

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017

THESES 2017/TOU3/2065

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Valentine CAMPANA

**L'Organisation Mondiale de la Santé face au virus Zika :
Etat des lieux et évolution de la lutte contre les arbovirus émergents**

Le 20 Octobre 2017

Directeur de thèse : Dr. Sabine Chapuy-Regaud

JURY

Président	Professeur Florence Taboulet
Assesseurs	Docteur Sabine Chapuy-Regaud
	Professeur Jean-Louis Montastruc
	Docteur Jean-Michel Mansuy

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
PEM. PERE D.	Pharmacognosie
Mme PORTHE G.	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

Avants propos

Cette thèse a été écrite suite à un stage de master 2 au sein du programme de préparation et de riposte des situations d'urgence de l'Organisation Mondiale de la Santé en 2017 à Genève.

Remerciements

Je remercie chaleureusement,

La présidente de ce jury, le **Professeur Florence Taboulet**, Professeur de droit pharmaceutique et d'économie de la santé, pour avoir accepté de présider cette thèse. Merci aussi pour vos conseils et enseignements depuis la PACES, sur la complexité et la variété de la santé publique.

Le **Docteur Sabine Chapuy-Regaud**, Maitre de Conférences des Universités en bactériologie et virologie, directrice de cette thèse, pour m'avoir guidé et aidé dans toutes les étapes de cette rédaction. Votre direction a été très enrichissante, merci pour votre enthousiasme et la confiance que vous avez placée en moi et dans mon travail dès le début.

Le **Professeur Jean-Louis Montastruc**, Professeur en pharmacologie médicale et clinique, membre du jury, pour m'avoir dès mes premières années guidé et orienté dans mes choix professionnels, vous avez soutenu mes décisions d'orientation jusqu'au bout sans remettre une seule fois en question mes capacités de réussite, pour votre confiance et votre aide je vous remercie. Merci également d'avoir accepté spontanément de faire partie de ce jury c'est un grand honneur pour moi de vous présenter le fruit de ces sept années de travail.

Le **Docteur Jean-Michel Mansuy**, Praticien hospitalier, membre du jury, pour avoir accepté de participer à ce jury et pour partager cette passion de la problématique des maladies émergentes.

Mes **relecteurs** sans qui ce travail n'aurait jamais connu d'aboutissement.

Le **Docteur Sergio Yactayo** et **Erika Garcia** pour m'avoir permis d'observer les coulisses de l'OMS pendant quelques mois. Merci pour cette opportunité. Merci également à vous, ainsi qu'au **Docteur Pומרol**, de m'avoir donné les ressources nécessaires à l'écriture de cette thèse.

Je dédie cette thèse à :

***Ma famille**, soutien permanent et solide de ma vie, notamment mes parents qui ont su m'entourer de leur confiance et de leur motivation à toute épreuve, ma sœur Alice et mon frère Benjamin pour leur fierté et leur soutien, Antoine qui m'a donné le virus de la santé publique et sait depuis ce jour me guider dans la bonne direction et mon frère Matthieu, qui m'a transmis sa force et son courage. Merci.*

***Mes bureaux associatifs**, et particulièrement mon bureau A.N.E.P.F pour avoir su me montrer que ma passion pouvait devenir ma vie et mon bureau du congrès Toulouse-Marseille pour m'avoir assuré que j'avais les épaules à la hauteur de mes ambitions. Merci*

***Mes amis et amour**, d'Aveyron, de Toulouse, de France et de Navarre, pharmaciens ou non, de longue date ou récents, c'est grâce à vous si je suis là aujourd'hui et que ces années ont été aussi belles. Merci*

Après ces quelques pages, ce sera le premier jour du reste de ma vie et c'est avec vous tous que j'ai envie de le passer.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	9
I. LE VIRUS ZIKA, GENERALITES	11
A. Histoire des épidémies à virus Zika	11
B. Virus	14
1- Caractéristiques générales.....	14
2- Variabilité	15
C. Vecteur	17
D. Hôtes et réservoirs animaux.....	20
E. Cycle de transmission	22
F. Diagnostic.....	24
1- Diagnostic direct.....	25
2- Sérologie.....	26
G. Maladie à virus Zika et signes cliniques	26
H. Complications	28
I. Prise en charge thérapeutique	30
J. Moyens de lutte.....	31
1- Lutte antivectorielle	31
2- Surveillance épidémiologique.....	32
3- Communication envers les populations à risque.....	33
II. LE VIRUS ZIKA AU SEIN DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE	35
A. Le Règlement Sanitaire International	35

B.	Le programme de préparation et de riposte aux situations d'urgence de l'Organisation mondiale de la Santé	38
1-	La crise Ebola et la remise en question du programme	38
2-	Les reformes récentes.....	41
3-	Le programme de préparation aux situations d'urgence de 2015	43
C.	Réponse de l'OMS face à la flambée du virus Zika en 2016	45
1-	Les faits officiels.....	45
2-	Discussion autour de la réponse de l'OMS.....	49
3-	Le passage d'une urgence sanitaire à une lutte sur le long terme	58
III.	POURSUIVRE LA LUTTE CONTRE LES ARBOVIRUS EMERGENTS.....	62
A.	Problèmes et enjeux de la lutte contre les arbovirus émergents.....	62
B.	L'Organisation Mondiale de la Santé est-elle prête à de nouvelles luttes ?	68
1-	Les nouveaux programmes mondiaux.....	68
2-	Répercussion des programmes de l'OMS sur les politiques nationales	73
C.	Les défis restants.....	75
	CONCLUSION	79
	Annexes	81
	BIBLIOGRAPHIE.....	89

Liste des abréviations utilisées

Ae. : *Aedes*

AFRO : Bureau de l’OMS de la région d’Afrique (*Africa regional office*)

AMRO/PAHO : bureau régional des Amériques de l’OMS (*Americas regional office*)

AMS : Assemblée mondiale de la Santé

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

Cire : Cellules d’intervention en région

DG : Directeur général

GOARN : Réseau mondial d’alerte et d’action en cas d’épidémie (*Global outbreak alert and response network*)

Ig : Immunoglobuline

IVG : Interruption volontaire de grossesse

MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*)

MSF : Médecins sans frontière

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONG : Organisation non gouvernementale

ONU : Organisation des nations unies

PRNT90 : Seroneutralisation par réduction des plages de lyse à 90% (*Plaque reduction neutralization test*)

R&D : Recherche et développement

RSI : Règlement sanitaire international

RT-PCR : Transcription inverse- Réaction de polymérisation en chaîne (*Reverse transcriptase – Polymerase Chain Reaction*)

RVF : Fièvre de la vallée du Rift (*Rift valley fever*)

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SEARO : Bureau de l'OMS de la région Sud Est Asie (*South East Asia regional office*)

SFTS : Syndrome de fièvre sévère avec thrombocytopénie (*Severe fever with thrombocytopenia syndrome*)

SNC : Système nerveux central

USPPI : Urgence de santé publique de portée internationale

WPRO : Bureau de l'OMS de la région Pacifique Ouest (*West Pacific regional office*)

ZIKV : Virus Zika

Liste des figures

Figure 1 : La propagation de Zika de 1947 à 2014

Figure 2 : Nombre cumulatif de pays et territoires par région de l'OMS rapportant une transmission vectorielle du virus Zika pour la première fois par année (2007-2014) et par mois du 1^{er} janvier 2015 au 1^{er} février 2017

Figure 3 : Structure du virus Zika virus et de son génome

Figure 4 : Evolution Génétique du virus Zika

Figure 5 : Cycle de vie du moustique

Figure 6 : Distribution des moustiques *Aedes albopictus*

Figure 7 : Distribution des moustiques *Aedes aegypti*

Figure 8 : Chronologie de la propagation du virus Zika chez l'homme et chez l'animal dans le monde.

Figure 9 : Cycles de transmission du virus Zika

Figure 10 : Cinétique des marqueurs biologiques (virologiques et sérologiques).

Figure 11 : Cinétique de détection de l'ARN du virus Zika dans le plasma, les urines, et le sperme, quantifié par RT-PCR (Copies/mL)

Figure 12 : Conjonctivite et rash lors d'une infection au virus Zika observé pendant les épidémies de Polynésie française et de l'Etat de Yap

Figure 13 : Campagne de communication sur le virus Zika (ARS Martinique)

Figure 14 : Réforme de l'OMS

Figure 15 : Total des fonds reçus au 14 décembre 2016 par l'OMS pour la réponse au virus Zika selon une échelle de temps depuis la déclaration de l'USPPI

Figure 16 : Plan de riposte stratégique contre le virus Zika

Figure 17 : Publications relatives au virus Zika de 1947 à 2016

Figure 18 : Évolution des contributions fixées et des contributions volontaires, 1998-2013 (en millions de US \$)

Figure 19 : Les cinq premières commissions menant aux trois principales approches du programme *Blueprint*

Figure 20 : Projet d'action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017–2030 de l'OMS

Figure 21 : Cadre de l'action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017–2030 de l'OMS

Figure 22 : Statut de l'implémentation des capacités clés du RSI (2005)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des épidémies de virus Zika dans l'Etat de Yap, en Polynésie française et au Brésil

Tableau 2 : Clinique comparée de la dengue, du chikungunya et du Zika

Tableau 3 : Etiologies diverses et méthodes correspondantes de diagnostic différentiel de la microcéphalie.

Tableau 4 : Quelques arbovirus apparentés au virus Zika

Liste des documents en annexe

Annexe 1 : Campagne de communication de l'OMS sur la lutte anti-moustiques

Annexe 2 : Rapport du Directeur général de l'OMS à la Session extraordinaire du Conseil exécutif sur Ebola

INTRODUCTION

La santé humaine et notamment les maladies infectieuses ont toujours été un des plus grands défis de l'humanité. Vivant dans un monde où les interactions entre humains, animaux domestiques, insectes ou encore animaux sauvages sont riches et complexes, les pathogènes ont su s'adapter pour survivre dans chaque population. Les maladies à transmission vectorielle en sont un exemple. Elles sont provoquées par des parasites, des virus ou des bactéries, transmis à l'homme par différents vecteurs : moustiques, phlébotomes, tiques, mouches tsé-tsé, acariens et poux entre autres... Parmi les principales maladies humaines à transmission vectorielle on peut citer le paludisme, la maladie de Chagas, l'encéphalite japonaise, la dengue, le chikungunya, la fièvre jaune, la maladie à virus Zika... Des progrès impressionnants ont été réalisés dans la lutte contre le paludisme mais la charge de morbidité de nouvelles maladies à transmission vectorielle a augmenté ces dernières années. Depuis 2014, on observe d'importantes flambées épidémiques de dengue, de chikungunya et de fièvre jaune provoquant de nombreux décès et surchargeant les systèmes de santé.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a pour rôle notamment de lutter contre la propagation des maladies dans le monde. Sa lutte s'organise autour du Règlement sanitaire international et de programmes de réponse mis en œuvre au siège et dans les différentes régions. En 2014, l'OMS est mise à rude épreuve lors de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest. La remise en question de l'Organisation suite à cet épisode a permis de faire évoluer son programme de préparation et de riposte aux situations d'urgence. La flambée épidémique de la maladie à virus Zika arrive après cette refonte.

En effet, en 2016, l'épidémie à virus Zika et les complications associées ont surpris le monde par leur propagation rapide en Amérique et par leurs répercussions sociales et économiques. Le virus Zika (ZIKV), de la famille des *Flaviviridae*, est un virus transmis par les arthropodes, soit un arbovirus (*arthropod-borne virus*). Le plus souvent, il est inoculé par la pique d'un moustique de l'espèce *Aedes (Ae)* mais d'autres modes de transmission ont été observés par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant. Sa chronologie peut être résumée en trois dates clés : sa découverte en 1947, la première grande épidémie en 2007 en Micronésie et, en 2016, les premières complications associées et la déclaration de l'état d'urgence par l'OMS. Le 1^{er} février 2016, l'augmentation de microcéphalies possiblement associées au virus Zika est déclarée comme « Urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) » par l'OMS dans le cadre du Règlement sanitaire international (RSI). Il s'en suit une succession de recommandations et d'actions dont le but est de comprendre et de limiter le nombre de

microcéphalies et la propagation du virus Zika. En mars 2017, trente et un pays ou territoires ont enregistré des cas anormaux de microcéphalie et autres malformations du système central nerveux associées à une infection au virus Zika et vingt-trois pays une augmentation de l'incidence des cas de syndrome de Guillain Barré (SGB) et/ou une confirmation biologique d'infections au virus Zika parmi les cas de SGB. Au 20 Juin 2017, quatre-vingt-cinq pays, territoires ou sous-régions ont établi la preuve d'une transmission vectorielle du virus Zika sur leur sol.

Quelle analyse peut-on faire de la réponse de l'OMS face au virus Zika ? Quelles ont été les forces et les lacunes ? A-t-elle tiré les bonnes leçons de l'épidémie d'Ebola ? Que nous apprend cette réponse de l'OMS et de son rôle ? Chaque nouvelle maladie émergente représentant un défi pour l'OMS, celle-ci est-elle prête à faire face à la prochaine flambée ? Les pays et les populations sont-ils prêts ?

Cette thèse centrée sur le virus Zika et l'OMS, s'attardera d'abord sur le virus Zika et notre état de connaissance de celui-ci pour aller ensuite vers l'OMS, ses programmes et les récentes réformes. Nous rentrerons par la suite dans les détails de la réponse de l'OMS à la flambée du virus Zika. Pour finir nous discuterons des perspectives à envisager et des challenges restants dans la lutte contre les arbovirus émergents.

I. LE VIRUS ZIKA, GENERALITES

A. HISTOIRE DES EPIDEMIES A VIRUS ZIKA

Le virus Zika est découvert lors d'un programme de surveillance de la fièvre jaune. En avril 1947, on place dans la forêt Zika, en Ouganda, des cages contenant des singes de l'espèce rhésus (1). Alors inconnu, l'agent, isolé chez l'un des singes ayant montré des signes cliniques de fièvre, fut appelé Zika (souche ZIKV 766). En janvier 1948, des moustiques sont collectés dans la forêt Zika dans le but, une fois encore, d'étudier le virus de la fièvre jaune. À cette occasion, on retrouve le virus Zika dans un moustique du genre *Aedes africanus*. Le premier humain à être détecté positif pour le virus Zika était une jeune Nigériane de 10 ans en 1954 (2). Certaines études de séroprévalence sur l'homme, le moustique ou l'animal permettent de supposer que le virus Zika a été endémique en Afrique et dans plusieurs pays d'Asie (Malaisie, Inde, Pakistan, Indonésie, Philippines) à partir des années 1950 (Figure 1).

La première grande épidémie du virus Zika est observée en Micronésie (Océanie). En avril et mai 2007, les médecins locaux de l'Etat de Yap décrivent une épidémie ressemblant au virus de la dengue. On estime à 73% le nombre d'habitants infectés par Zika sur trois ans. Si l'origine du virus n'est pas formellement identifiée à ce jour, l'hypothèse la plus probable reste que le virus aurait été apporté dans cette région du monde par l'introduction d'une personne infectée venant des Philippines. Aucune mort ou hospitalisation n'ont été rapportées à cette occasion (3).

Début octobre 2013, alors qu'une épidémie de dengue sévit en Polynésie française, des cas d'infection au virus Zika sont rapportés. En février 2014, à la fin de l'épidémie, environ 30 000 cas suspects ont été enregistrés, représentant 10% de la population infectée par le ZIKV (4). Fin 2013, on note une augmentation du nombre de cas de Syndrome de Guillain-Barré possiblement associés à l'infection mais le lien de causalité ne sera prouvé qu'*a posteriori*, nous y reviendrons plus tard. L'entrée du virus sur l'île provient probablement de l'épidémie de Yap, une analyse des deux souches montre une relation proche (5). En raison de la communication forte avec d'autres îles, l'épidémie s'étend rapidement à d'autres territoires du Pacifique : Nouvelle-Calédonie, îles Cook et îles de Pâques. La virulence y est cependant moindre. Par exemple, en Nouvelle-Calédonie, seul 0,8% de la population a été infecté par le virus Zika. Cette différence de virulence de la transmission peut être expliquée par les différences dans les populations humaines (origine polynésienne, européenne et chinoise pour la Polynésie française et mélanésienne et européenne pour la Nouvelle-Calédonie), mais

aussi dans les populations de moustiques, leur contrôle, le climat, et le potentiel épidémique du virus (5).

How Zika virus spread

The mosquito-borne virus was first found in a monkey in Uganda in 1947, and very few cases of human infection were reported before 2007.

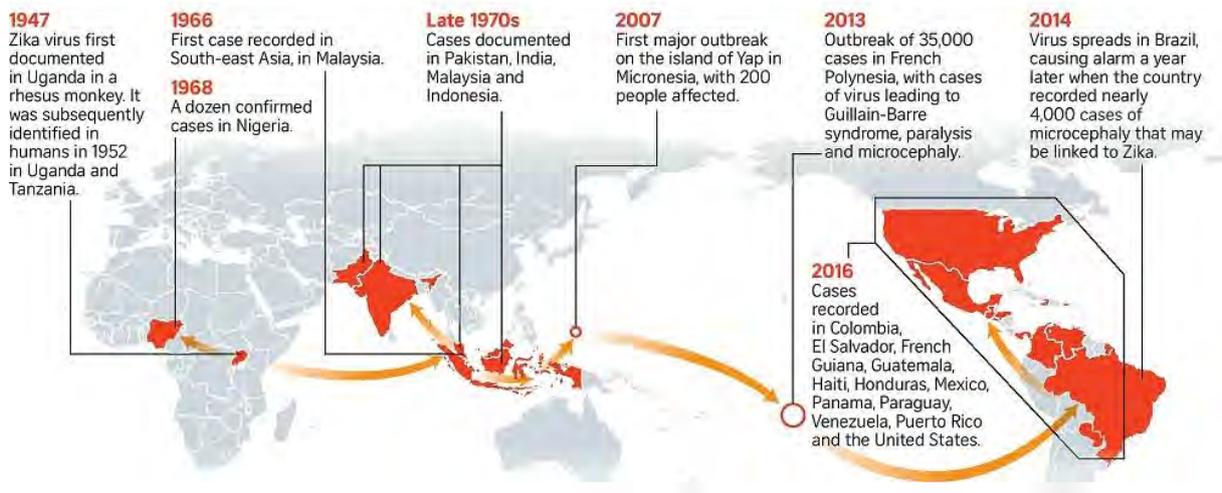


Figure 1 : La propagation de Zika de 1947 à 2014. (lancaster university, WHO, centres for disease control and prevention. St graphics)

Le virus Zika arrive sur le continent américain par le Brésil à la fin de l'année 2014. A cette époque, se tient le championnat du monde de printemps de canoë à laquelle participent la Polynésie française, la Nouvelle-Calédonie, les îles Cook et les îles de Pâques. C'est l'entrée probable du virus car, suite à cette manifestation, on reporte des milliers de patients infectés au Nord du Brésil, principalement dans les régions de Bahia, Maranhão, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Sergipe et Paraíba. Ce n'est que le 15 mai 2015 que le premier cas autochtone de fièvre lié au virus Zika est confirmé officiellement par les autorités. En décembre 2015, dix-huit états du Brésil sur vingt-six sont touchés par le virus et le nombre de cas suspects est estimé entre 440 000 et 1 300 000 (6). D'octobre 2015 à fin Janvier 2016, le Brésil rapportait environ 5079 cas suspects de microcéphalie, alors que le nombre annuel moyen était de 163 cas avant l'épidémie (7). Ces complications ayant un possible lien avec l'infection au virus Zika et des conséquences encore très floues, le Directeur général (DG) de l'OMS décrète la situation d'Urgence de santé publique à portée internationale (USPPI).

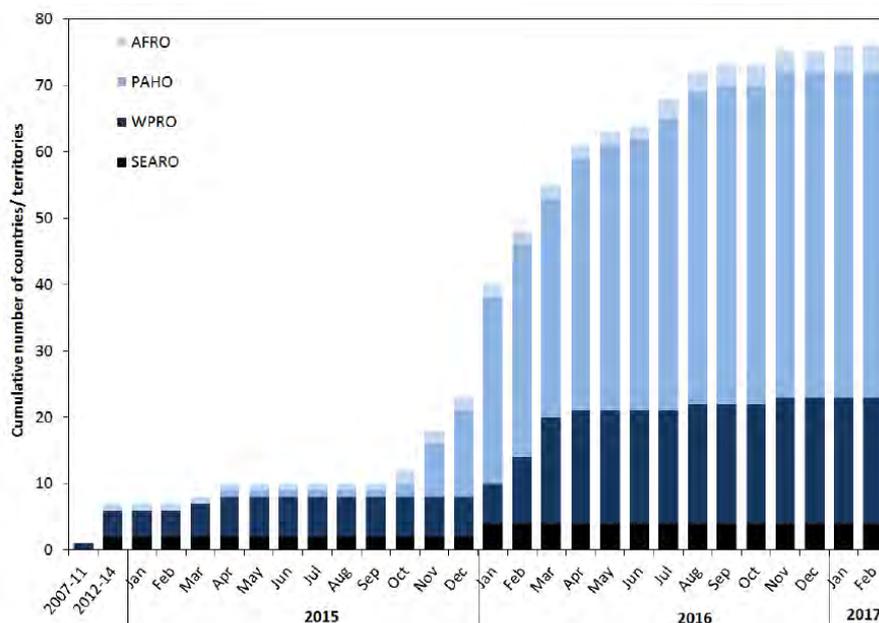


Figure 2 : Nombre cumulatif de pays et territoires par région de l’OMS rapportant une transmission vectorielle du virus Zika pour la première fois par année (2007-2014) et par mois du 1^{er} janvier 2015 au 1^{er} février 2017 (8) AFRO : Bureau de l’OMS de la région d’Afrique ; AMRO/PAHO : Bureau l’OMS de la région des Amériques ; WPRO : Bureau de l’OMS de la région Pacifique Ouest ; SEARO : Bureau de l’OMS de la région Sud Est Asie

Comme on peut le voir sur la [Figure 2](#), le virus se propage rapidement. En juin 2017, cinquante-six pays ou territoires rapportaient une circulation active du virus Zika : parmi eux, on compte presque tous les pays d’Amérique Latine et des Caraïbes (43 pays), trois pays africains (Angola, Cap Vert, Guinée Biseau), les Maldives et neufs îles du Pacifique (les Fiji, les îles Marshall, Les Etats fédérés de Micronésie, Palau, Nouvelle-Calédonie Papouasie, Samoa, Singapour, les îles Solomon et Tonga) (9) (10). Comme on peut le voir dans le Tableau 1, chaque étape de l’histoire de ces infections révèle une nouvelle facette du virus Zika complexifiant d’autant plus la réponse à y apporter.

