis que la lignée humaine existe. Bien entendu, plus la taille des groupes humains augmente, plus les zoonoses se multiplient. La domestication a joué un rôle (Vourc'h et al., 2021). Le virus de la peste bovine s'est adapté de l'auroch (ancêtre de tous les bovidés) aux troupeaux de bovidés, 600 ans avant J.-C. (Dux et al., 2020). On pense qu'il a ensuite muté pour donner le virus de la rougeole. L'auroch n'ayant pas colonisé les Amériques, il n'y avait pas de rougeole chez les Amérindiens. Cela explique le ravage que la rougeole fit parmi ces populations après l'arrivée des Espagnols (Vourc'h et al., 2021).

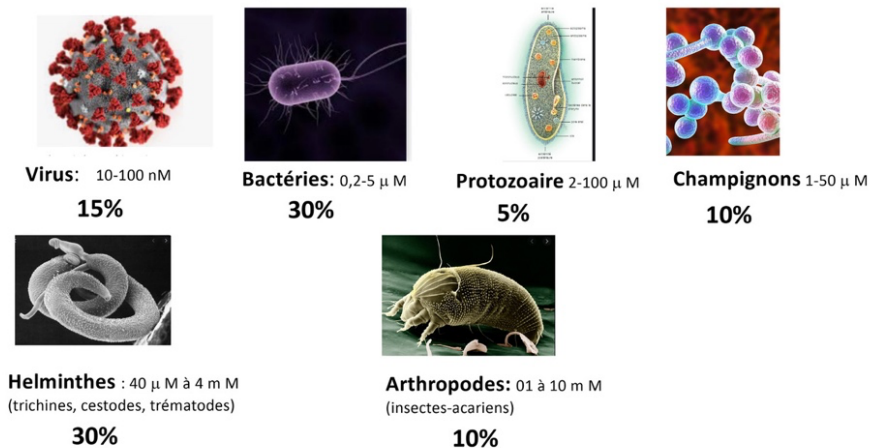


Figure 2 : Organismes responsables des Zoonoses

Selon l'Organisation mondiale de la Santé animale, 60 % des 1 400 agents pathogènes humains sont d'origine animale. Les agents responsables des zoonoses sont divers. Par ordre décroissant, on trouve les helminthes (vers plats et ronds), 30%, les

¹ <http://www.astrosurf.com/luxorion/bio-role-virus-evolution2.htm>

bactéries, 30%, les virus, 15%, les champignons, 10%, les arthropodes (insectes et acariens), 10% et les protozoaires, 5% (de Lamballerie and Peyre, 2021 ; Vourc'h et al., 2021) (Figure2).

On peut classer les zoonoses en plusieurs types, bien que toute classification soit problématique en biologie, tant les adaptations évolutives sont diverses.

2. Zoonoses transmises à l'homme par un animal via un vecteur ou directement par un vecteur sans transmission interhumaine directe.

Les deux zoonoses les plus connues de ce type sont la fièvre jaune et le paludisme, toutes deux transmises par des moustiques.

La fièvre jaune est due à un virus (flavivirus) présent en Afrique et introduit en Amérique du Sud par des esclaves. La première épidémie connue semble dater de 1648 et eut lieu au Yucatan (mentionnée sous le terme de *vomito negro* (vomissements de sang noir). De nombreuses épidémies eurent lieu en Amérique et même en Europe. Le port de Cadix fut le plus touché. Il y eut 100 000 morts entre 1730 et 1830. Le Cubain, Carlos Finlay (1861), soupçonna une transmission par un moustique, mais ne réussit pas à le démontrer, malgré l'utilisation de « cobaye humain ». Il y eut probablement deux raisons à cet échec. Il faisait piquer, par les moustiques, des malades ayant développé la maladie depuis plusieurs jours, alors que la contagiosité du virus dans l'organisme ne dure que deux à trois jours dans l'organisme. De plus, les moustiques infectés étaient utilisés pour piquer les sujets sains trop rapidement après leur repas sanguin. En effet, il faut au moustique une dizaine de jours pour que le virus se multiplie de façon suffisante pour infecter un nouveau patient.