	Iles Yap (Pacifique)	Polynésie française (Pacifique)	Brésil (Amériques)
Population	7500	270 000	206 000 000
Cas confirmés	49	340	697
Infections estimés (% de la population)	5005 (75%)	30 000 (11,5%)	220 213 (0,1%)
Découvertes épidémiologique	Première épidémie, première détection du virus Zika en dehors de l'Asie et de l'Afrique	Transmission non vectorielle possible (materno-fœtale, sexuelle, transfusion)	Première détection en Amériques, association avec les microcéphalies
Découvertes cliniques	Rash, fièvre, arthralgie et conjonctivite	SGB, malformation du SNC	SGB, malformation du SNC
Cas de malformation du SNC	0	17	2653
Principaux défis	Identification du virus Zika	Haute incidence de SGB	Capacités des laboratoires pour confirmer les cas ; haute incidence de microcéphalie

Tableau 1 : Comparaison des épidémies de virus Zika dans l'Etat de Yap, en Polynésie française et au Brésil (10)

B. VIRUS

1- CARACTERISTIQUES GENERALES

Le virus Zika est un virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire de polarité positive avec un génome de 10,7 kilobases. Celui-ci code pour une seule polyprotéine qui est clivée par des protéases de l'hôte et virales en trois protéines structurales : la protéine de capsid, la protéine associée à la membrane et la protéine de l'enveloppe (C, prM/M, et E) et sept protéines non-structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, et NS5) (11). Les parties terminales 5' et 3' sont des séquences non transcrites communes aux *Flaviviridae* qui pourraient jouer un rôle dans la conservation et le cycle du génome (12). La protéine E, glycoprotéine de surface visible sur la [Figure 3](#), est impliquée dans la liaison cellulaire du virus avec l'hôte et la fusion membranaire. De ce fait, il est la première cible des anticorps, une cible thérapeutique et

vaccinale intéressante. Les protéines non structurales jouent un rôle vital dans la réplication des *Flavivirus* et dans la mobilisation du système immunitaire à médiation cellulaire.

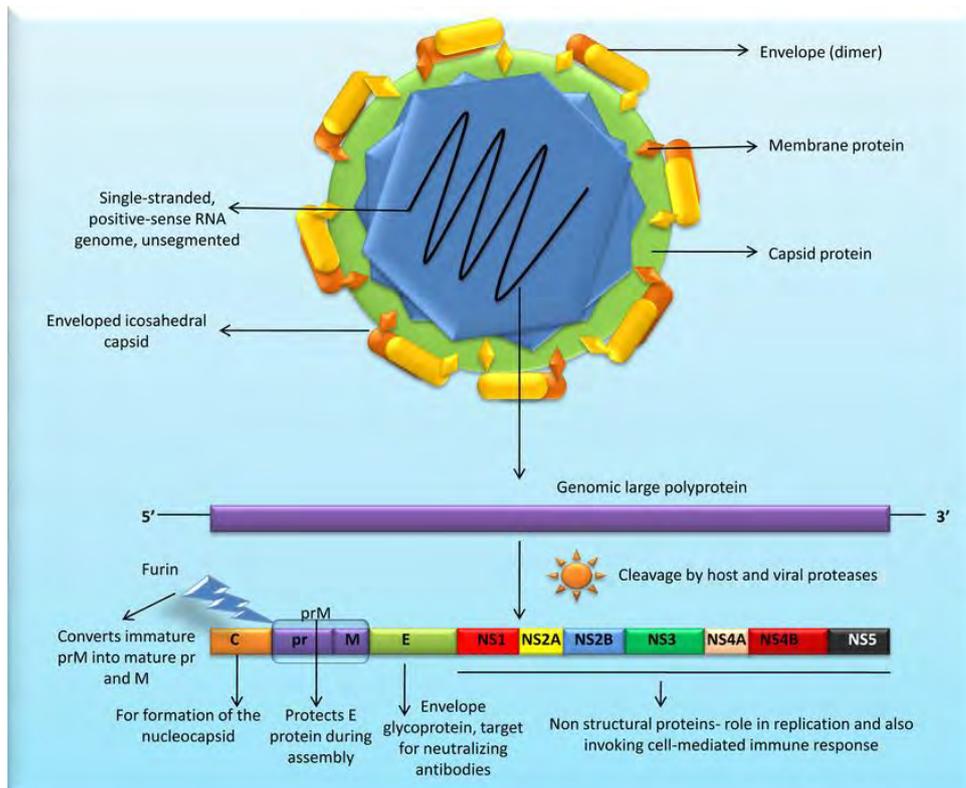


Figure 3: Structure du virus Zika virus et de son génome (12)

2- VARIABILITE

Une étude génétique utilisant les séquences dérivées du gène NS5 a démontré l'existence de trois lignées du virus Zika : une provenant de l'Est Africain (souche prototype Ouganda), une de l'Ouest Africain (souche Sénégal) et une Asiatique (souche 2007 Yap) (13). Le génome du virus Zika (la lignée MR 766), complètement séquencé pour la première fois en 2007, permet de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et l'origine du virus. Contrairement à la souche prototype MR766, la souche venant des îles Yap, celle de la Polynésie Française et trois souches du Sénégal ont un motif glycosylé à la position 154 de l'enveloppe virale (14). Ce site de glycosylation peut expliquer l'augmentation de virulence observée. L'étude de Faye et al. suggère que les deux lignées africaines sont parties de l'Ouganda vers 1920 et ont migré de l'Est vers l'Ouest indépendamment. La lignée MR 766 se serait propagée de l'Ouganda vers la Côte d'Ivoire et vers le Sénégal entre 1935 et 1940. La seconde lignée, quant à elle, aurait diffusé de l'Ouganda vers le Nigeria et l'Afrique centrale autour de 1935 avec une

dispersion tardive au Sénégal. Par la suite dans les années 1940, le virus Zika serait arrivé en Asie où il aurait évolué pour donner la souche asiatique (15). Comme on peut l'observer sur la Figure 4, toutes les souches provenant d'épidémies récentes sont fortement ressemblantes à la souche asiatique, ce qui confirme l'hypothèse du changement génétique de la souche et de sa virulence. Les séquences provenant du Brésil, de la Colombie, de Puerto Rico, et du Guatemala ont montré plus de 90% de nucléotides identiques à la souche de la Polynésie Française (5). Cependant, il y a une forte conservation parmi les différentes lignées de Zika avec moins de 12% de divergence au niveau des nucléotides, ce qui est prometteur pour le développement d'un vaccin (16).

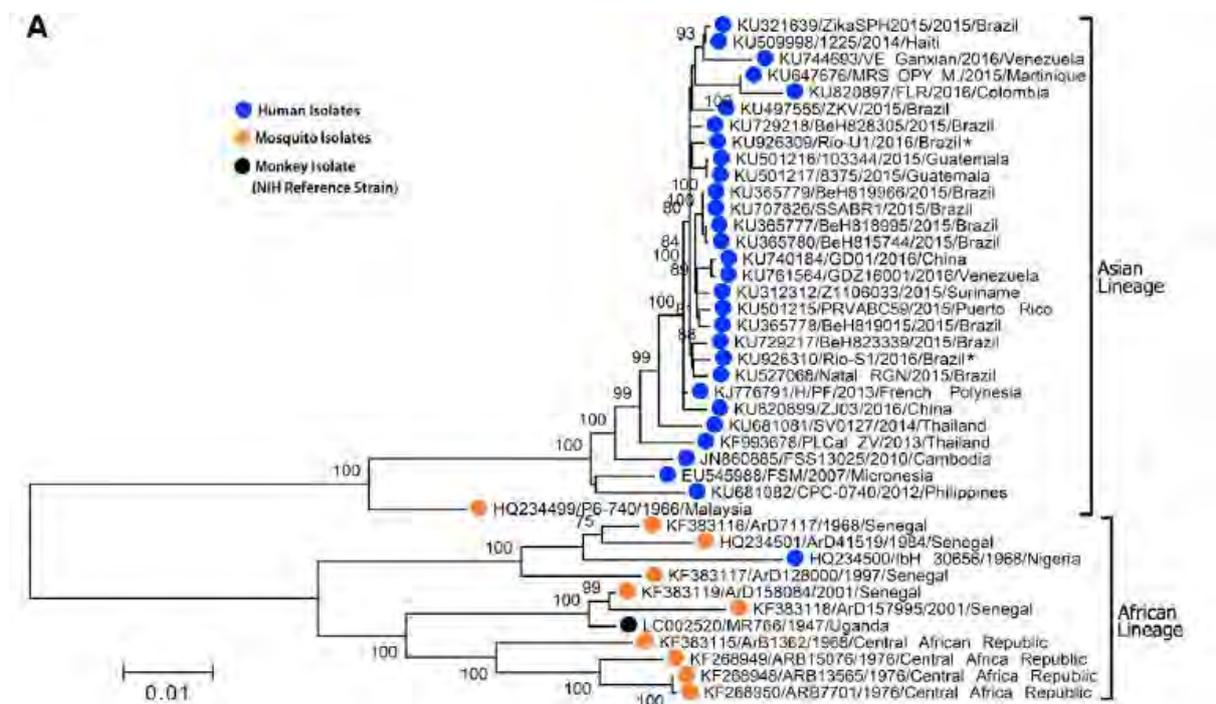


Figure 4: Evolution Génétique du virus Zika (17)

Arbre phylogénétique construit à partir d'une base de données de 41 séquences virales complètes de virus Zika. Les souches isolées de l'humain, du moustique et du singe sont libellées, respectivement, avec des cercles bleus, oranges et noirs. Les sous types sont indiqués à droite de l'arbre. Les nouvelles souches Rio-U1 et Rio-S1 sont indiquées par une étoile.

C. VECTEUR

Le virus Zika est un arbovirus, c'est-à-dire qu'il est transmis le plus souvent par la pique d'un arthropode, ici, il s'agit d'un moustique. Les moustiques comme tous les Diptères possèdent la particularité de vivre en milieu aquatique au stade de larve et de nymphe et en milieu aérien à l'âge adulte. Comme on peut le voir sur la Figure 5, son cycle commence par la ponte des œufs dans de l'eau stagnante. Au bout d'un à deux jours les œufs éclosent. Au cours d'une sécheresse ou de température basse, les œufs peuvent survivent au maximum deux mois en rentrant en dormance jusqu'à se retrouver à nouveau dans de bonnes conditions. Il faut ensuite six à dix jours pour que la larve devienne nymphe et passent au stade adulte. Le repas sanguin est nécessaire à la femelle pour lui fournir les nutriments utiles à la maturation de ses œufs. Le genre *Aedes* est connu pour sa couleur noir tacheté de blanc, ce qui lui vaut son surnom de moustique tigre (18).

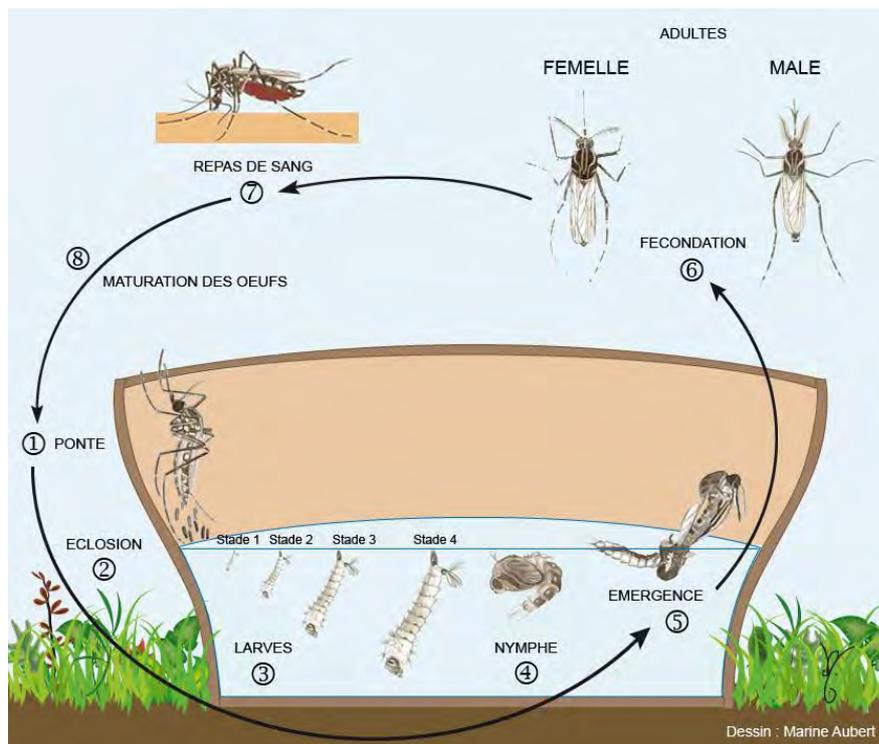


Figure 5 : Cycle de vie du moustique (18)

ZIKV a été isolé pour la première fois chez *Aedes africanus* en 1948 (1). Tous les vecteurs du virus Zika connus sont des moustiques. De 1956 à 2015, le virus Zika a été identifié parmi 18 espèces de moustiques (19). Deux espèces du sous genre *stegomyia* de *Aedes* (*Ae.*) ont été liés à presque toutes les épidémies de virus Zika : *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*, tous deux vecteurs de la dengue, du chikungunya et de la fièvre jaune. Mais on ne les retrouve pas à chaque fois. Ainsi, pendant l'épidémie dans l'état de Yap et en Polynésie française, il a été mis en évidence que *Ae. hensili* et *Ae. polynesiensis* avaient joué un rôle majeur (20). Il apparaît donc important d'investiguer tous les facteurs de risque liés aux vecteurs : le genre, la localisation et l'abondance du moustique, l'exposition humaine et les conditions d'infection par le virus, comme la compétence du vecteur. Celle-ci indique son aptitude à être infecté par un hôte vertébré, à assurer le développement du virus et à le transmettre à un autre hôte. Il a été démontré que deux populations de la même espèce de moustiques peuvent présenter des compétences différentes pour le virus Zika, celle-ci étant déterminées génétiquement. *Ae. albopictus* est considéré pour avoir une plus faible capacité vectorielle que *Ae. aegypti* pour transmettre des arbovirus, Zika inclus (21). De plus, une population de moustiques présente des niveaux de compétences différents en fonction de la souche du virus Zika. La répartition géographique de chaque population est associée à des conditions environnementales qui leur sont propres : température, altitude, précipitation, humidité, zone urbaine ou rurale, végétation. *Ae. aegypti* est originaire d'Afrique, il est introduit dans le nouveau monde par les déplacements d'esclaves. *Ae. albopictus*, originaire d'Asie, s'est propagé en Inde, dans les îles du Pacifique et rapidement en Europe et en Amérique dans les années 1980. Aujourd'hui les deux espèces sont présentes dans la plupart des villes asiatiques, sur une grande partie de l'Amérique et dans les zones tropicales et subtropicales du monde (22). Leur distribution peut être observée sur les [Figures 6 et 7](#), celle-ci a été estimée en combinant des données de la littérature et des facteurs environnementaux. On note une concentration d'*Ae. aegypti* dans le Nord du Brésil, le Sud-Est de l'Asie mais il est relativement absent de l'Europe et de l'Amérique du Nord, contrairement à *Ae. albopictus*. Celui-ci peut survivre dans des pays plus tempérés que *Ae. aegypti*, ce qui étend les zones à risque d'épidémie, particulièrement dans un contexte de réchauffement climatique (16). *Ae. aegypti* est un vecteur principalement urbain qui utilise les containers artificiels et l'eau stagnante pour pondre ses œufs. *Ae. albopictus* est connu pour être plus péri-urbain, voire rural (Europe, Asie, Amérique du Nord), mais a été observé s'adaptant à un environnement urbain. Les *Aedes* piquent de préférence durant la journée. Ces données sont importantes car elles influencent les mesures de prévention. Il faut garder à l'esprit que si la présence du vecteur n'est pas une cause suffisante pour une circulation autochtone du virus elle représente néanmoins une cause nécessaire.

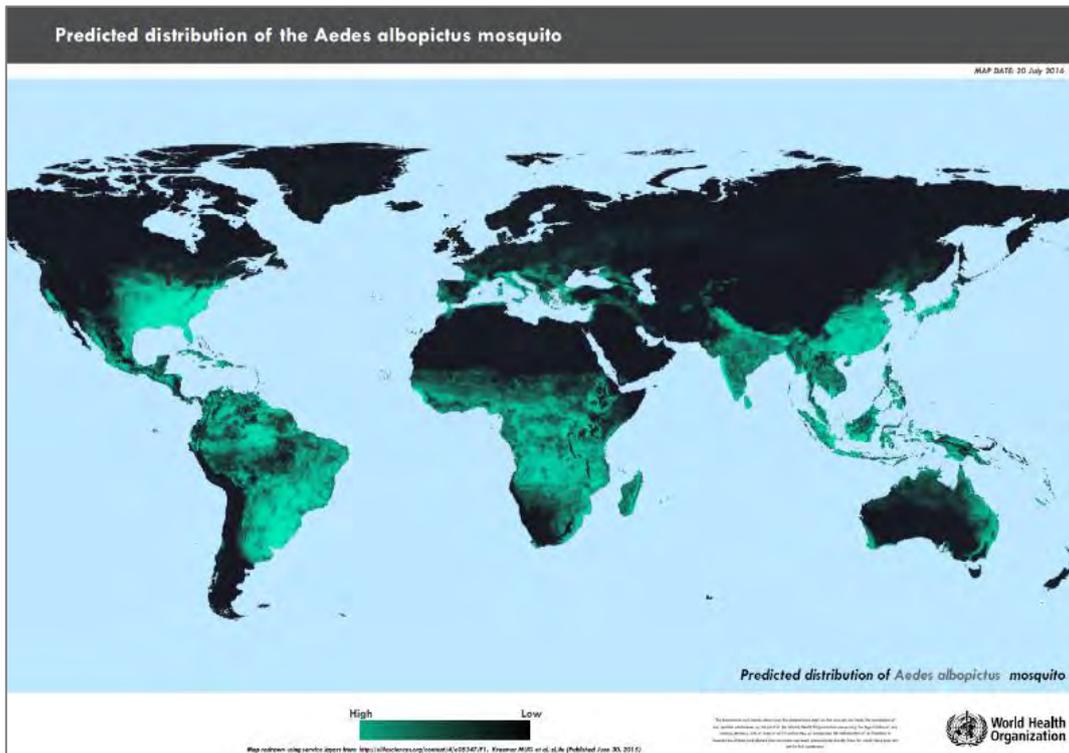


Figure 6 : Distribution des moustiques *Aedes albopictus* (OMS, 2016) distribution estimée en fonction de données de la littérature et de facteurs environnementaux.

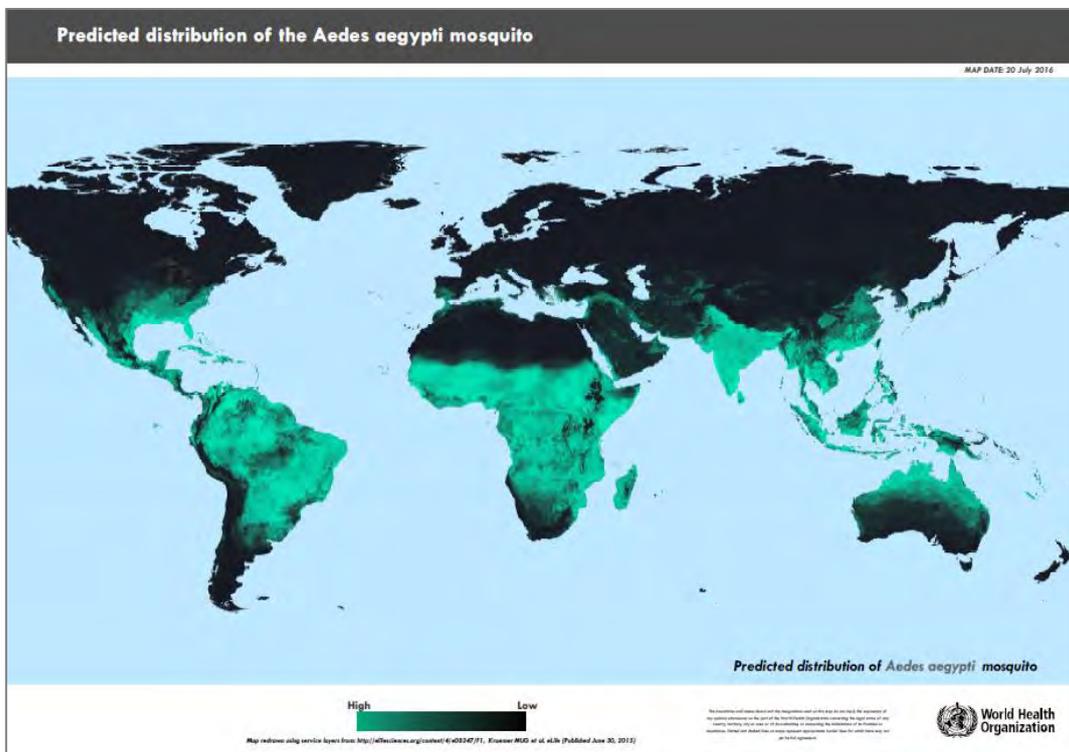


Figure 7 : Distribution des moustiques *Aedes aegypti* (OMS, 2016) distribution estimée en fonction de données de la littérature et de facteurs environnementaux.

D. HOTES ET RESERVOIRS ANIMAUX

Les arbovirus sont souvent préservés dans la nature grâce à des cycles de vie complexes impliquant des espèces animales servant de réservoirs aux virus. Un hôte appelé réservoir est un être vivant dans lequel un agent pathogène peut survivre indéfiniment. Il existe aussi des hôtes secondaires ou accidentels qui ne sont pas nécessaires à la survie du pathogène. La plupart du temps, les hôtes réservoirs sont des vertébrés, des mammifères ou des oiseaux. De plus, les humains sont à plus haut risque d'infection par un agent pathogène circulant dans le système sanguin d'un vertébré que d'une autre espèce. En effet, les espèces proches de l'humain sont plus susceptibles d'être infectées par le même pathogène que ceux-ci, c'est pourquoi les primates sont des réservoirs pour beaucoup de maladies humaines et notamment d'arboviroses. Les recherches sont donc concentrées en priorité sur les primates. Mais d'autres facteurs comme la fréquence et la quantité de l'exposition, l'immunité ou la variabilité génétique de l'hôte ou du pathogène peuvent influencer la susceptibilité d'un hôte pour un nouveau pathogène (23). À ce jour, aucun hôte réservoir n'a été établi pour le virus Zika. L'existence d'un réservoir animal peut remettre en question les mesures de contrôle locales et régionales. En effet, éliminer le virus de la population humaine et vectorielle n'éradiquera pas totalement le virus si celui-ci vit aussi dans une autre population. La surveillance de toutes les espèces domestiques et sauvages est impossible du fait de la mobilisation trop importante de ressources, tant financières que logistiques, qu'elle imposerait. Cependant, une analogie avec des hôtes non humains portant un virus proche de Zika ou partageant le même vecteur peut permettre de prioriser les animaux à étudier. Par exemple, le moustique *Aedes* se nourrissant principalement sur des mammifères et, ceux-ci constituant les réservoirs de la plupart des arbovirus transmis par *Aedes*, il semble pertinent d'étudier ces animaux en priorité (23). De même, une étude mexicaine a corrélé les cas humains d'infection au virus Zika avec la probabilité d'interaction significative entre le moustique *Aedes* et les mammifères environnants. Le résultat montre qu'une majorité des cas autochtones sont présents dans les régions qui ont un haut score d'interactions. Les auteurs posent l'hypothèse qu'il existe un risque significatif que des mammifères synanthropes comme la chauve-souris, les rongeurs et les marsupiaux soient infectés, favorisant la propagation du virus (24). La preuve de l'exposition naturelle au virus Zika (par test sérologique), répertoriés sur la [Figure 8](#), a été documentée parmi les singes du nouveau monde (25) mais aussi bien parmi divers animaux sauvages (lions, éléphants...) ou domestiques (chèvres, moutons, chevaux, canards...) (26). Même si des infections naturelles n'ont pas été documentées pour toutes les espèces potentielles, certains animaux ont été infectés avec succès dans des laboratoires comme le lapin, la souris, le cochon d'Inde (26) ou la chauve-souris (24).

La preuve d'une infection chez un animal ne signifie pas pour autant qu'il constitue un réservoir et est donc capable de contenir ZIKV dans un cycle biologique. Ainsi, la question cruciale est de savoir si cet animal pourra jouer un rôle dans la réémergence du virus dans la population humaine.

L'environnement constitue donc un élément essentiel à prendre en compte, d'autant plus que la destruction des forêts et des habitats sauvages engendre une exposition de l'homme et des moustiques à de nouvelles espèces animales, potentiellement de nouveaux hôtes et de nouveaux agents pathogènes. Ajoutant à la complexité, toute modification d'interaction peut créer un nouveau schéma dans le cycle du virus.

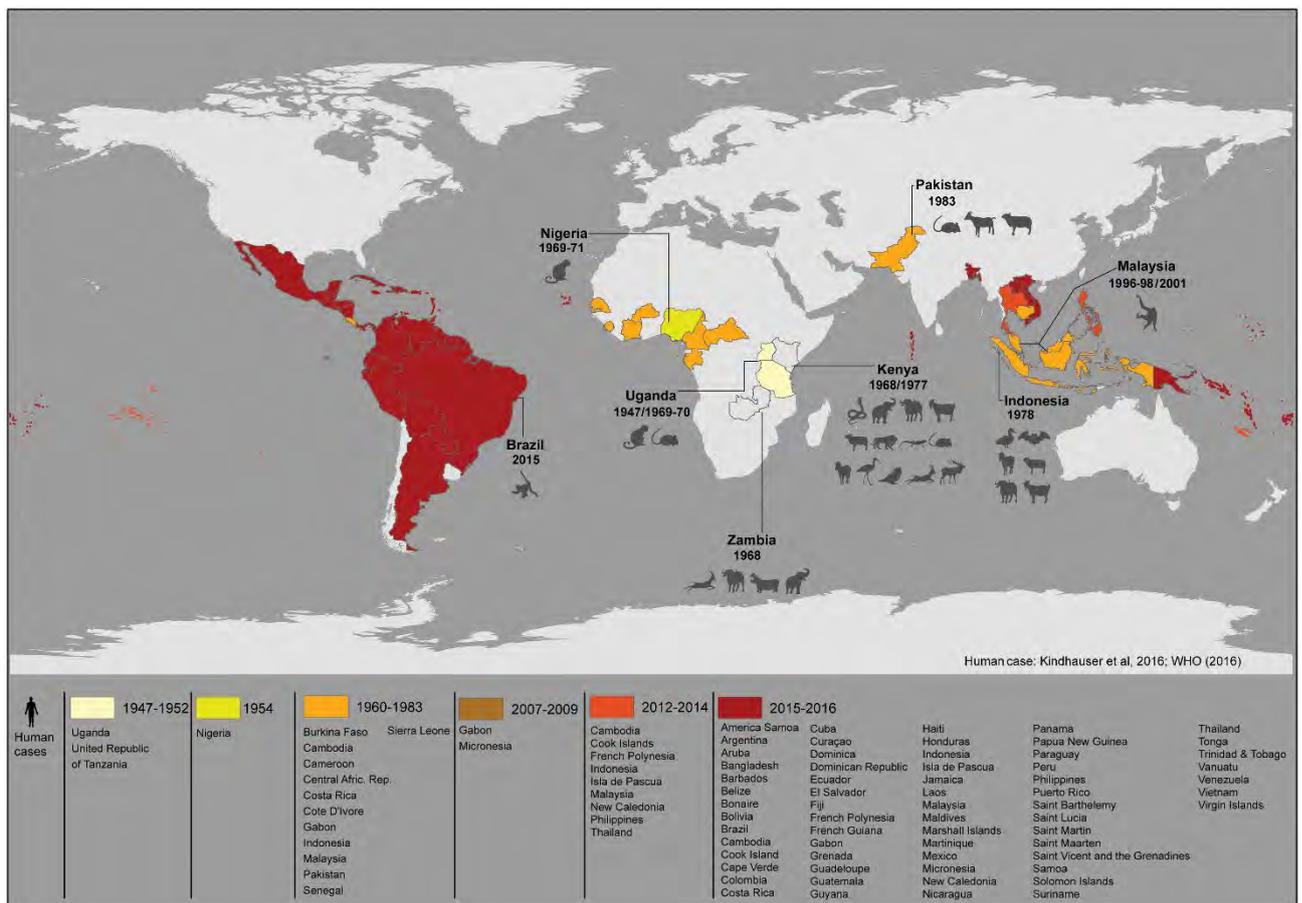


Figure 8 : Chronologie de la propagation du virus Zika chez l'homme et chez l'animal dans le monde. Les pays colorés sont ceux ayant rapporté des cas humains autochtones par vecteur et ceux libellé avec l'année et la silhouette de l'animal ont décrit des cas d'infection naturelle de virus Zika chez l'animal. (26)

E. CYCLE DE TRANSMISSION

Le cycle de transmission du virus Zika, récapitulé sur la Figure 9, n'est pas encore totalement connu. Cet arbovirus, en accord avec sa définition, se transmet horizontalement par la pique d'un moustique infecté. C'est le plus commun des modes de transmission. Il s'effectue durant un repas sanguin de la femelle moustique par injection de sa salive infectée chez un hôte. Après la pique, le virus circule dans le sang pendant une phase de virémie puis pénètre dans les cellules pour la réplication de son génome. Le prochain moustique qui viendra se nourrir sur la personne virémique deviendra à son tour porteur du virus. Le virus peut circuler dans un environnement sauvage parmi des primates non-humain dans un cycle appelé enzootique. L'animal qui arrivera à maintenir le virus au sein d'un cycle sera un réservoir naturel du virus. Le moustique infecté du cycle sylvatique, *Ae. africanus* ou *luteocephalus*, pourra venir piquer un humain et faire basculer le virus dans un cycle épidémique chez les hommes. Le cycle parmi les humains s'effectuera dans un environnement plutôt urbain, les moustiques *Ae. albopictus* et *aegypti* impliqués vivant globalement majoritairement en ville.

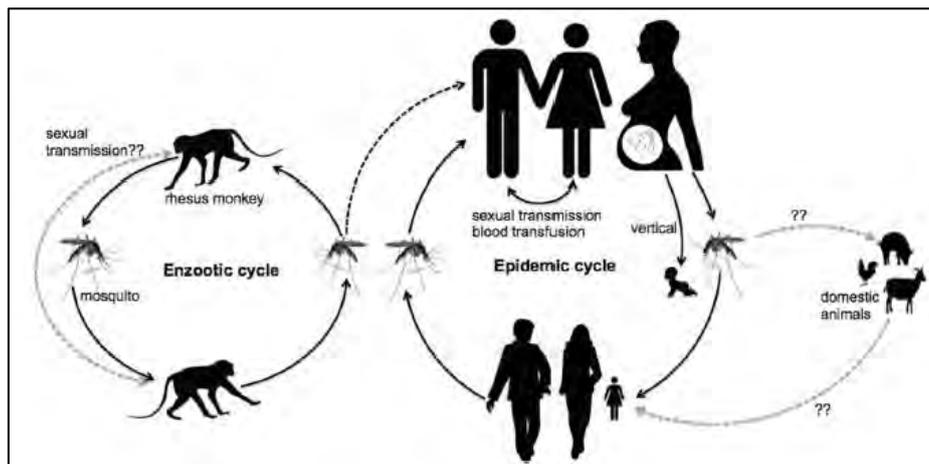


Figure 9 : Cycles de transmission du virus Zika. Dans un environnement sylvatique, ZIKV circule dans un cycle enzootique impliquant un moustique infecté et des singes. Un passage du moustique infecté vers un environnement urbain peut infecter un humain (ligne pointillée). Le cycle épidémique est maintenu par une réplication virale chez le moustique et l'humain. Le virus peut être transmis par relation sexuelle, transfusion sanguine et verticalement chez les humains. On ne sait pas si le virus peut circuler parmi les animaux domestiques (ligne à droite pointillée grise) ou par voie sexuelle chez les singes (ligne à gauche pointillée grise) (27).

Des transmissions non vectorielles verticales ont été rapportées chez les humains : ZIKV peut être transmis de la mère au fœtus pendant la grossesse. La transmission durant l'allaitement en cas de pathologie du sein est possible mais n'a jamais été documentée. La transmission périnatale avait déjà été prouvée pour d'autres arbovirus comme la dengue ou le chikungunya, ce ne fut donc pas surprenant de le constater pour le virus Zika. Cependant, il existe aussi une transmission transplacentaire. L'ARN du virus Zika a été détecté dans le liquide amniotique, le sang et les tissus de nouveau-nés nés avec une microcéphalie (5).

Tous les modes de transmission ne sont pas encore établis, il semblerait que la transmission par voie sexuelle du virus entre singes soit possible. Un cas de transmission du virus chez l'homme après la morsure d'un singe infecté a été observé en Indonésie, cependant l'infection préalable par un moustique n'a pas pu être écartée (28).

Des transmissions du virus Zika par relation sexuelle, par transfusion, par greffe de moelle osseuse ou transplantation d'organe ont été rapportées. Les cas de transmission non vectorielle sont généralement décrits dans des zones non touchées par l'infection ou exempt du vecteur. Une infection autochtone, selon l'OMS, est « *une infection contractée dans le pays, c'est-à-dire par des personnes sans antécédent de déplacement pendant la période d'incubation ou ayant voyagé exclusivement dans des zones non touchées durant cette période* ».

Le virus Zika comme agent potentiel d'une infection sexuellement transmissible est un défi de taille et ne peut pas être pris à la légère. En effet, en 2008, un scientifique américain qui conduisait une étude sur les moustiques au Sénégal a présenté des symptômes apparentés au virus Zika en revenant aux Etats Unis. Il est important de noter que le patient avait une prostatite et une hématospermie. Sa femme, qui n'avait aucun antécédent de voyage hors des Etats Unis depuis 2007 a développé un syndrome grippal, suggérant une transmission suite à des relations sexuelles. Les deux diagnostics ont été confirmés par sérologie (29). En décembre 2013, pendant l'épidémie en Polynésie Française, un homme de 44 ans a consulté pour hématospermie. Il ne présentait pas de signes d'infection urinaire, de prostatite, d'urétrite ou de cystite et il ne rapportait pas de récent contact avec une personne infectée par le virus du Zika. Le virus était présent dans son sperme, ses urines mais pas dans son sang. La détection dans le sperme mais pas dans le sang suggère une réplication virale dans le tractus génital. Pendant sa convalescence, alors que les urines sont devenues négatives, le virus a continué à être détectable dans le sperme (30). La durée maximale de présence du virus dans le sperme reste inconnue, une étude a détecté le virus 141 jours après les premiers symptômes (Figure 11) (31). Cette présence permet une transmission sexuelle tardive et

pourrait jouer un rôle sur la fertilité (32). En 2016, une femme a été infectée de 32 à 41 jours après les premiers symptômes de son mari (si on considère une incubation de 3 à 11 jours) (33).

Pour prévenir une potentielle transmission par transfusion, les banques de dons de sang ont été analysées en Polynésie française. De novembre 2013 à février 2014, 2,8% des dons de sang étaient positifs pour l'ARN du virus Zika. Pourtant tous les donneurs étaient asymptomatiques au moment du don (34). Même s'il est difficile de confirmer ou d'infirmer une probable transmission par don du sang, une analyse de chaque don est recommandée en zone d'endémie, pour éviter d'étendre l'infection. La prévalence d'infection parmi un lot de dons sanguins peut aussi permettre d'estimer la phase de l'épidémie. Ainsi, connaître le cycle de transmission du virus Zika permet de mieux surveiller et lutter contre l'épidémie.

F. DIAGNOSTIC

Le diagnostic du virus Zika peut se faire de deux façons : par une détection directe de ses acides nucléiques ou de manière indirecte par la mise en évidence des Immunoglobulines (Ig) produites en réaction à la présence du virus dans le corps humain. Une bonne connaissance de la cinétique du virus Zika lors de l'infection humaine est essentielle pour déterminer la stratégie optimale de diagnostic de l'infection. Si les symptômes du patient ont débuté il y a moins de sept jours, une détection des acides nucléiques sur du sérum, du sang total ou des urines est recommandé. Dépassé les sept jours, il faudra effectuer une sérologie sur du sang total ou du sérum.

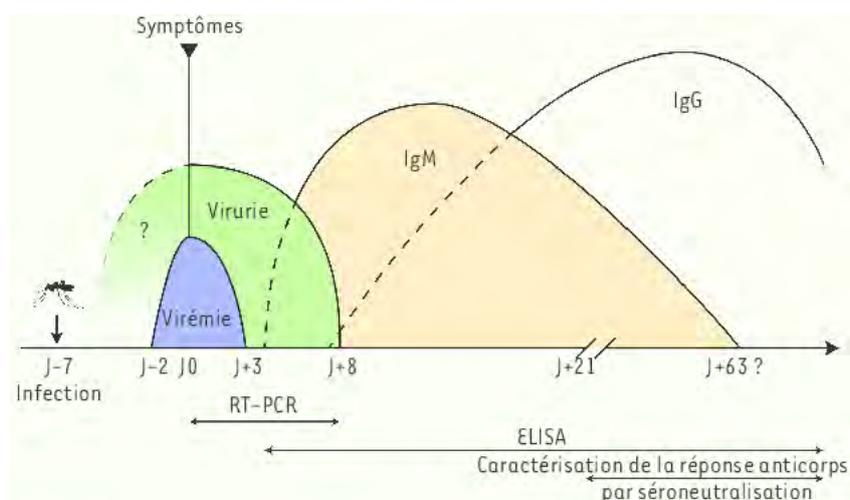


Figure 10 : Cinétique des marqueurs biologiques (virologiques et sérologiques). *J+/- n : jour par rapport à l'apparition des symptômes* (35)

1- DIAGNOSTIC DIRECT

La présence du virus Zika peut être confirmée par une recherche directe de ses acides nucléiques au moyen d'une RT-PCR (Transcription inverse – réaction de polymérisation en chaîne) (Figure 11). Les séquences amorces utilisées par les laboratoires doivent être actualisées régulièrement pour pouvoir détecter les lignées récentes de virus Zika.

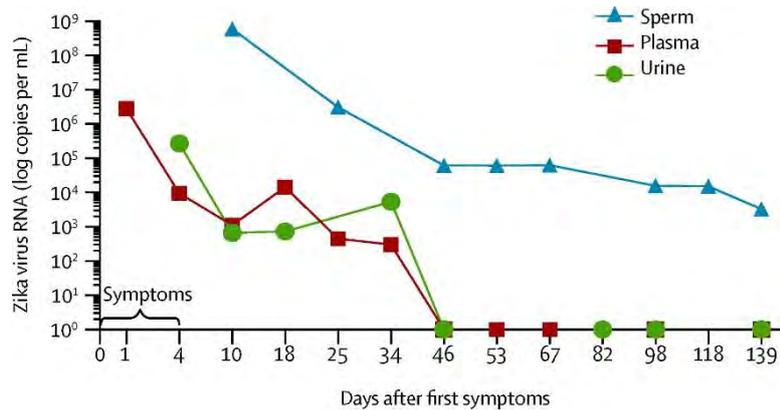


Figure 11 : Cinétique de détection de l'ARN du virus Zika dans le plasma, les urines, et le sperme, quantifié par RT-PCR (Copies/mL) (31)

Le virus du Zika a été détecté dans des échantillons de sang, de salive, d'urine, de liquide céphalo-rachidien, de sperme et au niveau nasal (36). Les données provenant de l'épidémie de Polynésie française décrivent une virémie de faible intensité et courte. Les résultats négatifs doivent être interprétés avec précaution, car la virémie chute rapidement sept jours après le début des symptômes et le résultat dépendra des limites inférieures de sensibilité des tests utilisés (36). Cependant, le virus Zika est présent sur une période plus longue dans le sang total comparé à sa présence dans le plasma (37). Par ailleurs, d'autres études démontrent que le virus serait présent plus longtemps dans le sperme (Figure 11) et les urines. Dans le sérum, le virus est généralement détecté jusqu'à trois à cinq jours après le début des symptômes, son pic de concentration étant à l'apparition des symptômes. La période de détection dans la salive est la même que dans le sérum. Dans les urines, la charge virale semble être à son maximum du cinquième au septième jour et persiste plus longtemps que dans le sang. Un cas de détection d'ARN de Zika dans les urines a été rapporté, vingt-huit jours après le début des symptômes (38).

2- SEROLOGIE

Idéalement des échantillons de sérum sont prélevés à deux ou trois semaines d'intervalles minimum, le premier, cinq jours après les premiers symptômes. En effet, pour les *Flavivirus*, les Immunoglobulines M peuvent généralement être détectées dans les jours suivants les premiers symptômes jusqu'à 3 mois après. Les IgG produites par la suite, persistent pendant des mois, voire des années (Figure 10). La présence d'immunoglobulines de différents *Flavivirus* suite à une infection ou à une vaccination peuvent fausser les tests sérologiques en créant une réaction croisée. Il est donc important de prendre en compte l'environnement du patient et son exposition à d'autres virus avant toute conclusion. Cette problématique est particulièrement vraie dans les zones où la dengue sévit à l'état endémique et où plus de 90% de la population a été exposée au virus de la dengue et à une co-circulation de plusieurs arbovirus (16). La sérologie peut être réalisée par dosage immuno-enzymatique ou par immunofluorescence. La technique la plus spécifique est la séroneutralisation par plage de lyse mais elle est lourde à mettre en œuvre en routine.

Pendant une flambée épidémique, on ne teste pas tous les cas suspects. Il est essentiel de prioriser les populations à risques : patients ayant eu des relations sexuelles avec une personne infectée, patients avec un tableau clinique suspect présentant des troubles neurologiques, les femmes enceintes ayant été dans des zones à risques, les femmes enceintes dont le fœtus semble présenter des anomalies congénitales, les nourrissons dont la mère est infectée, particulièrement s'il y a allaitement, les morti-naissances ou les avortements spontanés. (36)

G. MALADIE A VIRUS ZIKA ET SIGNES CLINIQUES

La première description clinique de l'infection au virus Zika est faite en 1954 chez un homme de 34 ans infecté volontairement avec une souche isolée du Nigeria et exempt de toutes autres infections. Quatre-vingt-deux heures après l'inoculation du virus, les premiers symptômes dont fièvre et maux de tête apparaissent. Le mal de tête dure deux jours avec léger malaise et pyrexie mais il ne présente aucun autre symptôme. Au matin du septième jour le patient commence la phase de rétablissement (39). Lors des épidémies en Polynésie française et dans l'Etat de Yap, les signes cliniques les plus fréquemment observés étaient fièvre, rash cutané, arthrite et/ou myalgie, conjonctivite et fatigue (Figure 12). Le rash cutané a été décrit comme une éruption cutanée érythémateuse d'évolution descendante, du visage aux extrémités des membres, prédominant au tronc, et prurigineuse (40). Une conjonctivite, une

douleur derrière les yeux, des troubles digestifs ou encore des œdèmes des mains ou des pieds peuvent apparaître. Dans la plupart des cas, les troubles sont modérés et ne nécessitent pas d'hospitalisation (41).

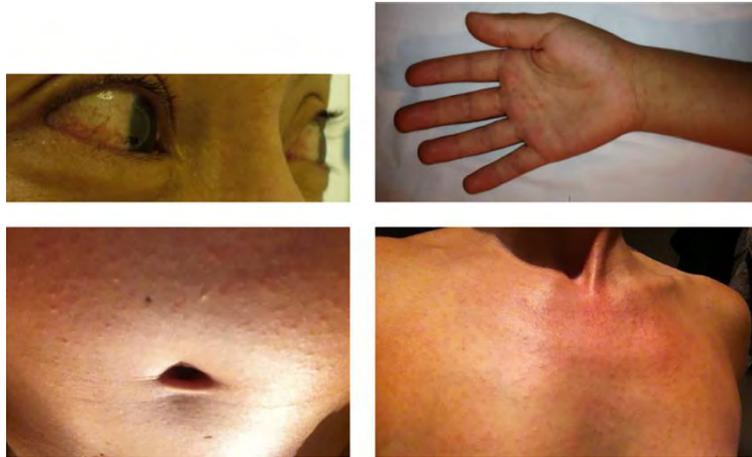


Figure 12 : Conjonctivite et rash lors d'une infection au virus Zika, observé pendant les épidémies de Polynésie française et de l'Etat de Yap (5)

Les symptômes pseudo-grippaux observés avec le virus Zika sont relativement classiques pour les infections arbovirales. Cependant, cela ne concerne qu'une minorité des patients car 80% des cas d'infection au virus Zika sont asymptomatiques (35).