Une mission américaine en 1901 [Walter Reed (1851-1902)], puis une mission de l'Institut Pasteur à Rio de Janeiro démontra que c'est bien un moustique de type *Aedes Aegypti* qui est responsable de la transmission.

La maladie débute avec de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et des maux de tête. Dans les formes graves, au bout de trois jours, une rémission passagère précède l'apparition d'hémorragies avec vomissement de sang noirâtre (*vomito negro*), d'un ictère (jaunisse) qui donne son nom à la maladie et de troubles rénaux (albuminurie). La mort survient alors dans 20 à 60% des cas, après une phase de délire, de convulsions et un coma.

Il existe deux cycles de transmission. Un forestier (selvatique) entre les singes via un moustique, *Aedes africanus* en Afrique et *Hæmagogus* en Amérique du Sud. En Afrique, les singes sont infectés mais la maladie n'est pas mortelle (coadaptation) alors qu'en Amérique du Sud, la maladie est souvent mortelle pour les singes (introduction plus récente). Les hommes infectés en forêt ou aux abords transmettent la maladie dans les villes (cycle urbain) via *Aedes Aegypti*. (L'homme devient un réservoir). La densité de peuplement, la déforestation et la prolifération de *Aedes Aegypti* favorisent la transmission.

La fièvre jaune est endémique dans 47 pays tropicaux d'Afrique et d'Amérique du Sud, mais, curieusement, elle n'est pas présente en Asie. Un vaccin très efficace existe.

Quelques autres zoonoses transmises par un vecteur à partir d'un réservoir.

- **La maladie de Chagas** qui sévit dans les régions tropicales d'Amérique du Sud et Centrale. Elle est provoquée par *Trypanosoma cruzi* (protozoaire flagellé) qui est transmis par une punaise hématophage. Beaucoup d'animaux domestiques et sauvages sont des réservoirs. .

Les symptômes (enflure des paupières, fièvre, maux de tête, ganglions lymphatiques enflés, douleurs musculaires, difficulté à respirer, œdème cardiaque ou cérébral peuvent durer des années.

- **Le virus du Nil occidental (*West Nile virus*)**. Son cycle de vie implique un insecte vecteur - le moustique, dont le moustique tigre : *Aedes albopictus* -, un réservoir animal - l'oiseau - et des hôtes accidentels - le cheval et l'homme -. Il n'y a pas de transmission d'homme à homme par les moustiques. L'infection induit un syndrome grippal.

- **La maladie de Lyme** : transmission de la bactérie *Borrelia burgdorferi* par les tiques.

Les principaux hôtes réservoirs de *Borrelia burgdorferi* sont des petits mammifères sauvages (campagnols, mulots, écureuils), des lézards, des oiseaux et des cervidés. Le cycle est complexe et nécessite plusieurs hôtes successifs.

3. Zoonoses transmises à l'homme par un vecteur et pour lesquelles l'homme est le seul réservoir.

Le cas le plus connu est le paludisme (Figure 3).

Alphonse Laveran (Nobel 1907) découvre le parasite dans le sang des malades:

Ronald Ross (Nobel 1902) découvre que l'anophèle est le vecteur

Le paludisme serait d'origine zoonotique (Gorille).

Aujourd'hui l'homme est son propre réservoir

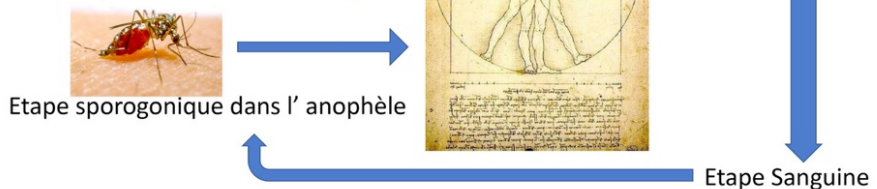


Figure 3 : Le Paludisme, de « palu » (marais) ou Malaria (mal-aria = mauvais air), une zoonose particulière

Le paludisme (fièvre des marais ou palu) ou malaria (mauvais air) est dû à un parasite protozoaire de genre *Plasmodium*, transmis par un moustique femelle du genre Anophèle.