Sans diagnostic biologique, il est difficile de différencier l'infection au virus Zika de celle au virus de la dengue ou du chikungunya, même s'il existe des différences minimales dans les signes cliniques (Tableau 2).

Symptômes	Dengue	Chikungunya	Zika
<i>Fièvre</i>	++++	+++	+++
<i>Myalgie/ Arthralgie</i>	+++	++++	++
<i>Œdèmes des extrémités</i>	0	0	++
<i>Rash maculo-papuleuse</i>	++	++	+++
<i>Douleur rétro-orbitale</i>	++	+	++
<i>Conjonctivite</i>	0	+	+++
<i>Lymphadénopathie</i>	++	++	+
<i>Hépatomégalie</i>	0	+++	0
<i>Leucopénie/ Thrombopénie</i>	+++	+++	0
<i>Hémorragie, saignement</i>	+	0	0

Tableau 2 : Clinique comparée de la dengue, du chikungunya et du Zika (4)

H. COMPLICATIONS

Alors que l'infection par le virus Zika n'est pas mortelle pour des adultes en bonne santé, le virus peut causer directement ou indirectement de sévères complications neurologiques et néo-natales.

Pendant l'épidémie en Polynésie française, un nombre inattendu de syndrome de Guillain-Barré (SGB) fut observé (42). Le SGB est une attaque indirecte du virus pendant laquelle le système immunitaire du patient attaque une partie du système nerveux périphérique. Il affecte les nerfs contrôlant la force musculaire et ceux contrôlant la douleur, la température et la sensation du toucher. Il peut en résulter une perte de sensations et une faiblesse, voire une paralysie dans les jambes et/ou dans les bras. L'incidence mondiale du SGB est de 0,8-1,9 cas par an pour 100 000 personnes tous âges confondus (43). Le SGB peut être mortel par ses complications. En effet, 20 à 30% des patients développent des insuffisances respiratoires, des arythmies cardiaques ou des caillots sanguins et requièrent des soins intensifs. Malgré des soins adaptés et optimaux, le taux de mortalité est de 5%. Environ 2/3 des cas de SGB sont dus à une infection par une bactérie (*Campylobacter jejuni*...) ou un virus (dengue, chikungunya, HIV...). Il peut aussi être déclenché lors de l'administration d'un vaccin ou pendant une chirurgie. En Polynésie française une étude cas témoin a été réalisée afin de confirmer l'association entre l'infection par le virus Zika et le SGB. Quarante-deux patients ont présenté un SGB durant l'épidémie d'octobre 2013 à avril 2014. 98% avaient des IgM ou IgG anti-virus Zika et 88% ont présenté des signes cliniques de syndrome grippal. En se basant sur 66% de taux d'attaque de Zika dans la population générale, le risque de développer un SGB est estimé à 0,24 pour 1000 infections au virus Zika (44). Le diagnostic du SGB consiste en un examen du liquide céphalorachidien et d'études neurophysiologiques. Les cas graves de SGB nécessitent une plasmaphérèse ou une injection d'immunoglobulines intraveineuses (43).

Une relation entre le virus Zika et la microcéphalie a d'abord été suspectée au Brésil, à la fin d'octobre 2015, avec une augmentation importante de cas dans l'Etat de Pernambuco au Nord Est du Brésil. D'octobre 2015 à fin janvier 2016, le Brésil rapportait environ 5079 cas suspects de microcéphalie contre un nombre annuel moyen de cas de microcéphalies au Brésil de 163 (7). Le statut d'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale fut déclaré par l'OMS suite à ces données inquiétantes. La microcéphalie est une malformation néonatale qui se définit par une petite taille de la tête, empêchant une croissance optimale du cerveau. La gravité de la maladie est variable, allant d'un développement normal à des manifestations d'épilepsie, d'infirmité motrice cérébrale, de troubles de l'apprentissage, de perte d'audition et de

problèmes ophtalmologiques. Le diagnostic peut se faire au cours de la grossesse par échographie sonore à partir de la 28^{ème} semaine et au cours du troisième trimestre. Il n'existe pas de définition précise du diamètre en dessous duquel on parle de microcéphalie. Différentes mesures anthropométriques sont utilisées : le périmètre crânien du nouveau-né doit être inférieur soit d'au moins deux écart-types ou déviations standards, soit au troisième centile soit d'au moins trois écart-types ou déviations standards par rapport à la moyenne de la population établie en fonction de l'âge et du sexe (45). Alors que la valeur seuil de deux écart-types ou du troisième centile apporte plus de sensibilité, celle de trois écart-types donne une plus grande spécificité (46). Dans tous les cas, on comparera le périmètre crânien du nouveau né 24h après la naissance avec les normes de l'OMS (47). A ce jour, il n'existe aucune thérapeutique mais un bon accompagnement des parents et une stimulation constante des enfants pendant leur développement restent essentiels. Zika, comme les virus appartenant à la famille des TORCH [Toxoplasmose, Others (syphilis, varicelle-zona, parvovirus b19), Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes virus], est associé à de sévères malformations congénitales. Même si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement clairs, le lien entre l'infection au virus Zika et des anomalies du Système Nerveux Central (SNC) chez les fœtus a été scientifiquement établi lors d'une étude de cohorte au Brésil en décembre 2016. Des anomalies parmi les nourrissons ont été observées chez 42% des mères positives pour le virus Zika contre 11,5% du groupe négatif (48).

Cependant, le nombre de microcéphalies ayant pour cause directe une infection au virus Zika est inconnu (49). En effet, toutes les microcéphalies ne sont pas imputables au virus Zika. Au cas par cas, le lien spatio-temporel n'est pas suffisant pour conclure que le virus Zika est la cause de la microcéphalie observée. Ainsi parmi les 5079 cas suspects au Brésil, 462 ont été confirmés comme étant des cas de microcéphalie d'étiologie inconnue, dont 41 présentaient une infection par le ZIKV confirmée en laboratoire; il a été établi que 765 de ces cas suspects n'étaient pas des cas de microcéphalies, tandis que 3852 cas continuent de faire l'objet d'enquêtes (7). Il apparaît que l'augmentation des cas de microcéphalie peut être liée à différents facteurs de risque, parfois combinés, notamment les infections virales, les irradiations... (Tableau 3). En mars 2017, ce n'est pas moins de 31 pays qui déclaraient avoir détecté des cas de microcéphalie à la suite d'une infection au virus Zika (50).

D'autres anomalies neurologiques ont été détectées possiblement liées à l'infection par le virus Zika. Les anomalies cérébrales apparaissent la plupart du temps au scanner en l'absence de microcéphalie. Les rapports font état de myélites, d'anomalies oculaires, de calcifications cérébrales, d'anomalies du cervelet, de retard de croissance intra-utérin et, dans les cas les plus graves, de mortinaissances (51).

Diagnostic différentiel		Diagnostic			
		Fœtus	Nouveau-nés	Mères	Placenta
Infection Virale	Cytomegalovirus	* Amniocentèse ^a : PCR	* Manifestations cliniques	* Antécédents durant la grossesse	* PCR
	Toxoplasmose	* Analyse sérologique (cordocentèse) : PCR, anticorps IgM spécifique	* Analyse sérologique : PCR, anticorps IgM et IgG spécifiques	* Analyse sérologique : PCR, anticorps IgM et IgG spécifiques	* Examen histologique
	Herpes simplex	* Echographie	* Neuroimagerie : TDM ^b , IRM ^c	* Examens spécifiques : par exemple Herpès simplex, syphilis	* Analyse immunohisto chimique
	Syphilis	* Autopsie (cas de mort fœtale)	* Examens du LCR : PCR, anticorps IgM et IgG spécifiques		
Facteurs environnementaux	Métaux lourds (arsenic, mercure, chrome)	* Echographie	* Manifestations cliniques	* Antécédents d'exposition	
	Tabagisme			* Manifestations cliniques	
	Alcool			* Analyse d'urine	
	Irradiation			* Analyse des cheveux	
Causes génétiques	Autosomique récessive ou dominante	* Amniocentèse : entre la 15 ^{ème} et la 16 ^{ème} semaine de gestation	* CGH sur puces ^d	* Antécédents familiaux	
	Troubles chromosomiques	* Echographie			
Autres	Diabète sucré maternel	* Echographie	* Manifestations cliniques	* Antécédents médicaux	
	Hyperphénylalaninémie maternelle		* Analyses biologiques	* Analyses biologiques	

Tableau 3 : Etiologies diverses et méthodes correspondantes de diagnostic différentiel de la microcéphalie.(7) ^a Amniocentèse : prendre en compte les possibilités de contamination. ^b TDM : Tomodensitométrie. ^c IRM : Imagerie par résonance magnétique. ^d CGH : hybridation génomique comparative.

I. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Comme pour d'autres arboviroses, le traitement pour des cas non compliqués d'infection au virus Zika repose sur un traitement symptomatique. Les patients doivent se reposer, s'hydrater suffisamment et si besoin prendre des antalgiques ou antipyrétiques. Dans les zones où co-circulent le virus de la dengue (à potentiel hémorragique), les médicaments de type salicylés, comme l'aspirine, sont à éviter car ils favorisent les saignements. Aucun vaccin n'est disponible pour le moment, tous les moyens de lutte reposent sur la prévention individuelle et collective.

J. MOYENS DE LUTTE

1- LUTTE ANTIVECTORIELLE

La lutte antivectorielle consiste à limiter la transmission du virus Zika par les moustiques en diminuant le nombre de vecteurs compétents pour la transmission du virus. L'espèce de moustique *Aedes* est le principal vecteur des virus Zika, de la dengue, de la fièvre jaune et du chikungunya. La lutte doit donc être coordonnée pour toutes les maladies. *Ae. aegypti* et *albopictus* vivent en zones urbaines et péri-urbaines. Ils sont habitués à vivre dans des lieux domestiques et se servent de l'eau stagnante près des maisons pour pondre leurs œufs. Les mesures de réduction de la population de moustiques peuvent cibler, soit les sites larvaires, soit les moustiques adultes.

Le moyen le plus efficace est d'identifier, de vider, de traiter ou de détruire les habitats aquatiques des œufs et larves à l'intérieur et à l'extérieur des maisons. Tout récipient susceptible de contenir des eaux stagnantes comme des vases, des soucoupes de pots de fleurs, des gouttières, des pneus, des bâches en plastiques, des arrosoirs, des jeux d'enfants, et tout autre objet en plastique laissé à l'abandon. Cette pratique nécessite une vraie participation des communautés qui manquent souvent de connaissances et d'adhérence aux programmes. Ainsi, d'importantes campagnes de communication sont souvent nécessaires pour permettre à la population d'identifier et d'éliminer les lieux de ponte et de mieux comprendre l'intérêt des mesures (Annexe 1). Les zones urbaines peuvent être réaménagées en installant des canaux d'alimentation en eau pour éviter le stockage d'eau domestique par les ménages et en améliorant la gestion des déchets solides. La pulvérisation massive d'insecticide contre le moustique adulte constitue le moyen le plus visible en efficacité à court terme mais à long terme moins efficace car les moustiques montrent des résistances accrues aux produits utilisés.

En termes de protection individuelle, il est conseillé aux habitants de zones à risque de protéger leurs habitats avec des moustiquaires, d'appliquer de l'insecticide à l'intérieur des habitations, de porter des vêtements longs et d'utiliser des produits répulsifs sur la peau et les vêtements.

De nouveaux outils de lutte contre *Aedes* sont en cours d'élaboration et élargiront peut-être l'éventail des possibilités pour lutter contre ces maladies. Par exemple, l'utilisation d'une bactérie parasitaire *Wolbachia* qui altère la survie du moustique, la libération dans la nature de mâles transgéniques avec un gène létal ou de mâles stérilisés par irradiation ou la

dispersion d'insecticide, porté par les femelles allant pondre de réservoir en réservoir, qui bloque la croissance des œufs.

La surveillance entomologique est essentielle pour suivre les populations de moustiques et identifier les différents facteurs susceptibles de modifier la transmission du virus Zika ¹.

2- SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE

Un bon réseau de surveillance est nécessaire pour détecter les cas importés d'infection à virus Zika et un éventuel début de transmission autochtone. Mais aussi pour orienter les mesures de lutte antivectorielle, pour suivre les tendances spatio-temporelles de la propagation et être en mesure de déclarer la fin de la circulation, de distinguer la circulation du virus Zika de la dengue et du chikungunya, de repérer, de recenser et d'évaluer l'impact de la maladie et de ses complications pour orienter l'offre de soins (52). L'infection à virus Zika est inscrite dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en France depuis le 2 février 2016. Un réseau de médecins généralistes sentinelles permet une notification rapide des cas suspectés et confirmés aux Agences régionales de santé (ARS).

Afin de faciliter et de clarifier la surveillance épidémiologique, les définitions des différents profils ont été publiées par l'OMS :

- un cas suspect est un patient présentant un rash cutané et/ou de la fièvre et au moins l'un de ces symptômes : arthralgie, arthrite ou conjonctivite ;
- un cas probable est un cas suspect qui possède des anticorps IgM anti-Zika et un lieu épidémiologique ;
- pour finir, un cas confirmé est une personne chez laquelle une infection récente au virus Zika a été confirmée par un laboratoire :
 - o avec la présence d'ARN ou d'antigène de virus Zika dans le sérum ou dans un autre échantillon (salive, tissu, urine, sang total) ;
 - o ou par la présence d'anticorps IgM anti-Zika associée à un test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT90) pour le virus Zika avec un titre ≥ 20 et un ratio PRNT90 pour le virus Zika par rapport à d'autres *Flavivirus* ≥ 4 (avec exclusion des autres *Flavivirus*).

¹ Voir partie I.D

3- COMMUNICATION ENVERS LES POPULATIONS A RISQUE

Les campagnes de communication envers les populations sont essentielles pour inclure les patients dans la lutte contre les maladies infectieuses. Elles leur permettent de mieux comprendre la situation et de se prémunir contre le virus Zika en adoptant des comportements adaptés. Ces campagnes de communication sont souvent complexes à mettre en place dans des contextes d'urgence. D'une part, on se doit d'informer les populations à risque qui vivent dans les zones avec une transmission active et, d'autre part, ceux qui voyagent. Dans ces situations les cibles prioritaires sont :

- les femmes enceintes ou en âge de procréer et leur(s) partenaire(s). Les conseils seront ajustés à chaque pays en fonction de ses lois et politiques, aux lieux de vie, à la culture et aux religions, exigeant en cela une connaissance fine de ces contextes socio-culturels ;
- les organisations communautaires (groupes religieux, villages, organisations de la société civile, institutions publiques et privées) ;
- les écoles dans les zones affectées ;
- le personnel soignant des zones touchées. Il a valeur d'exemple et va jouer un rôle important dans la transmission des conseils de prévention mais aussi dans la surveillance et les soins, notamment sur les bébés atteints de microcéphalie ;
- le personnel soignant spécialisé des pays non touchés ;
- les voyageurs.

La communication se répartit en deux grandes catégories. En premier lieu celle destinée au grand public par médias interposés et dont le message principal est d'inviter les populations à risque à se protéger contre les piqûres de moustiques. Deux aspects sont mis en avant : la diminution de la densité du vecteur et la protection personnelle (Annexe 1). Il est nécessaire que les médias évoquent aussi la possible transmission sexuelle, les malformations néonatales éventuelles consécutives à l'infection et les signes cliniques. En deuxième lieu, il faut communiquer sur l'incertitude de la situation afin de ne pas être contredit dans le futur et de maintenir ainsi la confiance.

Les Cellules d'intervention en région (Cires) des Antilles et de Guyane ont effectué des évaluations concernant les connaissances, les attitudes et les pratiques de leur population après les campagnes de communication (extrait dans la Figure 13) (52). Les résultats sont instructifs :

- 80% des Guadeloupéens s'estiment bien informés sur la maladie ;

- et pourtant, plus d'une femme sur deux, et seulement 78% des femmes enceintes ont connaissance des risques neurologiques pour les bébés ;
- 20% des personnes interrogées pensent que les messages de prévention ne sont pas assez clairs pour informer sur la maladie ;
- et 17% pour agir contre la propagation du virus.

Concernant les supports, les spots télévisés semblent avoir le meilleur impact :

- 66% rapportent se souvenir d'un message de prévention à la télévision ;
- de spots radio : 44% ;
- d'affiches : 18% ;
- d'internet et des réseaux sociaux : 15%.

Le Zika circule
FEMMES ENCEINTES
PROTEGEZ-VOUS
TOUS RESPONSABLES STOP AUX MOUSTIQUES !

VOUS AVEZ UN INVITÉ...
TOUS RESPONSABLES STOP AUX MOUSTIQUES !

En cas de fièvre ou éruption cutanée ou conjonctivite ou douleurs musculaires ou articulaires chez la femme enceinte

Il est très important pour la femme enceinte de consulter rapidement face à l'apparition d'un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, éruption cutanée ou conjonctivite ou douleurs musculaires ou articulaires. En cas de suspicion d'infection par le Zika, la recherche du virus doit être réalisée dans les deux premiers jours ; si le diagnostic est confirmé un suivi supplémentaire sera alors mis en place comportant entre autres : l'échographie mensuelle à la recherche d'anomalie du fœtus.

Les signes biologiques de l'infection par le Zika étant fugaces, il est très important pour la femme enceinte de consulter rapidement face à une fièvre.

Substances actives et concentration	Marque	Présentation et dénomination
100/100	APARBYL®	Lotions répulsives toutes utilisations
100/100	MOUSTIKULIDE®	Lotions toutes utilisations toutes utilisations à tout risque
100/100	MOUSTIKODIGNE®	Lotions répulsives haute tolérance
	APARBYL®	Lotions préventives sous forme de spray + vaporisateur toutes utilisations
100/100	APARBYL®	Aérosols répulsifs toutes utilisations
	INSECT SCREEN®	Spécies familiales

ARS Martinique Collectivité Territoriale de Martinique

Figure 13 : Campagne de communication sur le virus Zika (ARS Martinique) (52)

II. LE VIRUS ZIKA AU SEIN DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Créée en 1948, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est l'une des institutions de l'Organisation des Nations Unies (ONU). Elle réunit 194 Etats membres et se compose de trois niveaux : le siège à Genève, les structures régionales (six) et les bureaux locaux (plus de 150). Son rôle est « de *diriger et de coordonner la santé mondiale au sein du système des Nations Unies* ». Ses principales missions sont la recherche et la diffusion de connaissances scientifiques, la coordination d'actions internationales sur des questions essentielles de santé comme la fixation de normes et de critères, l'appui technique aux pays pour mettre en place des systèmes durables et enfin, une veille sanitaire mondiale.

Face à une situation comme celle de la flambée du virus Zika, l'OMS possède des moyens de riposte. Le premier est le Règlement Sanitaire International (RSI) qui est un instrument juridique autant pour l'OMS que pour les pays. Afin de jouer le rôle que le RSI lui attribue et pour assurer la protection de la santé mondiale, l'OMS possède un programme de préparation et de riposte aux situations d'urgence. Après une description des moyens de lutte de l'OMS, nous reviendrons sur la crise Ebola puis nous discuterons de la réponse de l'Organisation à l'épidémie du virus Zika.

A. LE REGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

L'une des missions principales de l'OMS est de lutter contre la propagation des maladies dans le monde. En 1969, elle crée le Règlement sanitaire international (RSI) qui s'impose comme le cadre juridique de la coopération internationale pour préserver la santé mondiale. Le RSI a visé à « *prévenir la propagation internationale des maladies, à s'en protéger, à la maîtriser et à y réagir par une action de santé publique proportionnée et limitée aux risques qu'elle présente pour la santé publique, en évitant de créer des entraves inutiles au trafic et au commerce internationaux* » (53). 196 pays, parmi lesquels l'ensemble des Etats membres de l'OMS, sont signataires de ce règlement juridiquement contraignant, ils sont appelés Etats Parties.

C'est suite aux épidémies de choléra qui ont sévi en Europe entre 1830 et 1847 que le monde a pris conscience de l'importance d'une coopération internationale en matière de maladies

infectieuses et de santé publique. Couvrant à l'origine six maladies quaranténaires (choléra, fièvre jaune, peste, variole, fièvre récurrente et typhus), il sera amendé en 1973 puis en 1981 pour marquer l'éradication mondiale de la variole et pour ramener le nombre de maladies couvertes à trois (fièvre jaune, peste et cholera). La dernière et troisième édition du RSI date de 2005. Elle étend les champs d'investigation et ne se limite plus à des pathologies mais couvre « *une pathologie humaine ou une affection, quelle qu'en soit l'origine ou la source, ayant ou étant susceptible d'avoir des effets nocifs importants pour l'être humain* ». Le choix de ne pas nommer les affections se réfère notamment à l'émergence récente de nouvelles maladies comme le Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient (Mers-CoV). Ces dernières années ont rappelé qu'une maladie infectieuse survenant dans un pays représente plus que jamais une menace potentielle pour le monde entier, notamment avec le développement de certains facteurs comme les mouvements de populations pour le tourisme ou l'immigration, l'essor du commerce international des aliments, les changements sociétaux, biologiques et environnementaux liés à l'urbanisation, la déforestation, le changement climatique....

La troisième édition du Règlement apporte son lot d'innovations et, notamment, l'obligation dans l'article 4 (*Autorités responsables*), de création de points focaux nationaux RSI et de points de contact RSI à l'OMS pour les communications urgentes entre les Etats Parties et l'OMS. L'article 5, concernant la surveillance, oblige chaque Etat Partie à renforcer et à développer les capacités essentielles de détection, d'évaluation, de notification et de déclaration de son système de santé publique. A la demande des Etats Parties, l'OMS s'engage à les aider à améliorer leurs dites capacités. Les Etats Parties ont l'obligation (article 6 : *Notification*) de signaler dans les 24 heures à leur point focal tout événement susceptible de constituer une Urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Après la notification, l'Etat doit communiquer toutes les informations disponibles dans les délais les plus courts avec, si possible, mention de la définition des cas, des résultats de laboratoire, de la source, du type de risque, du nombre de cas et de décès, des facteurs influant sur la propagation de la maladie et des mesures de contrôle mises en place. L'Etat Partie pourra indiquer les difficultés qu'il rencontre et faire un état des lieux de l'aide dont il a besoin pour faire face à une urgence. En l'absence de situation d'urgence avérée, l'Etat peut tout de même communiquer les informations dont il dispose à l'OMS par l'intermédiaire de son point focal. L'article 9 (*Autres rapports*) autorise l'OMS à prendre en considération les rapports officiels sur des événements de santé publique et à obtenir vérification (article 10) de ceux-ci par les Etats. Outre les capacités de surveillance, les Etats Parties doivent assurer, selon l'article 13, une capacité de réponse rapide et efficace en cas de risque d'USPPI. A la demande de l'Etat,

l'OMS peut intervenir pour fournir des conseils, une assistance technique, une évaluation des actions et/ou une équipe internationale d'experts. Dans la mesure de leurs ressources les Etats sont, quant à eux, appelés à soutenir l'action coordonnée par l'OMS.

La déclaration d'un état d'USPPI (article 12) est décidée par le Directeur général (DG) de l'OMS sur la base des informations qu'il reçoit et après accord avec l'Etat Parti concerné. Selon le RSI (2005), une USPPI est un évènement de santé publique extraordinaire qui constitue un danger pour la santé publique pour d'autres Etats et qui requiert une action internationale coordonnée. Tout évènement à répercussions graves, ayant une nature inhabituelle ou inattendue, à risque potentiel de propagation internationale ou à risque de restriction des voyages et des échanges internationaux constitue potentiellement une USPPI. S'en suit la création d'un Comité d'urgence (article 48) qui établira les recommandations jugées nécessaires. Afin de le guider, le DG a à sa disposition les informations qu'il reçoit de l'Etat Partie, l'avis du Comité d'urgence, des scientifiques ainsi que des documents de décision et d'évaluation du risque pour la santé humaine, du risque de propagation internationale des maladies et du risque d'entraves au trafic international. Compte tenu de toutes ces informations, le DG peut mettre fin à l'état d'USPPI quand il le juge nécessaire conformément à l'article 49. Le DG est en charge de choisir les membres de la liste d'experts (article 47), il nomme un membre à la demande de chaque Etat Parti, ou le cas échéant, des experts proposés par les organisations intergouvernementales et les organisations d'intégration économique régionale compétentes. Le Comité d'urgence sera composé des membres de la liste d'experts et devra apporter son avis sur l'évènement qui constitue l'USPPI, sur la fin hypothétique de celle-ci et sur les recommandations temporaires émises (article 48). De plus, pour les aider dans cette tâche, le DG peut nommer un ou plusieurs experts techniques.

Les recommandations temporaires (l'article 15), publiées par le DG selon les procédures prévues à l'article 49, peuvent être modifiées en fonction des avancées des connaissances. Les mesures sanitaires recommandées peuvent concerner les personnes, les bagages, les cargaisons, les conteneurs, les moyens de transport, les marchandises et/ou colis postaux. Leur but est de prévenir ou de réduire la propagation internationale de maladies et éviter toute entrave inutile au trafic international. Elles expirent automatiquement trois mois après leur publication. Ces recommandations peuvent devenir permanentes (article 16) mais pourront être modifiées ou annulées selon l'article 53. Les Etats doivent mettre en place des mesures de contrôle à leurs points potentiels d'entrée : les aéroports, les ports (article 20) et les postes frontières (article 21). Ces mesures comprennent la surveillance des bagages, cargaisons, conteneurs, moyens de transport, marchandises et colis postaux, des restes humains au départ et en provenance de zones affectées, des installations utilisées par les voyageurs aux

points d'entrée pour qu'ils soient exempts de sources d'infection ou de contamination, notamment de vecteurs et de réservoirs (article 22). Les autorités compétentes de l'Etat sont également en charge de la dératisation, la désinfection, la désinsectisation ou la décontamination de tous les éléments cités ci-dessus. Ces procédures ne doivent pas porter atteinte à la santé des populations ni à l'environnement.

Le titre V porte sur les mesures de santé publique à l'arrivée et au départ (Chapitre 1), en fonction des moyens de transports (chapitre 2) et rappelle le principe de protection régit par les droits de l'homme pour les voyageurs et autres personnes (chapitre 3 et titre VII). Les documents sanitaires exigés dans le trafic international sont listés exhaustivement dans le titre VI, et comprennent les certificats de vaccination et autres mesures prophylactiques (article 36), les déclarations maritimes de santé (article 37), les déclarations générales d'aéronef (article 38), les certificats de contrôle sanitaire de navire (article 39).

Ce règlement engage toutes les parties, Etats Parties et OMS, à une collaboration et une assistance mutuelle (article 44) et à garder confidentielles les données échangées (article 45). Afin de garantir le bon fonctionnement et la cohérence du RSI, le DG nomme un Comité d'examen (article 50) qui communique à chaque session ses recommandations et avis (article 52).

B. LE PROGRAMME DE PREPARATION ET DE RIPOSTE AUX SITUATIONS D'URGENCE DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

L'épidémie du virus Zika est la première situation d'urgence depuis la refonte du programme de préparation et de riposte de l'OMS. Afin d'appréhender toute la complexité de ce programme et de développer notre principal sujet qu'est Zika, il faut revenir quelques années en arrière et parler de la mise à l'épreuve de l'OMS durant la crise Ebola, ainsi que des réformes qui ont suivi, amenant à ce nouveau programme.

1- LA CRISE EBOLA ET LA REMISE EN QUESTION DU PROGRAMME

Le virus Ebola a été découvert en Afrique en 1976. L'épidémie la plus récente date de 2014. Elle s'est propagée en Afrique de l'Ouest et a été la plus ample et la plus longue jamais connue de ce virus. Cela s'explique car Ebola est un virus qui se transmet par les fluides corporels via la bouche, les yeux et le nez. Ce mode de transmission, associé aux pratiques funéraires de cette région qui consistent à laver le corps et à en extraire certains fluides, et à l'importante

densité de la population, ont fait que l'épidémie s'est propagée rapidement et a touché un grand nombre de personnes.

En décembre 2013, dans un village de Guinée, un petit garçon de deux ans meurt avec des signes cliniques évocateurs de la maladie (54). Le premier cas confirmé de maladie à Ebola est diagnostiqué et annoncé officiellement par le gouvernement Guinéen en mars 2014 (55). En quelques semaines la maladie se propage au Liberia et en Sierra Leone. Le 8 août 2014, soit six mois plus tard, l'OMS déclare l'épidémie Ebola comme une USPPI. Les raisons de ce statut d'urgence s'expliquent par la virulence du virus, sa transmission intensive au sein de la communauté exacerbée par des centres de soins inadaptés et la faiblesse des systèmes de santé des pays affectés et à risque (56). Peu de jours après, Médecins sans frontières (MSF) critique vivement l'OMS considérant qu'elle sous-estime la situation. L'association pointe la non-mobilisation de ressources et l'absence de l'OMS sur le terrain. Elle relève le manque cruel de main-d'œuvre, de matériel, de fonds et, plus important, de volonté politique et solidaire (57). Devant les Nations Unies, la présidente de MSF, Docteur Joanne Liu attaque : « *l'annonce de l'OMS le 8 août faisant de l'épidémie une USPPI n'a pas menée à des actions décisives, et [...] les Etats ont essentiellement rejoint une coalition globale d'inaction* » (58). Suite à cette intervention, les Nations Unies mettent en place la première mission d'urgence sanitaire : « Mission des Nations Unies pour la lutte contre Ebola » (UNMEER). A la fin de l'année 2014, plusieurs cas sont détectés hors d'Afrique, notamment aux Etats Unis mais aussi en Europe. Suite à ces événements, une mobilisation tardive mais massive de la communauté internationale se met en place et l'épidémie semble s'épuiser fin 2014 (59). A la fin de l'épidémie, selon l'OMS, on décompte sur la totalité de la période épidémique du virus et sur les trois pays, 28 616 cas total dont 15 227 confirmés et 11 310 morts (60).

L'OMS se retrouve à nouveau sous les projecteurs lorsque l'agence *Associated Press* publie en octobre 2014 un document interne de l'Organisation admettant qu'il y a eu des failles dans la réponse à la flambée d'Ebola et qu'une réponse plus précoce aurait pu contenir l'épidémie. Ce document met aussi en cause la bureaucratie de l'OMS ainsi que son responsable du bureau régional d'Afrique. Selon, Peter Piot codécouvreur du virus « *c'est le bureau régional, en Afrique, qui est sur la ligne de front. Et il n'a rien fait. Ce bureau n'est vraiment pas compétent* ». Il se questionne lui aussi sur l'inaction de l'OMS et évoque l'appréhension due à la précédente expérience en 2009 où l'Organisation avait été blâmée pour sa surréaction face à la grippe porcine (61), (62). En janvier 2015, après quatre jours de discussion lors d'une session extraordinaire sur Ebola, le conseil exécutif de l'OMS adopte la résolution *Ebola* qui promet : « *La fin de l'épidémie actuelle, le renforcement de l'état de préparation mondiale et l'assurance des capacités de l'OMS à préparer et à répondre aux futures grandes épidémies* »

et cas d'urgence avec des conséquences de santé ». Lors de cette session, le directeur général de l'OMS, Margaret Chan reconnaît que « *l'épidémie d'Ebola est une tragédie riche en enseignements pour le monde entier, y compris pour l'OMS, sur les moyens de prévenir pareils événements à l'avenir* » et qu'elle a montré la nécessité de réformer la manière dont l'OMS fonctionne dans les situations d'urgence (Annexe 2). Pendant cette même session, les Etats membres demandent à ce qu'un groupe d'experts indépendants conduise une évaluation de tous les aspects de la riposte de l'OMS à l'épidémie d'Ebola. Le rapport est publié en mai 2015 lors de l'Assemblée mondiale de la Santé (AMS). Il appelle à l'amélioration de l'action de l'OMS face à des situations d'une telle complexité, il rappelle que les systèmes et les moyens dont dispose l'OMS doivent permettre de gérer ce genre de crises. Plusieurs problèmes sont soulevés dont le fait que l'OMS était déjà mobilisée par des flambées épidémiques de MERS-CoV, de poliomyélite et de grippe aviaire H5N1 et H7N9 ainsi qu'auprès de nombreux pays en guerre. La fragilité des systèmes de soins et infrastructures de santé publique, la faiblesse de la surveillance, des structures et des laboratoires, le manque de confiance de la population, sa mobilité, la porosité des frontières et le caractère urbain de l'épidémie sont autant de facteurs reconnus par les experts et, précédemment en janvier 2015 par Margaret Chan (Annexe 2), pour n'avoir aidé en rien aux ripostes contre la flambée épidémique d'Ebola. Cependant, le rapport note, dans les premiers mois de l'épidémie, un manque total de communication et de collaboration avec les communautés, notamment sur la question des rites funéraires. Des personnes habilitées à comprendre ces questions comme des ethnologues et des anthropologues auraient été nécessaires. De même que les ressources des Organisations Non Gouvernementales (ONG) locales n'ont pas été utilisées à leur juste valeur. Le rapport fait état d'un questionnaire de la part des experts sur la non-intervention avant août 2014 de l'OMS en relation avec des facteurs politiques, culturels, organisationnels et financiers. D'autant plus qu'en avril, l'Organisation reconnaissait déjà que l'épidémie était sans précédent. Les experts admettent que l'OMS ne possède pas de moyens ni de culture solide en matière d'action d'urgence. Ils rappellent que les partenariats avec les organisations non étatiques, notamment privées, doivent être fait avant tout évènement de crise (63).

L'épidémie Ebola a montré que la communauté internationale pouvait apporter une réponse mondiale, adaptée et efficace, mais elle a en même temps révélé des failles critiques, notamment dans la mise en œuvre du RSI. Le RSI (2005) prévoyait que les pays aient une capacité de réponse et de notifications fonctionnelles à la fin de 2012. Cependant à cette date, moins de 20% des 196 Etats Parties avaient intégralement développé les capacités requises par le RSI. En 2014, ils étaient à peine un tiers. Ainsi la Sierra Leone annonçait 70% d'achèvement de son implantation du RSI. Cependant, face à la flambée de l'épidémie Ebola

la Sierra Leone s'est rendue compte que ce chiffre était totalement déconnecté de la réalité du terrain et que les capacités n'étaient pas intégrées à son système de santé. De nombreuses sources attribuent la faible implantation du RSI dans les pays touchés comme une des causes majeures de la violence de l'épidémie (64).

Alors que le RSI permet une notification rapide de tout événement, les pays ont tardé à donner des informations. En cause la peur, malheureusement justifiée, de la réaction des autres pays, des compagnies aériennes et des responsables économiques. Une déclaration d'USPPI peut entraîner des mesures nuisibles à l'économie du pays. En effet, une fermeture des frontières est néfaste pour le commerce comme elle l'est également pour l'aide internationale en réponse à l'épidémie. Cependant la situation avec Ebola a fait prendre conscience que le délai d'une annonce met en danger plus de vies mais aussi le système de santé et, à long terme, met à mal le marché économique, coûte plus cher et sape la légitimité politique intérieure (59). Comme le dit Margaret Chan (Annexe 2) « *En Afrique de l'Ouest, ce qui avait commencé comme une crise sanitaire s'est rapidement transformé en une crise humanitaire, sociale, économique et sécuritaire, entraînant la fermeture des écoles, des marchés, des entreprises, des liaisons aériennes et maritimes, et des frontières. Le tourisme a été anéanti, aggravant encore le coup porté à des économies chancelantes. Les pays ont dû avoir recours à leurs forces militaires et de défense pour commander et contrôler les mesures de confinement.* » Toutes ces conséquences que le RSI est censé éviter.

2- LES REFORMES RECENTES

En 2010, une évaluation de la riposte à la pandémie de grippe de 2009 avait été effectuée par le Comité d'examen convoqué par l'AMS. A l'époque, le rapport souligne que le monde est mal préparé à de telles épidémies. Le Comité avait averti que l'OMS était en mesure de répondre à des flambées épidémiques géographiquement circonscrites et de courte durée mais qu'elle n'était pas conçue pour faire face à une urgence sanitaire de longue durée et mondiale. En janvier 2015, le DG de l'OMS, Margaret Chan reconnaît que cet avertissement n'avait pas été complètement entendu et suivi par les Etats membres et évoque un ensemble de réforme pour le programme de riposte :

« *La flambée d'Ebola a révélé certaines faiblesses importantes dans l'infrastructure administrative, gestionnaire et technique de cette Organisation. Je propose un ensemble de réformes, mais je tiens à en souligner quelques-unes.* » (Annexe 2)

La première réforme repose sur la constitution d'une réserve mobilisable plus importante de personnels de santé publique. Déjà préconisées en 2010, les procédures de recrutement de l'OMS sont apparues trop lentes pour être appliquées dans les situations d'urgence, d'où le besoin de mettre en place des processus personnalisés à ces cas particuliers. Elle préconise de privilégier des personnes ayant une expérience des situations d'urgence sur le terrain notamment pour les directeurs de bureaux locaux. Dans ce sens, l'OMS devra fonctionner sur les trois niveaux (siège, région, local) avec une seule et même procédure. Au niveau national, les pays devront avoir leur propre réserve de professionnels de santé mobilisables et rémunérés. Elle insiste sur le fait que les bénévoles ne peuvent suffire à combler les besoins. Au siège, les effectifs doivent être renforcés avec davantage de profils d'épidémiologistes ayant une expérience de terrain. Margaret Chan appuie sur le fait qu'il faut se servir des réseaux existants et les consolider car ce sont, selon elle, de vrais atouts. Par exemple, le réseau de laboratoires collaborateurs qui compte près de cent laboratoires certifiés assure une surveillance de la rougeole, de la poliomyélite, de la fièvre jaune et d'autres maladies à potentiel épidémique. Les structures régionales de l'OMS devront être consolidées car elles sont au cœur des stratégies : elles permettent d'adapter les directives mondiales aux cultures et aux conditions locales, d'aider les pays voisins pour des maladies communes et de valider les capacités requises par le RSI car ce dernier reste la première ligne de défense mondiale. Pour cela, une simple autoévaluation ne suffit pas pour que les pays respectent les capacités minimales requises, constate Margaret Chan, il faut une méthodologie rigoureuse d'évaluation des capacités. Elles doivent faire partie intégrante d'un système de santé qui fonctionne avec un nombre suffisant de professionnels de santé. Pour finir, Margaret Chan revient sur l'importance de créer un fonds de réserve, déjà demandé en 2010, qui permettra de mobiliser rapidement des fonds pour des urgences.

Au cours de la 68^{ème} AMS de mai 2015, les Etats membres donnent à l'OMS le feu vert pour entamer la refonte du programme. Profitant de cette dynamique, le DG annonce que le programme sera sous sa responsabilité directe et propose que le fond de réserve soit doté de 100 millions de dollars dans le but de financer des opérations menées sur le terrain pour une durée de trois mois maximum (65).

Une réforme en cinq points est mise en place (Figure 14) :

- une reconnaissance et une délimitation claire du mandat et du rôle de l'OMS en matière d'action d'urgence ;
- la mise en place de mécanismes efficaces de gestion de crise (systèmes et structures) ;

- l'adaptation des capacités pour une application effective des mécanismes précédents ;
- la gestion d'un financement adapté ;
- l'évaluation rapide et systémique et une réorientation pour une gestion optimale de la performance et de la responsabilisation du programme.

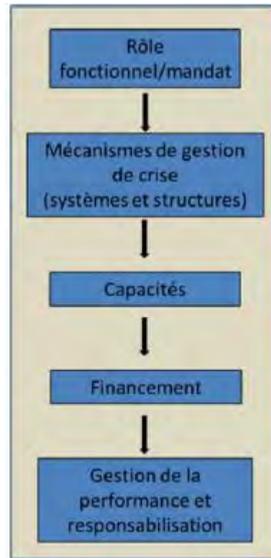


Figure 14 : Réforme de l'OMS (66)

« L'instabilité du monde microbien continuera toujours de nous surprendre. Mais jamais plus nous ne devons nous laisser prendre au dépourvu. » (Margaret Chan. Janvier 2015 (Annexe 2))

3- LE PROGRAMME DE PREPARATION AUX SITUATIONS D'URGENCE DE 2015

Le programme de préparation et de riposte aux situations d'urgence de l'OMS date de 2015, suite à l'échec de la gestion d'Ebola. A cette date, l'OMS a élargi ses missions afin de pouvoir apporter une aide opérationnelle aux pays en plus de l'aide traditionnelle technique et normative. Le programme intervient donc dans le cycle entier de gestion des risques couvrant la prévention, la préparation, la riposte et l'évaluation. Il se veut rapide, souple et agit avec un concept de « sans regret ». Le programme de gestion des situations d'urgence, demandé et approuvé par les Etats membres, englobe la totalité des risques sanitaires : épidémie, catastrophe et conflit, ainsi que la coordination de l'action sanitaire internationale. Lors d'une crise, cette coordination se fait avec le ministère de la santé local et les différents partenaires et permet d'identifier les domaines où il y a des besoins à la fois en terme de fournitures

médicales et de personnels de santé (67). L'action de l'OMS s'inscrit dans une structure commune aux trois niveaux de l'Organisation : siège, région et local. (68)

Le programme est composé de cinq départements :

- Le département de « gestion des risques infectieux » qui veille à l'établissement des stratégies et capacités pour les risques infectieux prioritaires majeurs ;
- le « service de préparation des pays aux urgences sanitaires et RSI (2005) » qui aide à l'application du RSI dans les pays ;
- le « département d'informations sur les urgences sanitaires et évaluation des risques » qui fournit en temps réel les informations d'analyse, d'évaluation et de suivi des risques ;
- le « département d'opérations d'urgence » qui garantit que les population touchées ont accès à un ensemble essentiel de services de santé vitaux ;
- et pour finir le « département des services essentiels pour l'action » qui s'occupe du financement des opérations et de la main d'œuvre rapidement et durablement mobilisable.

Ce dernier, créé en 2000, est appelé réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (*Global outbreak alert and response network - GOARN*). Ce dispositif émane d'une collaboration entre plusieurs institutions et réseaux qui mettent en commun leurs ressources humaines et techniques. Sa mission est d'identifier et de confirmer rapidement les épidémies de portée internationale, d'y répondre dans les meilleurs délais, d'apporter une aide technique aux pays et, sur le long terme, de contribuer à la préparation aux épidémies et au renforcement des capacités.

Le nouveau programme, étant récent, est amené à évoluer. Un Comité consultatif de surveillance indépendant a été mis en place pour assurer le suivi du programme et faire état de ses conclusions à chaque Assemblée mondiale de la Santé (AMS).

L'épidémie du virus Zika est la première USPPI depuis la refonte entière du programme.

C. REPONSE DE L'OMS FACE A LA FLAMBEE DU VIRUS ZIKA EN 2016

1- LES FAITS OFFICIELS

Le Brésil a notifié officiellement son premier cas d'infection au virus Zika en mai 2015. Le 27 janvier 2016, vingt-deux pays américains déclarent une transmission autochtone du virus Zika. On observe au même moment une hausse brutale des cas de microcéphalies et de complications neurologiques (SGB). A ce stade, le lien de causalité entre les deux n'est pas encore formellement et scientifiquement établi mais est cohérent avec le temps et dans l'espace. D'après les déclarations de l'OMS, le bureau régional des Amériques de l'OMS apporte son aide depuis mai aux pays touchés mais aussi dans les pays à risque de propagation du virus. Il a notamment mobilisé du personnel et des membres du GOARN pour aider à la détection et au diagnostic des cas d'infection ainsi qu'à l'évaluation de la circulation du virus. Cette assistance s'est traduite par des notifications nationales plus rapides. La mobilisation se fait aussi du côté de la prévention des populations et dans l'appui pour la prise en charge des patients. Parallèlement, l'OMS prépare la convocation prochaine d'experts scientifiques pour remédier aux lacunes de connaissances tant sur le virus que sur les thérapeutiques ou la lutte antivectorielle (69).

Au vu du nombre croissant de microcéphalies et de troubles neurologiques dans certaines régions affectées par le virus Zika, un Comité d'urgence est convoqué le 28 janvier 2016 par le Directeur général au titre du Règlement sanitaire international 2005. Il est composé de treize membres de nationalités différentes avec une présidence anglaise venant de l'école londonienne d'hygiène et de médecine tropicale.