Le paludisme serait d'origine zoonotique, mais ne se transmet plus aujourd'hui des animaux aux humains, à l'exception de *Plasmodium knowlesi* et *P. cynomolgi*, en Asie du Sud-Est qui infectent l'homme, mais qui n'ont pas de transmission interhumaine. Il y a quatre plasmodium qui donne le paludisme à savoir : *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. *Plasmodium falciparum* est le plus agressif, son origine intrigue. Des études suggèrent que *P. falciparum* serait le descendant d'un parasite de gorille (*Gorilla gorilla*) transmis aux humains relativement récemment.

À Constantine (1880), le Français Alphonse Laveran (1845-1922) (Nobel 1907) découvre le parasite dans le sang des malades : le *Plasmodium falciparum*. C'est le Britannique Ronald Ross (Nobel 1902) qui, en 1897, découvre que l'anophèle (moustique) est le vecteur.

Le parasite subit un cycle chez le moustique (étape sporogonique) pour donner des sporozoïtes qui vont migrer dans les glandes salivaires. Ils peuvent, lors d'un nouveau repas de sang, infecter un hôte humain. Chez l'homme, le parasite passe par une phase hépatique, puis par une phase sanguine faisant éclater les globules rouges. En cas de parasitisme intense, la destruction des globules rouges est telle qu'apparaissent une anémie hémolytique et un ictère. Avec 229 millions de personnes malades et 409 000 décès en 2019, le paludisme demeure la parasitose la plus importante. La mort concerne majoritairement les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes.

Autres zoonoses du même type:

- **La dengue** : due à un virus et transmise par un moustique (*Aedes aegypti*).
- **Le chikungunya** : dû à un virus transmis à l'homme par les moustiques *Aedes albopictus* ou *Aedes aegypti*.
- **Le Zika** : dû à un virus transmis à l'homme via le moustique *Aedes aegypti*.
- **La maladie du sommeil** : transmission du parasite (trypanosome) par la glossine (mouche tsé-tsé).
- **Le typhus** : transmission de la bactérie *Rickettsia prowazkii* par les poux.

4. Zoonoses transmises directement de l'animal à l'homme sans vecteur et sans transmission interhumaine.

La zoonose-type de cette catégorie est la rage. Elle est due à un virus neurotrope de la famille des *Rhabdoviridae* (du grec *rhabdos*, baguette, d'après la forme "rectangulaire" du virion).

Les réservoirs de virus sont des mammifères sauvages (renards, chauve-souris, le raton-laveur, la mouffette, le chacal, le loup...) qui hébergent le virus parfois très longtemps. Les animaux infectés excrètent le virus dans la salive et le transmettent par morsure à leurs congénères, à d'autres animaux sauvages, ou encore à des distributeurs domestiques (chiens, chats, bovins, chevaux). Les chiens constituent le réservoir principal du virus dans le monde. La peau saine est une barrière infranchissable pour le virus. La contamination résulte le plus souvent de la morsure par un animal enragé et excréteur de virus, et, plus rarement, d'un léchage sur une plaie fraîche, d'une griffure (chat) par des griffes souillées de bave.

Chez le chien, on distingue deux formes, suite à une infection, l'une dite "furieuse" et l'autre "paralytique". Dans la première, l'animal subit une modification de comportement à mesure que le virus migre vers le cerveau. Cette modification se traduit par une instabilité, une désorientation, une agressivité (morsures) accompagnée de salivation extrême. Dans la phase suivante, il souffrira d'hallucinations et de panique qui l'amènent à pousser des hurlements. En fin de maladie, la respiration devient difficile, une fois le système nerveux totalement atteint, avec paralysies et la mort. La durée d'incubation est en moyenne assez courte, de 15 à 60 jours, mais il y a toujours des exceptions. On compte quatre à cinq jours entre le début des symptômes et le décès de l'animal.