Le 1^{er} février 2016 se tient la première réunion du Comité d'urgence. Après exposition des faits et les interventions du Brésil, de la France, des Etats Unis d'Amérique et du Salvador, le Comité rend son avis : « *le groupe récent de cas de microcéphalie et d'autres troubles neurologiques signalés au Brésil, faisant suite à un regroupement similaire de cas en Polynésie française en 2014, constitue une Urgence de santé publique de portée internationale (USPPI)* » (70). Au cours de cette première réunion, les experts émettent plusieurs recommandations. Premièrement en matière de microcéphalie et de troubles neurologiques, ils préconisent de standardiser et de renforcer la surveillance de la microcéphalie et du SGB dans les zones où la transmission du virus Zika est connue mais aussi dans les zones à risque. Ils demandent à ce que la recherche sur le virus Zika soit intensifiée pour confirmer le lien entre les cas de microcéphalies et troubles neurologiques et ceux d'infection au virus Zika. Le lien de causalité étant fortement suspecté, les experts

soulignent le fait qu'il ne faut pas négliger les mesures de prévention de l'infection à Zika particulièrement chez les femmes enceintes qu'il faut suivre, informer et conseiller jusqu'à la naissance de l'enfant. A titre de précaution, le Comité ajoute des recommandations pour limiter la transmission du virus Zika grâce à un renforcement :

- de la surveillance (définitions de cas standardisées et diffusion de moyens diagnostiques dans les zones à risque) ;
- des nouveaux moyens de diagnostic ;
- de la lutte antivectorielle ;
- de la communication pour répondre aux inquiétudes et renforcer l'engagement de la population.

Les experts insistent aussi sur les mesures à long terme :

- les efforts de recherche-développement doivent être intensifiés pour trouver des vaccins contre le virus Zika, des thérapies et des moyens diagnostiques ;
- de plus les pays touchés par l'infection au virus Zika doivent anticiper et préparer leurs services de santé à recevoir un nombre important de syndromes neurologiques et/ou de microcéphalies.

L'accent est aussi mis sur les mesures de voyage :

- il est rappelé qu'aucune restriction n'est imposée, les voyageurs doivent juste être informés des risques potentiels et des mesures pour se protéger contre les piqûres de moustiques ;
- les recommandations standards de l'OMS concernant la désinsectisation des aéronefs et des aéroports doivent être appliquées.

Afin d'aider la lutte internationale, le Comité demande aux pays de veiller à une communication rapide de toutes informations importantes en rapport avec l'USPPI comme les données cliniques, virologiques et épidémiologiques en relation avec les SGB et les microcéphalies (70).

En mars 2016, le Comité se réunit à nouveau. La répartition géographique de la maladie s'est étendue à trente et un pays d'Amérique latine et des Caraïbes et plusieurs cas de transmission par voies sexuelles ont été rapportés. De plus, des études cas-témoins (pour le SGB), et de cohorte (pour la microcéphalie) sur le lien de causalité potentiel entre l'infection à virus Zika,

la microcéphalie et le syndrome de Guillain-Barré ont été publiées². Après les interventions du Brésil, du Cap Vert, de la Colombie, de la France et des États-Unis d'Amérique, et devant certaines incohérences dans les données fournies par les pays, le conseil a réaffirmé la nécessité de continuer à obtenir des éléments de preuve sur l'association virus Zika-SGB-microcéphalie. Le conseil devient alors plus précis au sujet des demandes de recherche :

- séquences génétiques et effets cliniques des différentes souches de virus Zika ;
- neuropathie de la microcéphalie ;
- études cas témoins ;
- études de cohorte dans des lieux infectés récemment ;
- études rétrospectives pour les zones plus anciennement infectées ;
- élaboration de modèles animaux en vue d'études expérimentales ;
- histoire naturelle de l'infection (taux et incidence d'infection asymptomatique, en particulier sur la grossesse, et persistance de l'excrétion du virus) ;
- moyens diagnostiques, thérapeutiques et vaccins.

Ils demandent aussi des travaux sur les différentes étiologies possibles pour les cas de microcéphalie³ et autres troubles neurologiques. Outre toutes les recommandations énoncées lors de la première commission, les experts vont un peu plus loin dans la lutte et la recherche antivectorielle en demandant spécifiquement la détermination des espèces de moustiques vectrices, leur sensibilité aux insecticides et le renforcement à long terme des mesures de lutte antivectorielle. Mais aussi dans le domaine de la communication sur les risques à destination des publics cibles. Ils demandent une évaluation constante de l'impact des campagnes et une adaptation en conséquence de celles-ci avec une attention particulière aux femmes enceintes et au risque de transmission sexuelle. Par ailleurs, ils ajoutent des mesures pour les voyageurs conseillant aux femmes enceintes de ne pas se rendre dans les zones où sévit le virus Zika et pour les couples présents dans ces zones d'adopter des pratiques sexuelles à moindre risque ou de s'abstenir de rapport sexuel pendant la durée de la grossesse (71).

Le 14 juin 2016 se tient la troisième réunion du Comité d'urgence. Il se rallie au consensus international scientifique selon lequel l'infection au virus Zika est bien la cause de manifestation de microcéphalies, de malformations congénitales et de troubles neurologiques type SGB. Le Comité réaffirme le statut d'USPPI. Il a été demandé aux experts de déterminer les risques de l'épidémie à virus Zika sur la tenue en août et en septembre des jeux Olympiques et paralympiques à Rio de Janeiro au Brésil. Le Comité statue sur un risque faible autant au

² Elles sont décrites dans la première partie de cette thèse

³ Diagnostic différentiel décrit dans partie I

niveau individuel qu'international. En effet, il souligne que le risque individuel est dû au niveau de protection de chacun et que, compte tenu du fait que le mois d'août et de septembre sont des mois d'hiver au Brésil, l'intensité de la transmission autochtone sera minimale. De plus, le Brésil affirme qu'il intensifiera les mesures de lutte antivectorielle ce qui devrait diminuer davantage le risque de transmission. Le Brésil est invité tout de même à poursuivre ses efforts dans et autour des sites accueillant des événements publics, d'informer les visiteurs des risques, de renforcer la surveillance, de publier les informations en temps réel et de mettre à disposition des quantités suffisantes de produits répulsifs et de préservatifs pour les athlètes et les visiteurs. « *Le Comité a réitéré son avis précédent selon lequel il ne doit y avoir aucune restriction générale imposée aux voyages et aux échanges commerciaux avec les pays, zones ou territoires où il y a une transmission du virus Zika, ce qui inclut les villes brésiliennes qui accueilleront les Jeux olympiques et paralympiques* ». Le Comité termine la session en rappelant les règles qui régissent les rassemblements de masse pour tous les pays : évaluation des risques avant l'évènement et intensification des mesures prises contre la propagation du virus Zika (72).

Après l'été 2016, le Comité se réunit pour la quatrième fois. Après un état des lieux sur la situation pendant et après les jeux Olympiques, le Comité a félicité le Brésil. À ce jour, aucun cas confirmé de maladie à virus Zika n'a été détecté pendant les jeux ou après parmi les personnes qui ont assisté aux jeux. Après un état actuel de la propagation, compte tenu des lacunes toujours existantes dans les connaissances sur le virus Zika et après l'intervention du Brésil, des Etats Unis d'Amérique et de Singapour, le Comité convient de maintenir le statut d'USPPI. Comprenant que la lutte contre le virus Zika va se prolonger, les experts recommandent au DG d'envisager un plan et une équipe sur le long terme au sein de son Organisation. Les recommandations éditées lors de cette réunion se concentrent sur le manque de compréhension scientifique de l'épidémiologie du virus Zika (73).

La cinquième et dernière réunion a eu lieu en novembre 2016. Le Comité estime que le statut d'USPPI n'est plus justifié. En effet, la mobilisation internationale est forte et des réponses aux questions ont été apportées. Le Comité considère qu'il n'a plus lieu d'être car il a été créé suite à l'incompréhension du lien entre microcéphalie, SGB et le virus Zika. Il encourage une mise en œuvre d'un programme durable pour une lutte à long terme et rappelle la nécessité des recherches pour comprendre entièrement la maladie et le virus. Le DG, en accord avec l'avis du Comité, déclare la fin de l'USPPI et fait savoir qu'elle intégrera les recommandations temporaires des réunions précédentes au mécanisme de riposte à long terme (74).

2- DISCUSSION AUTOUR DE LA REPONSE DE L'OMS

A ce stade, la situation étant trop récente, il existe encore peu de rapports qui évaluent l'impact de la réponse de l'OMS. Néanmoins, en regroupant ces rapports, en y associant une interview du responsable de l'application du RSI à l'OMS, des articles scientifiques et d'autres sources, nous allons, dans cette partie, apporter quelques éléments de réflexion.

En janvier 2017, lors du conseil exécutif de l'OMS, le Comité consultatif de surveillance indépendant du Programme de gestion des situations d'urgence sanitaire a rendu son rapport. Il note que le nouveau programme commun de gestion des incidents a été utilisé pour la flambée de maladie à virus Zika avec succès mais qu'il doit encore être adapté au contexte de l'intervention en question et à la culture de l'Organisation. L'OMS a effectué des visites sur le terrain. Par exemple, en Colombie pour laquelle les données provenant de cette mission tendent à indiquer que la gestion de l'épidémie a été efficace en termes de coordination et de communication. L'intervention dans le pays a été dirigée par le Ministère de la Santé et de la protection sociale de la Colombie avec un soutien solide du bureau de la région AMRO (bureau Régional des Amériques de l'OMS) par l'intermédiaire du bureau local de l'OMS. L'OMS a bien joué son rôle de gestionnaire d'incident. Le Comité souligne que le rapport de visite de la Colombie tend à indiquer que la préparation du gouvernement colombien et ses solides capacités de riposte, notamment à la dengue et au chikungunya, ont été essentielles au succès de l'action engagée contre le virus Zika. Plus largement, à l'échelle mondiale le Comité reconnaît que la déclaration d'USSPI a incité le monde à engager de toute urgence une riposte coordonnée. Il approuve les actions du DG au cours de l'état d'urgence ainsi que sa décision de clôture. Le Comité souligne combien le mécanisme de riposte est important pour que l'OMS veille à la coordination et à la responsabilisation à long terme. Le Comité félicite l'OMS pour son rôle de chef de file dans la fixation des priorités face à la flambée de maladie à virus Zika. Pour finir, il rappelle que les pays sont acteurs dans cette riposte et doivent se préparer à répondre aux situations d'urgence.

Nous avons interviewé le 8 mars 2017, le docteur Gilles Pומרol, à l'époque responsable du département de préparation des pays aux urgences sanitaires et RSI (2005) au sein du programme de gestion des situations d'urgence de l'OMS. Son département a surveillé les relevés épidémiologiques de Zika et a fait état de tous les événements alarmants au DG. Il n'existe pas de mesures de gravité préétablis, aussi le Comité d'urgence a la responsabilité d'apprécier toute la complexité du problème. Lorsqu'une USSPI est déclarée, son département est en charge d'élaborer et d'actualiser les dossiers d'informations pour les réunions du Comité. Le président du Comité participe en amont à la préparation des réunions. Lors de

notre interview, le Dr Poumerol nous fait part de trois grands points qui l'ont marqué durant la crise Zika. Tout d'abord les Jeux Olympiques, lorsque le Brésil a demandé à l'OMS de se prononcer sur le faible risque de propagation de Zika lors des jeux, l'avis du Comité n'a pas été unanime comme nous le verrons par la suite. Le deuxième fait marquant concerne la recommandation de désinsectisation des avions pour éviter la propagation des moustiques. Certains pays ont fait remarquer que cette pratique pouvait être nocive pour la santé du personnel des avions. Son troisième point est une interrogation sur l'augmentation rapide des malformations (x 20) au Nord-Est du Brésil qui ne s'est pas reproduite ailleurs. En ce sens, l'incident reste donc isolé et le mystère entier. Selon lui un facteur inconnu a dû jouer dans l'équation qui n'a pas encore été décelé. En fin d'interview, le Dr Poumerol souligne le fait que le Comité ne donne que des orientations globales et non spécifiques et qu'il ne s'occupe donc pas de l'adaptation au niveau national. Le bilan de la réponse est pour lui positif : l'USPPI a permis une prise de conscience mondiale de la maladie à virus Zika et, en concentrant les recherches, de mieux comprendre ses conséquences. Si une future pandémie à virus Zika se produit, il sera inutile de convoquer un Comité d'urgence car, d'après lui, le vide scientifique a été comblé.

Nous allons nous pencher sur quatre points précis. En premier sur les raisons qui ont poussé l'OMS à déclencher l'USPPI, puis nous verrons la question des jeux Olympique et du Brésil, les recommandations générales du Comité et, pour finir, nous reviendrons brièvement sur le financement de cette réponse.

a) L'OMS A-T-ELLE EU RAISON DE DECLARER L'USPPI ?

Il est important de noter que la déclaration d'USPPI a été faite sur la base de l'augmentation des notifications de microcéphalies au Brésil et leur possible lien avec l'infection au virus Zika chez les femmes enceintes et non pas sur la flambée de l'épidémie en elle-même. Cette distinction est primordiale car elle signifie que le but de la déclaration de l'USPPI a été d'une part, de stimuler l'action mondiale afin de définir la nature de la relation des deux événements et, d'autre part, d'identifier les actions de santé publique appropriées pour limiter le risque chez la femme enceinte (75). Le statut de l'USPPI a donc été fondé sur la base de ce qui n'était pas connu à propos des microcéphalies, du SGB et autres anomalies neurologiques rapportées par le Brésil et rétrospectivement par la Polynésie française (45).

Dans cette situation, l'OMS doit être prudente car déclarer une USPPI peut être un jeu perdant-perdant. Si elle déclare une « fausse » alerte comme avec la grippe H1N1, elle sera accusée

d'entretenir la peur des populations et d'agir sous influence des industries. Si elle sous-estime le risque, on se retrouve dans une situation comparable à Ebola. Ici, l'incertitude est à son comble avec une maladie totalement inconnue. En 2009, l'épidémie de grippe H1N1 s'est révélée être moins agressive qu'attendue en comparaison avec son ancêtre espagnol responsable de plus de 30 millions de morts en 1918. En revanche, en 2014, Ebola en Afrique de l'Ouest s'est propagé beaucoup plus facilement qu'il ne l'avait fait lors des précédentes épidémies en Afrique centrale (76). Avec le virus Zika qui n'a jamais été associé à des complications sévères et qui était connu depuis des décennies, la question de déclarer ou non une USPPI s'avère cruciale. Le risque de donner une fausse alerte est inévitable. Le facteur temps est déterminant : si l'OMS décide d'attendre que de nouveaux éléments apparaissent il est probable que les conséquences soient désastreuses. Déclarer l'USPPI a permis d'activer une réaction en chaîne augmentant ainsi la recherche sur le virus et sur un potentiel vaccin. Si l'Organisation avait attendu de nouvelles preuves elle aurait été accusée d'ignorer les leçons récentes venant de l'épidémie d'Ebola qui a causé des milliers de morts et a eu un impact socioéconomique catastrophique dans les pays affectés. Dans ce contexte, l'OMS a décidé de parier sur la précaution plutôt que de courir le risque d'être accusée de négligence. Dans le pire des scénarios, si Zika avait continué à se propager dans les mois suivants avec la même intensité de complications qu'au Brésil, les conséquences sur les prochaines générations auraient été tragiques spécialement dans les pays à faible et moyen revenus. A l'heure actuelle, nous ignorons les conséquences économiques de la proclamation de l'USPPI sur les pays des Caraïbes dont les revenus émanent principalement du tourisme. Mais, contrairement à ce qui avait été observé avec Ebola, on observe d'une part, moins d'impact négatif sur les déplacements et les échanges commerciaux et touristiques et, d'autre part, moins de pays qui ont outrepassé les recommandations de l'OMS à cet égard (75).

Communiquer une incertitude au début d'une épidémie n'est jamais une tâche facile. Les autorités ont tenté dans tous les discours, documents et dans la presse de souligner le manque de preuve du lien entre le virus Zika et les microcéphalies. Mais l'OMS est souvent sous le feu des critiques, certains allant jusqu'à suspecter cette communication d'incertitude d'être en faveur des laboratoires pharmaceutiques qui développeront le vaccin contre ZIKV. Ainsi on constate que beaucoup d'autres théories de conspiration circulent sur internet (76).

Mais quelles sont les conséquences de déclarer la fin de l'USPPI ? Le sujet du virus Zika est passé en dernier de la liste des priorités autant pour les politiques que pour les chercheurs. Cependant, il ne sera possible d'évaluer notre niveau de préparation et de dresser le bilan complet qu'à la prochaine épidémie.

b) L'OMS, SOUS INFLUENCE DU BRÉSIL ?

Malgré les indices, au moment de déclarer l'USPPI, personne ne peut totalement confirmer ni démentir qu'il existe une augmentation des cas de microcéphalie au Brésil liée au virus Zika. Au contraire, certains arguments remettent en cause cette recrudescence. En premier lieu, le délai entre les premiers cas d'infection au virus Zika et les cas de microcéphalies ne semble pas cohérent dans le temps. Ainsi, le nombre de cas au Brésil aurait commencé à augmenter dès la première semaine de 2016 (76). En deuxième lieu, les malformations à la naissance sont sous-reportées dans tous les registres concernés. La possible association avec le virus Zika a amélioré la surveillance et ainsi tous les cas ont finalement été bien rapportés (76). La prévalence sur laquelle se base l'augmentation par 20 peut donc être considérée comme non valide. Nous sommes face à un biais de confirmation. En troisième lieu, la présence du virus chez le fœtus ne prouve pas que le virus est la cause réelle ou unique de la malformation. En effet comme évoqué dans la partie I, la microcéphalie n'est pas spécifique à une maladie mais seulement le signe qu'un élément a interféré avec le développement du cerveau et de la boîte crânienne. La disparité des incidences de microcéphalies entre les régions a amené les chercheurs à envisager qu'un autre facteur pourrait jouer un rôle dans l'apparition des complications. Par exemple, l'utilisation d'insecticide pyriproxyfène dans l'eau potable pour contrôler les populations de moustiques au Brésil est fortement suspectée - mais non prouvée - d'être la cause de nombreuses microcéphalies imputées à tort au virus Zika (77). Une étude du CDC présentée à l'OMS et en voie d'être publiée, essaye de relier scientifiquement les microcéphalies déclarées dans l'Etat de Bahia au Brésil à l'infection par le virus Zika, il apparaîtrait que le nombre de cas confirmés soit faible (78). Enfin, la valeur seuil qui définit une microcéphalie n'est pas fixe. Le choix de celle-ci peut avoir une grande incidence sur la prévalence observée dans une population. Dans tous les cas, la définition théorique fait qu'on observera toujours des microcéphalies dans une population. En prenant la valeur de seuil du troisième centile et avec des moyennes de références nationales, cela revient à dire que 3% des enfants d'un pays présentent une microcéphalie. Sur les 3 millions de bébés qui naissent chaque année au Brésil, le nombre de microcéphalie devraient être de 90 000; soit bien plus que les 4 000 cas rapportés par les autorités brésiliennes comme consécutifs à l'infection par le virus Zika (45). Même si le raisonnement est un peu fragile, il invite à la réflexion sur la standardisation et la valeur de normalité du périmètre crânien d'un nouveau-né. De plus, un périmètre anormal du crâne n'est pas forcément pathologique et n'entraîne pas systématiquement un retard mental.

Les jeux Olympiques (JO) de Rio sont les premiers à avoir été organisés dans un contexte d'USPPI au sein même du pays organisateur. Même s'il n'y a heureusement pas eu de dispersion internationale de l'infection liée à cet événement, la tenue des jeux a été remise en question par certains. Il était prévu que Rio de Janeiro accueille les jeux Olympiques et paralympiques d'août à septembre 2016. Entre 350 000 et 500 000 visiteurs étaient attendus (79). Malgré ces avis, l'OMS déclare qu'il existe un risque faible et le justifie de trois raisons : la saison hivernale entraîne la diminution de la population de moustiques. Ce fait a été confirmé par les études sur la dengue. La deuxième raison avancée est le renforcement des contrôles antivectoriels dans le pays. Pour finir, le volume de voyageurs attendu pour les jeux est faible en comparaison du nombre de touristes annuel à Rio. Par ailleurs, peu de temps avant, s'est tenu le carnaval de Rio et aucune preuve ne tend à démontrer une dispersion globale du virus à la suite de cet événement (75). Le virus ayant été probablement introduit au Brésil par un événement sportif comparable, la situation laisse cependant certains experts sceptiques sur les futurs jeux. Dans la Revue de santé publique de Harvard, Amir Attaran, professeur de loi et de médecine à l'université d'Ottawa au Canada, appelle à reporter et/ou déplacer les jeux par mesure de précaution. Il est suivi par d'autres spécialistes de santé publique. Il souligne le fait que Rio de Janeiro est le cœur de l'épidémie du virus Zika et que les chiffres augmentent de jours en jours. De plus, les estimations de l'arrêt de la propagation en hiver sont basées sur le virus de la dengue alors que le virus Zika a surpris plus d'une fois par ses particularités. Son argument est qu'il suffit d'une transmission dans un nouveau pays pour propager très rapidement le virus sur tout le continent et particulièrement en Afrique où les vecteurs compétents sont présents. Il rappelle que les pays organisant les jeux sont tenus à une responsabilité sociale et éthique. Qu'une maladie infectieuse n'est pas un risque seulement pour les personnes qui se rendent aux JO mais pour toute la population mondiale. Les pays ayant une capacité de prévention, de surveillance et de réponse seront forcément mieux protégés que les pays les plus pauvres, aux capacités moindres (80). Cette controverse a imposé la quantification du risque que des voyageurs infectés retournant dans leur pays propagent le virus Zika par transmission vectorielle ou sexuelle. Une équipe de chercheurs a estimé le total en personne-jour de voyageurs infectés à risque de transmettre le virus à leur retour dans leur pays. Ils se sont basés sur le modèle de transmission du virus Zika au Brésil. Le nombre total de voyageurs infectés retournant dans tous les pays a été évalué entre trois et trente-sept personnes et donc, le total de vingt-huit à trois cent soixante-trois personnes-jour à risque de transmettre le virus. Fondée sur la distribution des visiteurs lors de la coupe du monde de football au Brésil en 2014, on prévoit que 53% des voyageurs proviendront des Etats-Unis, du Canada, de l'Europe, de l'Océanie, du Japon, de la Corée du Sud et d'Israël où la transmission vectorielle du virus Zika est à faible probabilité. 30% devraient venir de

l'Amérique Latine où le virus Zika est déjà actif et ce retour de voyageurs infectés apparaît donc négligeable. Enfin le risque pour les pays africains, très débattu, est de 1,1 à 14,5 personnes-jour (de virémie) à risque de transmettre le virus parmi les voyageurs retournant dans tous les pays africains, ce qui représente 4% des visiteurs lors de la coupe du monde (79). Le risque est donc faible comme le souligne officiellement l'OMS à la suite de ce rapport. Mais peut-on se fier à 100% aux modèles mathématiques ?

c) *LES RECOMMANDATIONS SONT-ELLES ADAPTEES ?*

Dans les dix jours qui ont suivi l'USPPI, l'OMS a mis au point un plan stratégique et opérationnel ⁴ et a diffusé rapidement des orientations pour aider les pays dans tous les aspects de la riposte : depuis la prise en charge des enfants atteints jusqu'à la lutte antivectorielle et au suivi des femmes enceintes. Cependant certaines recommandations restent discutables.

RECOMMANDATIONS POUR LES FEMMES ENCEINTES

Ainsi en terme de protection pour les femmes en âge de procréer, les autorités disposent de peu d'outils, en cause l'absence de vaccins et de thérapies. Les mesures de prévention sont limitées aux actions contre les moustiques, aux conseils de reports de grossesses ou à la dissuasion de voyager dans des zones touchées par le virus Zika. Dans les régions où le contrôle des naissances est quasiment absent et avec un accès limité voir interdit à la contraception et aux services de planning familial, ces recommandations ne sont pas toujours adaptées. Il y a encore moins à offrir aux femmes enceintes qui sont diagnostiquées infectées par le virus Zika. Si le recours à l'Interruption volontaire de grossesse (IVG) en cas de malformation majeure du fœtus ne pose pas de problème en Europe, il n'en est pas de même dans de nombreux pays d'Amérique latine où les mœurs sont plus strictes et conservatrices. Même si certains pays ont récemment élargi les indications d'avortement légal pour inclure une infection au virus Zika, la possibilité réelle d'accès reste faible. Aucune donnée ne le confirme mais il est possible qu'un pic dans les avortements clandestins soit observé, ce qui pourrait augmenter le nombre de victimes causé par le virus Zika (76). Mais que faire en tant qu'autorité sanitaire pour diminuer le nombre potentiel de femmes enceintes ? La ministre de la Santé du Salvador, Violeta Menjívar, aurait déclaré « *L'Etat salvadorien ne fait pas de*

⁴ Voir partie II-C-3

contrôle des naissances » et conseille aux jeunes femmes de simplement troquer la jupe pour le pantalon pour éviter les piqûres de moustique (41). Les médias ne tardent pas à se moquer des politiques qui conseillent de reporter tout projet de grossesse prévue en 2016 et en 2017. L'histoire fait bientôt la Une des journaux comme celle du *Figaro* : « *Virus Zika : un moustique va-t-il rendre légal l'avortement en Amérique latine ?* » (81) et le débat anime la toile. Monica Roa, militante pro-avortement et vice-présidente de l'organisation *Women's link international* faisait remarquer à l'AFP que « *dans un continent où les grossesses non désirées sont importantes, il est complètement naïf de penser à une recommandation aux femmes pour qu'elles reportent leur grossesse* » (41). Cependant chaque acteur a sa part de responsabilité dans la lutte contre les maladies infectieuses. Ainsi, le silence de l'église catholique n'a pas contribué à faire évoluer la situation.

RECOMMANDATIONS DE DESINSECTISATION DES AVIONS

Pour éviter le transport de vecteurs infectés par un virus d'un pays à l'autre, il est conseillé par l'OMS et le RSI d'appliquer des pesticides à l'intérieur des avions. Ce procédé est une routine pratiquée dans de nombreux pays comme faisant déjà partie de la stratégie contre le paludisme. Le débat suscité pendant la réponse au virus Zika illustre que les preuves de l'efficacité de cette pratique ne sont pas robustes. En effet, des chercheurs pointent la nocivité pour le personnel de bord naviguant en contact permanent avec les pesticides (82). Les points de vue divergent entre les agences de santé publique sur l'efficacité de cette mesure et conduisent à des interprétations nationales variées des recommandations de l'OMS (75). En 2005, l'OMS réaffirme que les pesticides recommandés pour la désinsectisation des avions peuvent être gênant pour les passagers et l'équipage mais en aucun cas provoquer des effets graves sur la santé. Une étude, dirigée en 2007, décrit douze cas de contaminations sévères. Les chercheurs appellent à la reconnaissance de l'exposition comme une maladie professionnelle, à mieux former les équipages pour réduire les risques d'exposition ou à changer les normes et à les remplacer par de nouveaux procédés moins nocifs (82).

STRATEGIE DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT

L'OMS a mobilisé des ressources internes et externes pour développer une réponse de R&D (Recherche et développement) appropriée face au virus Zika. Le 9 mars 2016, soit un mois après la déclaration de l'USPPI, l'OMS priorisait les options les plus viables pour combattre la propagation du virus Zika dans un futur proche (83):

- tests multiplex pour les *Flavivirus* et *Alphavirus* (Zika, dengue, chikungunya...), en plus des tests classiques ;
- vaccin à partir de virus tués (ou autres virus non vivants) pour les femmes en âges de procréer ;
- techniques innovantes de lutte antivectorielle.

La prévention a été le mode d'action privilégié, la recherche de moyens thérapeutiques n'apparaît pas comme une priorité d'action pour l'OMS. À part le vaccin qui est spécifique au virus Zika, les deux autres priorités concernent plusieurs arbovirus donc aussi bien la dengue et le chikungunya que le virus Zika. A ce propos, on peut se demander pourquoi ces deux sujets n'ont pas été investigués plus tôt. Cependant, la mise en route de la recherche a été rapide puisque, selon l'OMS, au 2 mars 2016, soixante-sept sociétés et établissements menaient déjà des travaux de recherche dont trente et un sur les moyens de diagnostic, dix-huit sur les vaccins, huit sur la thérapeutique et dix sur la lutte antivectorielle.

PARTAGE DES DONNEES

L'épidémie Ebola a révélé le besoin de partager toutes les données rapidement dans un contexte de crise. C'est pourquoi il a été installé pendant la crise Zika, la plateforme « Zika Open » favorisant une circulation instantanée de l'information. Ainsi, tous les articles soumis au bulletin de l'OMS sont postés sous le « Zika Open » dans les vingt-quatre heures. La relecture d'usage des articles scientifiques par les pairs avant publication se faisant en parallèle. Les chercheurs sont encouragés à poster sur cette plateforme leurs articles qui sont en attente de relecture dans n'importe quel autre journal. Cette procédure d'urgence a mis à mal le circuit habituel des publications scientifiques. D'une part, parce que les chercheurs ont hésité à rendre publiques des données encore non publiées et, d'autre part, les revues n'ont pas adhéré au processus pour des raisons de non-exclusivité.

COMMUNICATION

La crise Ebola nous a aussi appris qu'une communication efficace et précise est vitale en situation d'urgence de santé publique. Le choix d'un terme contre un autre peut considérablement influencer la manière dont le public perçoit le risque. Par ailleurs, l'émergence des médias sociaux comme Facebook, YouTube et Twitter changent des modes de communication classiques et se sont révélés à la fois outils de communication et autant de surveillance. En effet, ils permettent d'évaluer la connaissance et la compréhension du public

au sujet de la maladie, mais aussi ses préoccupations. Dans cette épidémie et malgré un risque faible pour la population générale, la perception par le public du risque lié à Zika est maximisée. Dans ce contexte, les médias ne sont pas les seuls à blâmer. Ainsi, la population perçoit une menace comme élevée ou faible en fonction de différents facteurs souvent irrationnels et indépendants des faits scientifiques. Dans le cas de Zika, la perception du risque est augmentée par l'origine « exotique » du danger et le fait que le virus atteint des cibles faibles et sans défense comme les nouveaux-nés. L'incertitude autour du risque de microcéphalie, au lieu de réduire l'anxiété, l'augmente et en fait une menace plus grande que la grippe qui nous est plus familière même si elle est plus sévère (76). Le manque de connaissance avéré à propos des maladies émergentes complique la communication et peut être néfaste à l'efficacité de l'action.

TRANSMISSION SEXUELLE

La transmission sexuelle a été mise de côté dans les campagnes de prévention car elle ne représente pas le mode de transmission le plus important et le plus à risque de faire flamber l'épidémie (84). Cependant, même si en terme de population le risque n'est pas majeur, la protection individuelle est tout aussi importante éthiquement.

d) EFFICACITE DU FOND D'URGENCE ?

Entre février et novembre 2016, l'OMS et AMRO ont reçu 23,9 millions de dollars américains de contributions directes provenant de treize différents donateurs. La Figure 15 montre comment les fonds ont été reçus au fil du temps comparé, à l'action menée par l'OMS et aux besoins estimés.

Comme il est prévu lors d'une USPPI, le Fonds d'urgence a été débloqué dans les vingt-quatre heures. À un stade précoce, ce Fonds a permis de mettre en place une structure de gestion d'incident complète au siège de l'OMS mais aussi dans les bureaux régionaux. La première contribution a été reçue de l'Australie et du Japon six semaines après. Sans ce Fonds d'urgence, il est incontestable que la réponse aurait mis beaucoup plus de temps à s'organiser. On observe qu'onze mois après la déclaration de l'USPPI, seulement 60% des fonds demandés dans le plan stratégique de réponse à l'OMS ont été reçus (85). Cependant en juin 2016, alors que l'OMS demandait 25 millions de dollars américains, l'Organisation n'a reçu que 4 millions. Comme on peut le voir dans la Figure 15, les premiers mois peinent à être

financés alors qu'ils sont souvent les plus décisifs. En mai 2016, le secrétaire général des Nations Unies a mis en place un fonds d'affectation spécial Zika pluri-partenaires pour générer, manager et assurer l'utilisation efficace des ressources nécessaires pour atteindre l'objectif du plan stratégique (86).

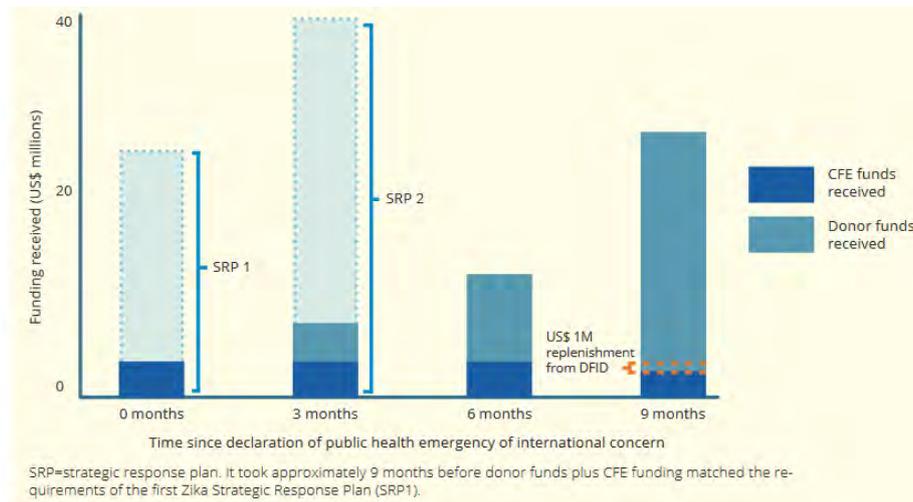


Figure 15 : Total des fonds reçus au 14 décembre 2016 par l'OMS pour la réponse au virus Zika selon une échelle de temps depuis la déclaration de l'USPPI (85) CFE : Contingency Fund for Emergencies SRP : Strategic Response Plan

La fin de l'USPPI ne signifie pas que le virus Zika n'est plus une menace, mais il reste un défi de santé publique qui doit être appréhendé sur le long terme.

3- LE PASSAGE D'UNE URGENGE SANITAIRE A UNE LUTTE SUR LE LONG TERME

En réponse à la recommandation du Comité d'urgence, le DG de l'OMS a mis en place un plan sur le long terme coordonné par le Département de gestion des maladies dangereuses. Ce plan se fonde sur une approche interdisciplinaire réunissant les programmes : de « Santé de la mère, du nouveau-né, de l'enfant et de l'adolescent », de « Santé sexuelle et reproductive », de « Vaccination, vaccins et produits biologiques », de « Communication, de Mobilisation de ressource », de « Prestation de services intégrés », de « Maladies tropicales négligées », et de « Maladie non transmissible et santé mentale ».

Ce groupe de travail a pour but :

- de proposer une stratégie unifiée et une structure opérationnelle pour aider les pays dans le management à court et long termes de la maladie à virus Zika dans un contexte de co-circulation des arbovirus ;
- de favoriser la collaboration avec d'autres partenaires pour inclure le virus Zika dans les programmes de maladies à transmission vectorielle ;
- d'augmenter les connaissances scientifiques concernant l'épidémiologie, l'évolution clinique et la sévérité de la maladie aussi bien que sur l'efficacité des mesures de prévention, les options de traitements et les interventions de santé publique ;
- de fournir un plaidoyer pour rassembler les fonds nécessaires et pour engager la volonté politique et la mise en œuvre du programme de la part des gouvernements, des donateurs internationaux, des organisations de recherche et autres partenaires ;
- de définir des programmes avec des mécanismes responsables et coordonnés au sein du siège de l'OMS pour garantir une viabilité à long terme ;
- de construire des recommandations pour le développement de la stratégie durable contre la maladie à virus Zika dans le contexte des arboviroses.

Le plan de riposte stratégique, mis en place dès la déclaration de l'USPPI, repose sur quatre piliers (Figure 16) : détection, prévention, soins et support et recherche.

Comme stipulé dans le RSI (2005), la surveillance et les systèmes de riposte sont nécessaires pour apporter des informations qui permettront d'évaluer les risques et de concevoir une réponse rapide et effective face aux épidémies. L'objectif global de la détection en santé publique, qui est applicable à Zika, est de détecter les épidémies, d'identifier les caractéristiques et d'observer l'évolution, la distribution géographique et la propagation du virus dans le temps et l'espace. Ces actions facilitent la planification et l'allocation des ressources. Afin de déterminer les conséquences de la maladie sur la santé mondiale, le service de l'OMS encourage la surveillance à se concentrer dans le même temps sur les séquelles de la maladie à virus Zika, comme le retard de développement des enfants. L'analyse de la morbidité engendrée permettra d'allouer plus de ressources à la maladie et de déterminer l'impact réel de celle-ci. Le programme en charge du virus Zika prévoit l'adaptation nationale des systèmes de surveillance pour un groupe d'arbovirus (exemple dengue, fièvre jaune, chikunguya, West Nile, Rift Valley Fever) mais aussi pour les pathologies qui causent des syndromes neurologiques similaires à la maladie au ZIKV (exemple Cytomegalovirus, rubéole, paralysie cérébrale). Il semble aussi pertinent d'ajouter le syndrome congénital du ZIKV dans les systèmes de surveillance existants comme, par exemple, celui du syndrome de

rubéole congénitale. De plus, les produits sanguins doivent maintenant être analysés en zone d'endémie pour détecter la présence du virus. En somme, tous les aspects du virus Zika doivent être pris en compte et intégrés dans les programmes de surveillance adéquats. Ces systèmes de surveillance sont essentiels dans les pays où les vecteurs compétents sont présents pour détecter rapidement un cas importé ou un cas autochtone. Dans les pays où il n'y a pas de trace du vecteur, les activités de surveillance devront se focaliser sur les moustiques et leurs éventuels points d'entrée. En outre, l'estimation des personnes infectées par le virus Zika n'est pas simple en raison de trois facteurs : les signes cliniques ne sont pas spécifiques, l'infection est le plus souvent asymptomatique et les laboratoires ne sont pas tous équipés des moyens nécessaires et ne reçoivent pas toujours l'échantillon dans la fenêtre de virémie. Les moyens de diagnostic doivent être améliorés au niveau local et régional et standardisés internationalement. Dans ce sens, le développement de tests rapides, sur les lieux de soins ou à proximité et accessibles facilement est primordial (36).

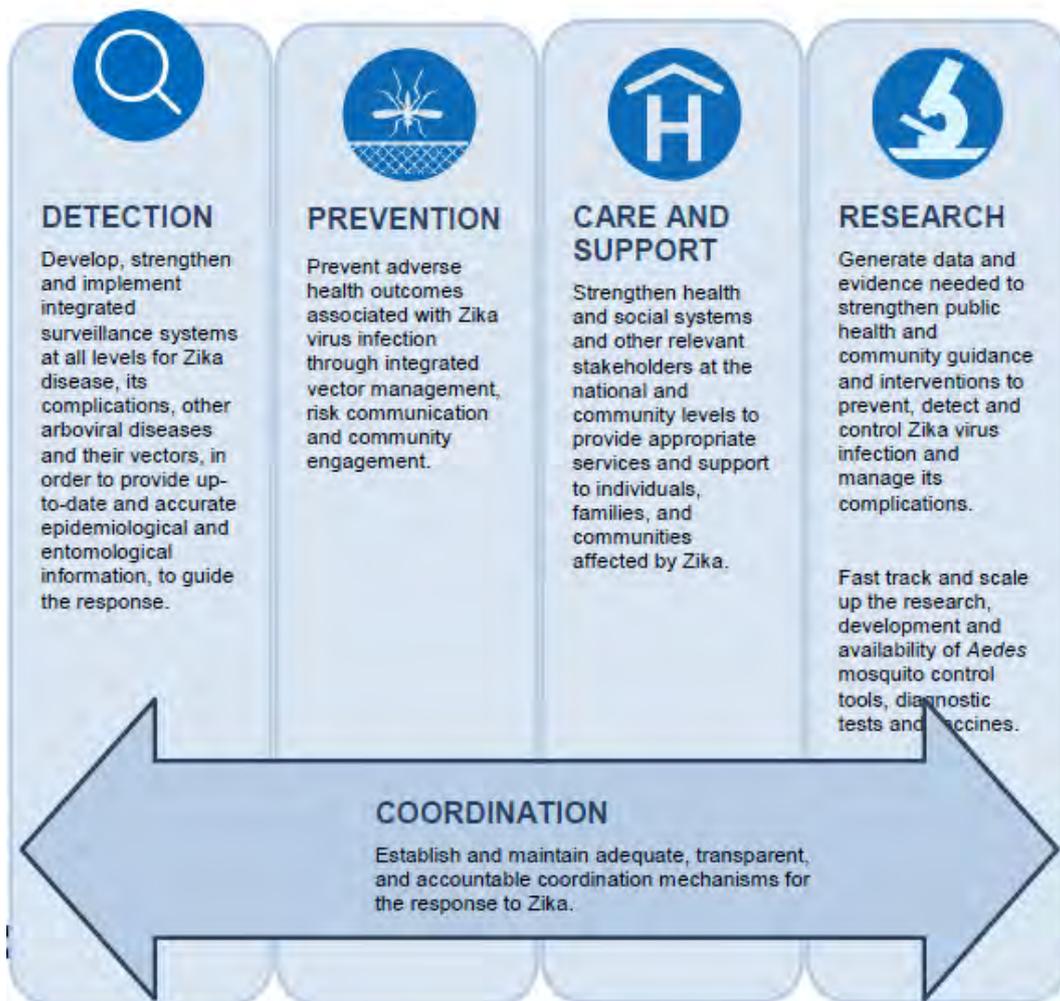


Figure 16 : Plan de riposte stratégique contre le virus Zika (86)

Puisque l'exposition à un moustique infecté est le principal facteur de risque d'infection, la prévention repose sur la protection contre la pique d'un moustique et le contrôle des populations. Nous reviendrons plus tard sur le programme mis en place par l'OMS pour lutter contre les vecteurs.

La prise en charge clinique de la maladie à virus Zika doit se focaliser sur les complications neurologiques rapportées dont les microcéphalies et autres malformations congénitales dues à un transfert du virus durant la grossesse mais aussi les syndromes de Guillain-Barré. L'impact sur le long-terme de plusieurs de ces complications neurologiques nécessite la mise en place de systèmes de santé qui apportent des soins cliniques réguliers et un soutien psychologique pour les enfants et les familles affectées. Ces soins doivent être adaptés localement en s'intégrant dans des services de santé existants et s'élargir pour inclure les femmes enceintes, les enfants et les familles qui souffrent de syndromes cliniques identiques mais d'une étiologie différente de celle du virus Zika. La possible transmission sexuelle du virus Zika a souligné l'importance de la promotion de pratiques sexuelles protégées. Les programmes de santé sexuelle et reproductive doivent être renforcés dans tous les pays afin de fournir des informations appropriées sur les options s'offrant aux femmes enceintes et sur l'accessibilité d'avortement et de contraception en accord avec le contexte local.

L'OMS cherche à promouvoir et à permettre la recherche nécessaire pour mieux contrôler le virus Zika et les autres arbovirus. Un agenda de recherche a été publié pour aider à comprendre davantage le virus et ses conséquences. Des lacunes importantes existent encore comme le spectre clinique et l'histoire naturelle, les facteurs de risque et la physiopathologie des séquelles neurologiques, l'impact des différentes souches virales sur la transmission et la virulence, le risque attribuable à la transmission sexuelle et vectorielle, la nature de la réponse immune. De plus l'OMS supporte le développement d'un vaccin contre Zika avec la possibilité de l'utiliser sur des régions endémiques. Le département éthique sera sollicité pour prendre en compte dans les recherches cliniques et opérationnelles, les valeurs locales et les préoccupations éthiques et de société. En particulier dans le cas de Zika où les études cliniques incluent des femmes enceintes mais aussi face à des projets de vecteurs génétiquement modifiés.

Le programme de lutte à long terme contre le virus Zika n'en est qu'à ses débuts et commence seulement à se mettre en place au sein des différents programmes contre les autres arbovirus. Le virus Zika n'est malheureusement pas le premier ni le dernier arbovirus qui nous surprendra et déclenchera des inquiétudes. Est-on prêt à réagir face à une nouvelle arbovirose émergente ?

III. POURSUIVRE LA LUTTE CONTRE LES ARBOVIRUS EMERGENTS

A. PROBLEMES ET ENJEUX DE LA LUTTE CONTRE LES ARBOVIRUS EMERGENTS

En tuant 14 millions de personnes par an les maladies infectieuses représentent un enjeu majeur de santé. On constate que 90% des pathogènes recensés actuellement étaient inconnus dans les années 1980 (87). Ainsi, malgré les avancées de la médecine, nous ne pouvons pas relâcher notre vigilance face à la menace des maladies infectieuses et émergentes. On peut définir une maladie émergente comme étant une maladie « *dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, une région donnée et durant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie* » (88). Le nombre de maladies émergentes est en augmentation en raison de différents facteurs : la surpopulation, la production alimentaire intensive, les interactions homme-animaux, l'augmentation des flux humains, animaux et de marchandises et, enfin, le réchauffement climatique. Plus de 60% des pathogènes qui causent des maladies chez les humains sont des maladies zoonotiques et plus de 75% des maladies émergentes sont zoonotiques (89). Le caractère mondial des épidémies rend essentiel la surveillance tant entre les différents niveaux national, régional et mondial, qu'entre les différentes disciplines dédiées aux hommes et aux animaux. Parmi tous les arbovirus, virus transmis par des vecteurs, cent dix sont des pathogènes pour l'Homme et une quarantaine pour l'animal seulement. Les arboviroses représentent 17% de la charge mondiale estimée des maladies transmissibles et sont responsables de plus de 700 000 décès annuels (90). Le virus Zika fait partie d'une longue liste d'arbovirus dont quelques spécificités sont détaillées dans le Tableau 4. Ceux-ci racontent presque toutes la même histoire : connue depuis longtemps et considérés comme bénins, ces virus ont surpris par leur retour en force. Ainsi, les épidémies de la dengue, virus connue depuis plus de deux siècles, ont été décrites en 1779 et 1930 comme étant bénignes et sans danger. Mais la situation change avec l'apparition de la dengue hémorragique en 1954. Le West Nile virus a été isolé en 1937 et a été suivi par une grande épidémie en 1974. Le Chikungunya découvert en 1952, émerge dans l'océan indien en 2005.