Chez l'homme (Ribadeau-Dumas et al., 2013), l'incubation, totalement silencieuse, est en moyenne d'une durée médiane de 30 jours avec des extrêmes de quatre jours à sept ans. Elle est d'autant plus courte que la morsure est profonde et que la zone inoculée est proche du cerveau. Cette période est la seule fenêtre d'action pour la mise en place de mesures prophylactiques (vaccin plus anticorps neutralisants), qui doivent être administrés le plus rapidement possible. Elle est suivie par une période de 2 à 10 jours, au cours de laquelle des signes cliniques aspécifiques peuvent être observés (fièvre, signes digestifs, céphalées, etc...). La forme spastique ou « rage furieuse » (70 % des

cas) prend la suite et se traduit par des troubles du comportement, une hyperactivité, des spasmes phobiques (hydrophobie, aérophobie) ou respiratoires. Enfin, la forme paralytique ou « rage muette » correspond à une paralysie flasque évoluant vers une quadriplégie. Rapidement, cette période est suivie d'une phase de coma qui aboutit à la mort (Ribadeau-Dumas et al., 2013).

Autres Zoonoses du même type :

- **La toxoplasmose** (*Toxoplasma gondi*, un protozoaire), généralement transmise à l'homme par les chats. Notons, cependant, qu'il y a d'autres réservoirs pour ce protozoaire, notamment les rongeurs. Le chat est généralement infecté en mangeant une souris ou un oiseau.

La souris ou le rat infectés n'ont plus peur du chat et sont même attirés par lui et se laissent manger. La maladie est bénigne chez l'homme, sauf pour le développement du fœtus.

- **La psittacose** : est due à une contamination par la bactérie *Chlamydia psittaci*. Elle est transmise aux humains par des oiseaux infectés, notamment le perroquet (qui infecte, dans Tintin au Congo, Milou et pas Tintin...). Elle provoque une pneumonie aiguë.

- **La maladie des griffes du chat** : due à une contamination par la bactérie *Bartonella henselae*. Elle provoque un renflement rouge à l'endroit de la griffure, de la fièvre, des céphalées, un faible appétit et les ganglions lymphatiques enflés. Elle peut être fatale chez les personnes immunodéprimées.

5. Zoonoses transmises directement à l'homme par un animal avec ou sans vecteur et avec transmission interhumaine directe.

Dans ce type de zoonoses, on peut avoir plusieurs hôtes animaux avant la contamination humaine.

La peste est la première d'entre elles (Vourc'h et al., 2021). Elle est due à une bactérie, *Yersinia pestis*, découverte par Alexandre Yersinia (1863-1943). Elle est très virulente et responsable de la première pandémie clairement documentée : la peste noire de 1347-1352². En 1347, un navire génois accoste dans la ville de Marseille, en provenance de Caffa, en Crimée sur la mer Noire. Les Génois sont établis depuis la fin du XIII^{ème} siècle dans cette ville. En 1346, les Mongols assiègent Caffa et ont mis au point une arme bactériologique : pour infecter les assiégés, ils n'ont pas hésité à envoyer par-dessus les murailles de la ville les cadavres de leurs propres soldats morts de la peste. Le navire génois a apporté aux ports de transit et enfin à Marseille l'un des agents pathogènes les plus meurtriers de l'Histoire : des rats noirs infestés de puces porteuses de la peste bubonique. Il y eut 44 millions de morts soit un tiers de la population européenne. D'autres épidémies de peste avaient eu lieu avant. La maladie persiste dans 26 pays d'Afrique, Asie et Amérique, faisant chaque année plusieurs dizaines de milliers de morts. *Yersinia pestis* peut survivre des années dans des terriers de rongeurs morts de peste permettant le développement d'épidémies récurrentes. La puce injecte la bactérie dans l'organisme donnant une forme bubonique. Dans 20 à 40% des cas, le bubon (ganglion infecté) suppure et le malade guérit après un temps de convalescence assez long. La maladie évolue souvent vers une septicémie, très rapidement mortelle. Dans certains cas, le bacille atteint les poumons et la transmission interhumaine du bacille a ensuite lieu par l'intermédiaire des gouttelettes de salives émises par le malade lors de la toux. Les sujets contacts développent alors une peste pulmonaire.

² <https://www.nationalgeographic.fr/histoire/2020/04/rapide-et-fatale-comment-la-peste-noire-devaste-leurope-au-14e-siecle>

Une autre pandémie terrifiante de l'époque contemporaine, loin d'être terminée, est le Sida (Syndrome de l'immunodéficience acquise) due à un virus : le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), transmis par voie sexuelle, sanguine et de la mère à l'enfant. Il a malheureusement été transmis, accidentellement, lors de transfusions sanguines au début de l'épidémie. On distingue deux familles, le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1, responsable de la pandémie, provient d'un virus de singe SIV (virus de l'immunodéficience simienne) qui est passé du singe à l'homme, s'est adapté et a donné quatre groupe M, N, O et P (Lhuillier, 2016). C'est le groupe M qui a été à l'origine de la pandémie mondiale.

Les études du laboratoire d'Éric Delaporte à Montpellier, ainsi que d'autres laboratoires, ont permis de découvrir l'origine du virus (Keele et al., 2006 ; Lhuillier, 2016). Le groupe M provient de chimpanzés vivant dans le Lobéké au sud-est du Cameroun. Le groupe N provient de chimpanzés de la région du Dja au Cameroun. Les groupes P et O proviennent, eux de gorilles (D'Arc et al., 2015). Le passage à l'homme a dû se faire par contact avec le sang de ces animaux lors de chasse ou après des blessures. Il est possible que ces transmissions soient très anciennes, mais qu'elles n'aient pas donné lieu à des épidémies, car très localisées (Lhuillier, 2016). La maladie semble être présente à Kinshasa dès les années 1920, suite à une ou plusieurs personnes arrivant par le fleuve Congo. Elle flambe dans les années 1960 en sourdine sans que l'on ne remarque rien dans cette ville devenue une mégapole où règne la prostitution. En 1964, un marin norvégien est mort dans son pays, venant du Cameroun. Un prélèvement sanguin gardé après sa mort a révélé qu'il avait le Sida. L'épidémie est passée sur le continent américain amenée par des cadres haïtiens qui travaillaient à Kinshasa après la décolonisation. D'Haïti, le virus s'est propagé aux USA (via du sang contaminé), puis dans la communauté gay (années 1980). Elle s'est répandue ensuite dans le monde entier (pandémie). Les voyages internationaux de plus en plus intenses l'ont favorisée. Le sida a infecté près de 80 millions de personnes en quarante ans.

Considérons maintenant les épidémies et la pandémie dues aux coronavirus de type Sars-Cov (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*)³. La première épidémie a été celle du Sars-Cov-1. Elle est apparue en novembre 2002 en Chine. Le virus aurait infecté 8 096 personnes dans une trentaine de pays, causant 774 décès. L'épidémie fut donc assez restreinte et s'est terminée en août 2003. Le Sars-Cov1 est issu d'un coronavirus bien implanté chez les chauves-souris qui infecte les civettes, les blaireaux (réservoirs) et finalement les humains. L'arrêt rapide de l'épidémie est probablement dû à une faible contagiosité interhumaine qui se fait par voie respiratoire. La deuxième épidémie est celle du MERS-CoV pour (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*). Il a sévi en Arabie saoudite, en 2012. La majorité des cas de MERS chez l'homme est attribuable à une transmission interhumaine dans les établissements de soins. Les données scientifiques actuelles semblent indiquer que le dromadaire est un hôte réservoir majeur du MERS-CoV. Le MERS-CoV a touché environ 1 200 personnes et a fait 450 décès. C'est donc une maladie extrêmement mortelle mais peu contagieuse.

Le Sars-Cov-2 est le virus responsable de la pandémie actuelle. C'est un virus hautement pathogène découvert en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine. En deux ans, il a infecté 270 millions de patients et fait au moins 6 millions de morts.

L'origine du virus et son mode de transmission à l'homme n'est pas claire (Figure 4). Elle pourrait résulter d'un passage direct des chauves-souris aux humains ou d'une transmission impliquant un hôte intermédiaire comme le pangolin ou le vison. Cependant, on n'a pas encore trouvé de coronavirus de la chauve-souris qui pourrait être

³ <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>

l'ancêtre du Sars-Cov-2. Le Sars-Cov-2 est très proche (96%) de la souche RaTG13 (un sarbecovirus de chauve-souris qui pourrait s'être adapté aux rongeurs) et d'un autre coronavirus de chauve-souris, le BANAL-52 (97%), découvert récemment au Laos. Cependant le Sars-Cov-2 a une innovation que l'on ne trouve pas chez Sars-Cov-1, le RaTG13 ou le BANAL-52. Il s'agit d'une séquence de 4 acides aminés -S[PRRA]RSV (S= sérine, P=proline, R=arginine, V=valine) (Segreto and Deigin, 2021). Cette séquence permet à la furine des cellules humaines de cliver la protéine Spike, permettant une meilleure fusion du virus avec les membranes cellulaires. Elle accroît donc de manière très importante l'entrée cellulaire du virus. De telles séquences se retrouvent dans d'autres coronavirus humains, mais pas chez les sarbecovirus, Sars-CoV-1 inclus. C'est probablement celles-ci qui rendent le virus très contagieux en plus de mutations de la protéine Spike qui permettent au virus de s'accrocher plus efficacement au récepteur d'entrée du virus, la protéine ACE2. Comment ce site furine est-il apparu dans Sars-Cov-2 ? Il se peut que l'on n'ait pas trouvé les sarbecovirus qui ont un site furine et qui seraient les ancêtres de Sars-Cov-2. On ne peut exclure que des prélèvements supplémentaires chez des chauves-souris finissent par identifier des souches virales possédant un site de clivage de la furine à l'origine du Sars-Cov-2, mais pour le moment ce n'est pas le cas. Il y a bien un coronavirus de chauve-souris, Rhinolophus CoV RmYN02, qui a un site furine. Cependant, la protéine Spike du SARS-CoV-2 n'est identique qu'à 61,3 % à celui de RmYN02. Le SARS-Cov-2 a donc peu de chance de dériver de ce coronavirus.

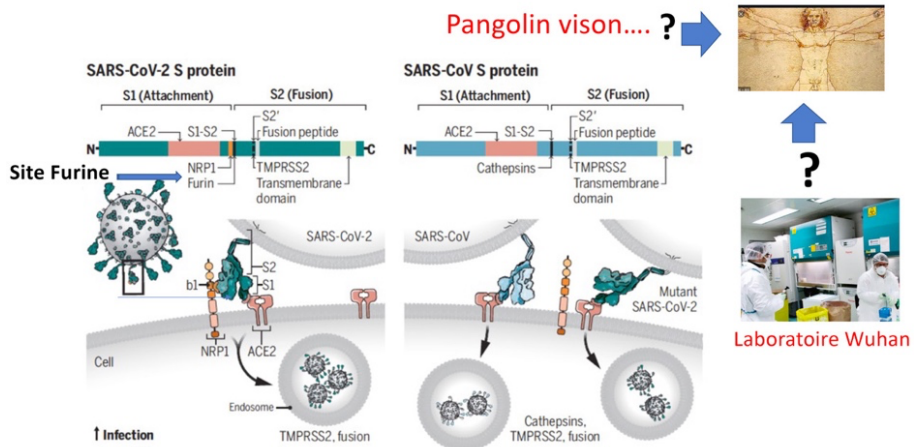


Figure 4 : Le Sars-Cov-2 (Pandémie Covid-19)

Serait-il possible que les chercheurs du laboratoire P4 d'infectiologie de Wuhan, spécialistes des coronavirus aient introduit ce site furine pour effectuer un « gain de fonction » ? Le gain de fonction est une modification génétique rendant un agent infectieux plus efficace, afin d'en étudier les propriétés et de tester des antidotes. C'est une procédure qui fait l'objet d'un moratoire au niveau international. Il est plus que troublant qu'une demande auprès de la défense américaine (DARPA) ait été faite, en 2018, par un groupe de chercheurs américains (EcoHealth Alliance) en association avec l'Institut de virologie de Wuhan et sa directrice spécialiste des coronavirus, Shi Zhengli,

pour introduire un tel site furine dans les Sars-Cov⁴. Projet refusé mais qui a pu tout de même avoir été financé par ailleurs. Un accident de laboratoire, par exemple la contamination d'un travailleur du laboratoire, qui le dissémine ensuite à l'extérieur, reste possible.

6. Barrière ou saut d'espèces

Pour qu'il y ait zoonose, il faut que l'agent pathogène présent chez l'animal puisse se reproduire chez l'homme : on parle de « saut d'espèces » pour évoquer le passage d'un agent pathogène d'une espèce-hôte à une autre. Le terme est utilisé pour un passage récent.

Il faut donc trois étapes pour que l'agent pathogène réalise un saut d'espèce : la rencontre, la pénétration, la reproduction.

La *rencontre* est bien entendu nécessaire. La démographie et le rapprochement entre les humains et les milieux où se trouvent les animaux infectés facilitent les rencontres. On l'a vu avec l'exemple frappant du VIH. La mondialisation accroît la circulation des pathogènes et donc aussi ces rapprochements. Le changement climatique permet à des vecteurs de changer de zones géographiques et donc facilite également les rapprochements. Il y a 10 000 ans, la terre était peuplée de 99% d'animaux sauvages et de 1% d'humains. Aujourd'hui, on a 1% d'animaux sauvages, 67% d'animaux domestiques et 32% d'humains. Les contacts ont donc considérablement augmenté. Il faut ensuite que l'agent pathogène *pénètre* dans l'organisme humain par piqûre, morsure, voie sexuelle, voie nasale ou pharyngée... Enfin, il faut qu'il puisse entrer dans les cellules pour s'y reproduire. Parfois, des récepteurs spécifiques sont nécessaires (par exemple pour les virus enveloppés tels le VIH ou le Sars-Cov-2). Dans d'autres cas, une série d'étapes, parfois complexes, sont mises en place comme pour le paludisme. Tout cela nécessite des adaptations qui peuvent durer des années, voire des milliers d'années. La barrière d'espèce est donc plus ou moins facile à franchir.

7. Conclusion

Dans *Destin des maladies infectieuses*, publié en 1933, Charles Nicolle (1866-1936) – prix Nobel de physiologie (1928) – écrivait ceci p. 266 :

Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrions dire. Elles apparaîtront comme Athéna parut, sortant toute armée du cerveau de Zeus. Comment les reconnaitrions-nous ces maladies nouvelles, comment soupçonnerions-nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leurs costumes de symptômes ? Il faut aussi bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents.

La pandémie du Sars-Cov-2 illustre à merveille cette pensée prémonitoire. Apparue en octobre-novembre 2019 en Chine (probablement bien avant), l'Europe et les autres pays du monde n'ont pas réagi avant février-mars. Didier Raoult, cet infectiologue omniprésent dans les médias, déclara : « Il y a plus de chances de mourir d'autres virus que du coronavirus »

⁴ https://www.lepoint.fr/monde/origine-du-covid-19-defuse-le-document-secret-qui-accable-les-labos-24-09-2021-2444607_24.php

(Corse Matin 20 janvier 2020). L'Académie de Médecine nia en son temps la dangerosité de la Grippe espagnole.

D'autres effets délétères connexes sont toujours associés aux pandémies. Lorsque la peur s'installe, apparaissent des comportements irrationnels : punition divine, complots, médicaments miracles (hydroxychloroquine...). On cherche des coupables : juifs, gouvernements, médecins, homosexuels, migrants, Chinois...

Un autre enseignement est qu'il faut financer la recherche en amont pour être prêt. Les vaccins à ARN ont été « pensés », il y a vingt ans !!! (Kariko et al., 2005). Pourquoi la recherche sur les antibiotiques est-elle si misérable alors que des épidémies ou pandémies dues à de bactéries résistantes se profilent ?

La surveillance des agents pathogènes animaux, en milieu sauvage, domestique ou dans les zoos est aussi indispensable (de Lamballerie and Peyre, 2021).

Enfin, l'approche actuelle de la santé à l'intersection de la santé humaine, de la santé animale et de la santé environnementale est indispensable pour anticiper et comprendre les zoonoses. Un concept que les Anglo-Saxons désignent sous le terme de « *One Health* » (de Lamballerie and Peyre, 2021).

BIBLIOGRAPHIE

D'Arc, M., A. Ayoub, A. Esteban, G.H. Learn, V. Boue, F. Liegeois, L. Etienne, N. Tagg, F.H. Leendertz, C. Boesch, N.F. Madinda, M.M. Robbins, M. Gray, A. Cournil, M. Ooms, M. Letko, V.A. Simon, P.M. Sharp, B.H. Hahn, E. Delaporte, E. Mpoudi Ngole, and M. Peeters, 2015, *Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas*, Proc Natl Acad Sci U S A. 112:E1343-1352.

de Lamballerie, X., and M. Peyre, 2021, *Zoonoses, Reconcilier l'humain et l'animal*. In Inserm, le magazine, Vol. 49, Paris, 25-35.

Dupouy-Camet, J., 2015, *Quelques aspects de l'histoire de la trichinellose à travers le catalogue de la BNF*. Histoire des Sciences Médicales, Tome XLIX:411-420.

Dux, A., S. Lequime, L.V. Patrono, B. Vrancken, S. Boral, J.F. Gogarten, A. Hilbig, D. Horst, K. Merkel, B. Prepoint, S. Santibanez, J. Schlotterbeck, M.A. Suchard, M. Ulrich, N. Widulin, A. Mankertz, F.H. Leendertz, K. Harper, T. Schnalke, P. Lemey, and S. Calvignac-Spencer, 2020, *Measles virus and rinderpest virus divergence dated to the sixth century BCE*, Science, 368:1367-1370.

Kariko, K., M. Buckstein, H. Ni, and D. Weissman, 2005, *Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors : the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA*, Immunity, 23:165-175.

Keele, B.F., F. Van Heuverswyn, Y. Li, E. Bailes, J. Takehisa, M.L. Santiago, F. Bibollet-Ruche, Y. Chen, L.V. Wain, F. Liegeois, S. Loul, E.M. Ngole, Y. Bienvenue, E. Delaporte, J.F. Brookfield, P.M. Sharp, G.M. Shaw, M. Peeters, and B.H. Hahn, 2006, *Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1*, Science, 313:523-526.

Lamoureux, N. 2012-12 aout, *Les mystères de l'histoire-La malédiction d'Ötzi*, In Le Point, Paris.

Lhuillier, S., 2016, *Origine du VIH, origine de l'épidémie*, Transversal, 81:32-33.

Ribadeau-Dumas, F., L. Dacheux, and H. Bourhy, 2013, *La Rage*, Medecine/sciences 29:47-55.

- Segreto, R., and Y. Deigin, 2021, *The genetic structure of SARS-CoV-2 does not rule out a laboratory origin : SARS-COV-2 chimeric structure and furin cleavage site might be the result of genetic manipulation*, Bioessays, 43:e2000240.
- Virchow, R, 1864, *Des trichines à l'usage des médecins et des gens du monde*,. Germer Baillière, Paris.
- Vourc'h, G., F. Moutou, S. Morand, and E. Jourdain, 2021, *Les zoonoses. ces maladies qui nous lient aux animaux*, Éditions Quæ.