Familles	Exemples	Vecteurs	Distribution
<i>Togaviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Chikungunya • Virus de la rivière Ross • Virus Mayaro 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aedes aegypti</i> et <i>albopictus</i> • <i>Culex annulirostris</i>, <i>Aedes</i> spp. • <i>Haemagogus</i> spp., <i>Aedes aegypti</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Afrique, Asie, Amérique latine, sud des Etats-Unis, plus rare dans le sud de l'Europe • Australie, îles du Pacifique • Amérique centrale et partie nord de l'Amérique du Sud
<i>Bunyaviridae</i>	Fièvre de la Vallée du Rift	Différentes espèces d' <i>Aedes</i> et <i>Culex</i>	Afrique, péninsule arabique
<i>Flaviviridae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dengue • Zika • Fièvre jaune • Encéphalite japonaise • West Nile virus 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aedes</i> spp., principalement <i>A. aegypti</i> • <i>Aedes</i> spp., principalement <i>A. aegypti</i> • <i>Haemagogus</i> (cycle sylvatique) et <i>Aedes</i> spp., principalement <i>A. aegypti</i> • <i>Culex tritaeniorhynchus</i> et <i>vishrui</i> • <i>Culex</i> spp., principalement <i>C. pipiens</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Afrique, Asie, Amérique latine, plus rare dans le sud des Etats-Unis et dans le sud de l'Europe • Îles du Pacifique, Amérique latine, cas sporadiques en Afrique et en Asie • Afrique subsaharienne, régions tropicales d'Amérique du Sud • Îles du Pacifique, Asie du Sud-Est • Afrique, Moyen-Orient, sud de l'Asie, sud et sud-est de l'Europe, Amérique du Nord

Tableau 4 : Quelques arbovirus apparentés au virus Zika (91)

Les arboviroses apportent leurs lots d'enjeux : économique, touristique, de développement, de santé et de relation Nord-Sud. Ces maladies, dont beaucoup font partie des maladies tropicales négligées, touchent de manière disproportionnée les populations les plus pauvres. Au niveau géographique, elles affectent principalement les zones tropicales et subtropicales. 80% de la population mondiale est exposée à une des principales maladies à transmission vectorielle, et 50% est à risque de contracter au moins deux de ces maladies. Les populations les plus défavorisées des villes sont les plus exposées aux arbovirus véhiculés par les moustiques urbains *Aedes* et *Culex*. Par ailleurs, les taux de morbidité et de mortalité sont souvent plus élevés dans ces populations. Les séquelles des survivants sont sérieuses : défiguration, handicaps moteurs et/ou mentaux, alitement de longue durée aggravant leur condition déjà défavorisée. Depuis 2014, les résurgences d'épidémies de dengue, de chikungunya et de fièvre jaune (ainsi que de paludisme) ont provoqué de nombreux décès et une tension sur les systèmes de santé dans des pays le plus souvent dépourvus de moyens. Elles ont aussi un impact financier comprenant des coûts médicaux directs mais aussi des conséquences indirectes comme la diminution de la productivité et du tourisme ce qui affecte le développement des pays. En 2013, le coût mondial estimé de la dengue a été de 8,9 milliards de dollars américains (92).

Il existe de solides arguments pour investir davantage face à la menace des épidémies potentielles. Bien qu'il y ait d'énormes incertitudes dans la modélisation des risques et de l'impact potentiel des crises dues aux maladies infectieuses, le risque existe. Trop souvent, les pathogènes sont étudiés au moment où la maladie commence à se propager et où ses conséquences sont déjà désastreuses. Prenons la maladie à ZIKV en exemple, alors que le

virus a été découvert en 1947, il faut attendre la première grande épidémie pour que les chercheurs s'intéressent à lui comme le montre la figure suivante (Figure 17).

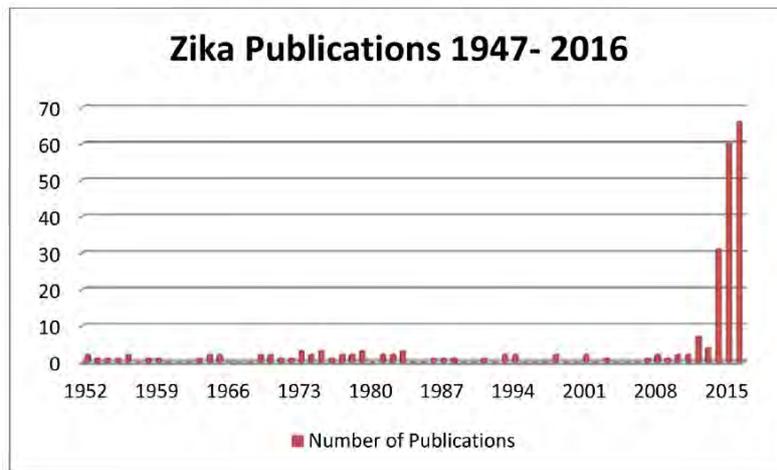


Figure 17 : Publications relatives au virus Zika de 1947 à 2016_(19)

Le questionnement du financement est aussi au cœur de l'enjeu de l'accessibilité aux thérapeutiques. Il n'existe souvent pas de programmes importants de recherches pour ces maladies dont le risque n'est pas attesté. Bill Gates dans le « *New England Journal of Medicine* » soulignait le fait qu'« *il est instructif de comparer notre préparation aux épidémies avec notre préparation pour d'autres types de menace mondiale comme la guerre* » (93). En effet, si une pandémie peut tuer autant de personnes qu'une guerre, les ressources allouées à la prévention et aux réponses aux pandémies correspondent à une fraction de celles engagées pour les armées. Pourtant à chaque épidémie qui nous surprend, les autorités responsables font état de l'importance d'initier des recherches précoces et rapides sur les maladies infectieuses à risque d'épidémie. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) rapportait en 2006 suite à l'épidémie de chikungunya « *L'infection à chikungunya est finalement assez emblématique de l'émergence des arboviroses en milieu tropical* » (94). Quelques années plus tard ils se faisaient cependant surprendre par le virus Zika.

La détection et le diagnostic de ces arbovirus sont compliqués en raison de la forte réaction croisée de leurs immunoglobulines et d'un tableau clinique relativement commun dans leurs formes les moins graves. La détection d'ARN viral dans le sang ne peut être effectuée que dans les premiers jours de l'infection. Ce qui implique que passé ce délai, seule une détection des immunoglobulines est possible pour un diagnostic souvent incertain. Il est donc très

compliqué de savoir exactement la prévalence de chaque arbovirus dans une population. De plus, les recommandations relatives aux arboviroses, peu connues, sont souvent calquées sur celles déjà en place et non adaptées.

Les arboviroses semblent plus faciles à maîtriser car elles reposent principalement sur des mesures de contrôle des vecteurs. L'épidémie du virus Zika souligne la fragilité récurrente des systèmes de santé publique qui dépendent souvent de la viabilité des financements et des capacités de lutte. Pour exemple, Cuba, le Panama et le Brésil avaient un programme très efficace de lutte contre les moustiques dans la première partie du 20^{ème} siècle qui a permis d'éliminer presque radicalement la fièvre jaune. Lorsque le virus a arrêté d'être un problème immédiat, les fonds affiliés aux programmes de lutte antivectorielle ont été suspendus (75). Les moustiques sont revenus, suivi de la fièvre jaune, puis de la dengue, du chikungunya et pour finir de la maladie à virus Zika. La reconnaissance globale de l'importance d'un programme de contrôle vectoriel durable doit en ce sens rester une priorité.

Il y a 3500 espèces de moustiques dont seulement quelques centaines piquent ou dérangent les humains. Ils sont présents sur tous les continents, de plus en plus nombreux et sont un chaînon essentiel de plusieurs écosystèmes. Que se passera-t-il si on élimine les moustiques de la surface de la terre ? L'éradication est-elle la solution ? C'est la question que s'est posée la revue *Nature*. En analysant les pour et les contre, les rédacteurs concluent que les moustiques sont remplaçables dans beaucoup de cycles biologiques et que leur élimination pourrait grandement aider la lutte contre les arboviroses. Mais tout en étant remplaçables, il existe des risques importants pour que les virus s'adaptent à un nouveau vecteur ou un nouvel hôte. Ce n'est d'ailleurs pas cette théorie qui empêche l'éradication de la population de moustiques mais plutôt la faiblesse d'efficacité des mesures de contrôle (95). L'OMS, pour la 70^{ème} AMS en 2017, a listé sept raisons qui expliquent cette inefficacité : systémique, structurelle, informationnelle, environnementale, liée aux mouvements humains, politique et financière, et éthique (90) :

- systémique : en raison du manque de capacité dans la lutte de certains pays disposant de très peu de compétences professionnelles comme l'entomologie médicale et de très peu d'infrastructures adaptées ;
- structurelles : il n'existe souvent pas d'unité centrale de lutte antivectorielle mais des programmes spécifiques à une maladie qui manquent de synergie entre eux ;
- informationnelles : comme évoqué précédemment, la recherche fondamentale, point noir de cette lutte, est insuffisante et les preuves manquent pour appliquer des mesures effectives ;

- environnementales : qui changent l'habitat habituel des moustiques ; les deux facteurs principaux d'expansion des populations sont l'urbanisation rapide et le changement climatique ;
- les mouvements de biens et de personnes accélèrent l'introduction d'espèces invasives et de pathogènes exotiques dans des zones réceptives et avec des populations non-immunisées ;
- politiques et financières : en effet, les interventions de lutte antivectorielle ne suscitent pas beaucoup d'attention car les épidémies engendrent peu de morts et n'ont pas donné lieu à de vastes épidémies ;
- éthiques : elles doivent être soulevées et étudiées notamment vis-à-vis des nouvelles méthodes incluant la modification génétique.

La résistance des vecteurs aux insecticides a été le premier grand frein de la lutte antivectorielle. L'OMS définit le phénomène de résistance comme « *l'apparition, dans une souche d'insectes, de la faculté de tolérer des doses de substances toxiques qui exerceraient un effet létal (mortel) sur la majorité des individus composant une population normale de la même espèce* ». La résistance est presque toujours liée à la présence d'individus dits « résistants » qui possèdent des gènes qui leur permettent de survivre contre les insecticides. Alors que les autres individus vont mourir, les survivants « résistants » vont reformer une nouvelle génération qui deviendra résistante à son tour. Conséquence de cette résistance, pour obtenir un résultat sur cette nouvelle population, il faudra augmenter les doses d'insecticides.

Une des limitations principales de toutes les actions de santé publique reste leur financement. Le budget de base de l'OMS provient de trois sources : les contributions fixées qui sont les parts annuelles versées par les Etats Membres, les contributions volontaires de base qui sont flexibles, données par les Etats Membres ou autres donateurs et utilisables en fonction des besoins et, pour finir, les contributions à objet désigné qui sont spécifiques à un programme (67).

En avril 2017, un reportage sur *Arte* mettait en lumière le sous-financement de l'OMS et l'influence des donateurs sur ses actions. En effet, dans les années 70, le budget de l'OMS était composé à 80% des cotisations obligatoires des Etats Membres et 20% de versements destinés à un usage précis. Bien que le budget de l'OMS ait augmenté au fil des années, les cotisations obligatoires, elles n'ont pas évolué (Figure 18). Si bien qu'aujourd'hui la tendance s'est inversée avec 79% de contributions spécifiques et seulement 21% de cotisations obligatoires venant des Etats Membres (96). Ce système permet aux Etats Membres et autres

donneurs d'orienter les actions de l'OMS avec des contributions spécifiques et de suivre leur propre agenda (97). Les services doivent batailler donc pour obtenir des financements et passent un temps considérable à monter des dossiers de subventions pour présenter une maladie plus « séduisante » que les autres. Comme nous l'avons vu précédemment, un fond de réserve OMS existe pour les situations d'urgence. Il est approvisionné régulièrement et permet d'avoir de quoi financer les trois premiers mois de riposte avant l'arrivée des fonds des donateurs. Au 1^{er} Juin 2017, le fonds s'élevait à 31,5 millions de dollars américains (US\$) sur les 100 millions visés (67).

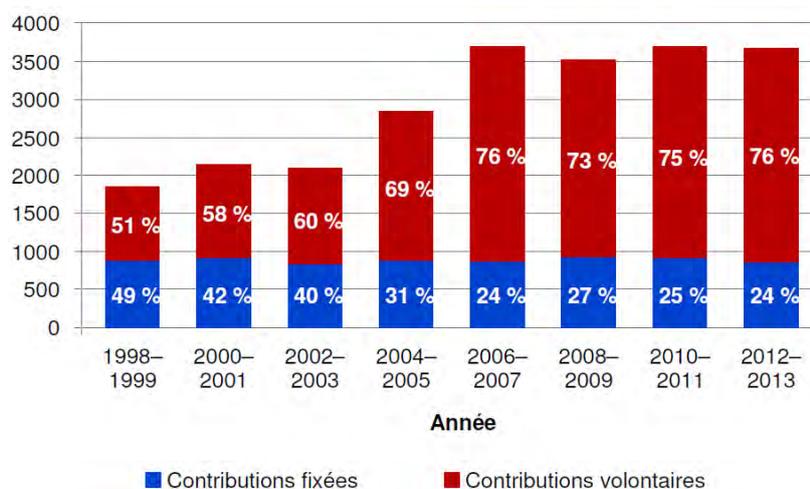


Figure 18 : Évolution des contributions fixées et des contributions volontaires, 1998-2013 (en millions de US \$) (98). Contributions en nature non comprises. Pour 2010-2011 et 2012-2013, il s'agit de projections.

Le financement du programme de gestion des situations d'urgence sanitaire se fait donc à trois niveaux : les activités de base qui comprennent les salaires et les activités à long terme, le fond de réserve pour les situations d'urgence et les activités qui concernent des situations d'urgence aiguës et prolongées qui font appel à des dons. Pour mettre en œuvre les capacités et les activités normatives, techniques et de gestion des opérations, l'OMS a besoin d'obtenir 485 millions de dollars américains (en 2016-2017) (67). Aujourd'hui le déficit est de 44% !

B. L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE EST-ELLE PRETE A DE NOUVELLES LUTTES ?

1- LES NOUVEAUX PROGRAMMES MONDIAUX

a) LE PROGRAMME R&D BLUEPRINT

L'épidémie Ebola a montré que la communauté internationale peut se mobiliser pour trouver des technologies médicales qui sauvent des vies. Mais elle a également mis en lumière les manques, d'une part de coordination de la communauté scientifique et, d'autre part, de recherche et de développement. C'est pourquoi lors de l'AMS en mai 2016, les Etats Membres ont accueilli favorablement le développement du programme *Blueprint*. Ce programme a pour objectif d'anticiper et d'accélérer la Recherche et le Développement (R&D) pour les épidémies, dans les cas où il n'y a pas ou trop peu de solutions préventives et/ou curatives (test de diagnostic, médicaments et vaccins). L'enjeu est de maîtriser l'épidémie afin d'éviter une crise à large échelle. Le programme réunit différents départements de l'OMS selon les compétences nécessaires. Un de leurs indicateurs de performance est le temps, idéalement minimum, entre la déclaration de l'USPPI et l'accès à des tests, des vaccins et des médicaments effectifs. Les équipes d'experts de l'OMS, un Comité consultatif de scientifiques internationaux et les partenaires engagés collaborent pour créer un nouveau modèle de R&D pour les pathogènes émergents susceptibles de causer de sévères épidémies dans un proche avenir et pour lesquels peu ou pas de moyens médicaux existent. Pour prioriser les menaces infectieuses, le *Blueprint R&D* propose une carte des connaissances déjà acquises mais aussi des lacunes. Cette carte permet d'identifier les besoins principaux pour promouvoir une stratégie de recherche en amont et pendant les épidémies. L'OMS se place donc en chef de file de la coordination de la recherche tout en évitant les doublons non nécessaires et en priorisant les activités de recherches.

La liste prioritaire des pathogènes a été effectuée selon neuf critères : la transmission humaine, les moyens médicaux existants, la gravité ou le taux de mortalité des cas, l'interaction humain/animal et autres facteurs favorisants (expansion géographique, caractéristiques épidémiologies ou génotypiques proches d'un pathogène à menace d'épidémie, absence d'immunité d'une population, risque élevé d'exposition professionnelle, ou lien possible avec des armes biologiques), le contexte de santé publique des régions affectées, l'impact sociétales potentiels et, l'évolution possible.

En 2017, les maladies à prioriser dans le cadre du programme *R&D Blueprint* sont, dans l'ordre (99) :

1. les fièvres hémorragiques à virus du genre *Arenavirus* (dont la fièvre Lassa) ;
2. la fièvre hémorragique de Crimée-Congo ;
3. les maladies à *Filovirus* (dont le virus Ebola et Marburg) ;
4. le *Coronavirus* du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) ;
5. les autres maladies à coronavirus fortement pathogènes (dont le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) ;
6. le virus Nipah et maladies à *Henipavirus* associées ;
7. la fièvre de la vallée du Rift (RVF) ;
8. syndrome de fièvre sévère avec thrombocytopénie (SFTS) ;
9. la maladie à virus Zika ;
10. maladie X, n'importe quelle maladie identifiée par le programme au cours de l'année 2017 ;

Le chikungunya, bien que ne figurant pas dans la liste, a été évoqué comme requérant toujours de l'attention et de la recherche. On note d'ailleurs parmi la liste prioritaire trois arbovirus : le RVF, SFTS et Zika.

Le programme s'articule autour de trois approches (Figure 19) :

- A : Améliorer la coordination et favoriser un environnement porteur en relation avec le contexte organisationnel, politique, informationnel et culturel.
- B : Accélérer la recherche et les processus de développement d'une façon efficace, sûre et rapide en définissant une feuille de route pour les menaces épidémiques évaluées et priorisées tout en soulignant les voies réglementaires et éthiques.
- C : Développer de nouvelles normes et standards adaptés aux épidémies en soutenant la création de capacité d'implémentation d'études cliniques, en engageant des collaborations et des échanges et en anticipant les preuves nécessaires pour les chercheurs, les réglementations et les politiques.

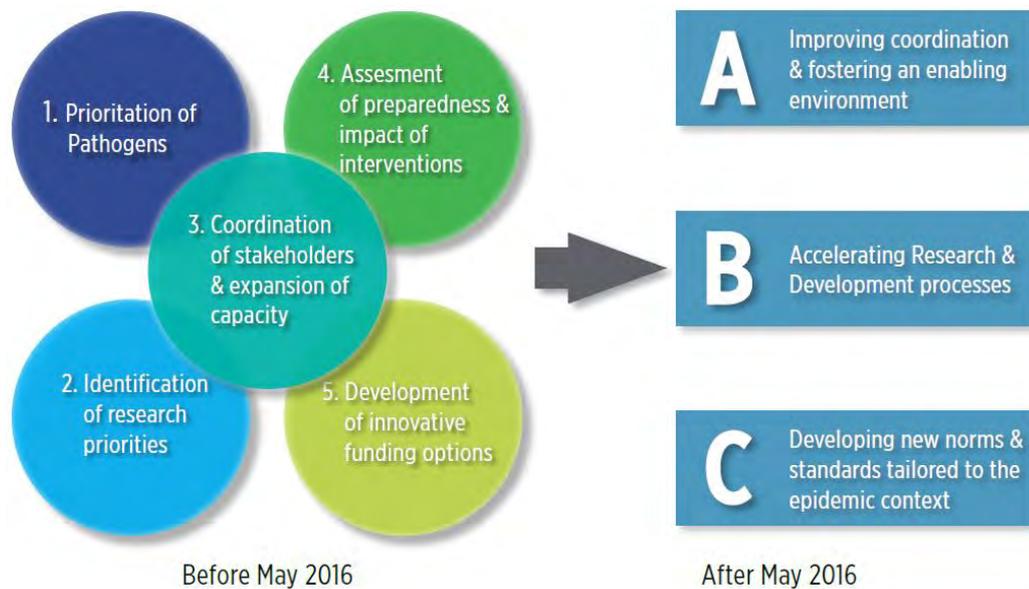


Figure 19 : Les cinq premières commissions menant aux trois principales approches du programme Blueprint (100)

En février 2017, plusieurs étapes étaient en cours de réalisation. Pour l'approche B, les feuilles de route ont été créées pour : Ebola/Marburg, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, la fièvre Lassa et la maladie à virus Zika. Par ailleurs, les profils de produits cibles ont été établis pour le vaccin et les outils de diagnostic Ebola, le vaccin multivalent contre les *Filovirus*, le vaccin et outils de diagnostic Zika, le vaccin MERS-CoV pour les humains et les animaux.

b) LES PROGRAMMES DE LUTTE ANTIVECTORIELLE

Le projet d'action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017-2030 a été approuvé par la 70^{ème} AMS en mai 2017. Son but est de « *réduire la charge de morbidité et la menace des maladies à transmission vectorielle par une lutte antivectorielle efficace, durable et adaptée au contexte local* ». En effet, il a été démontré que les interventions de lutte antivectorielle présentent l'un des meilleurs retours sur investissement en santé publique (90). Les objectifs par étapes de ce programme sont explicités dans la Figure 20.

Objectifs	Étapes		Objectifs
	2020	2025	2030
Réduire la mortalité due aux maladies à transmission vectorielle dans le monde par rapport à 2016	Réduction d'au moins 30 %	Réduction d'au moins 50 %	Réduction d'au moins 75 %
Réduire l'incidence des maladies à transmission vectorielle dans le monde par rapport à 2016	Réduction d'au moins 25 %	Réduction d'au moins 40 %	Réduction d'au moins 60 %
Prévenir les épidémies de maladies à transmission vectorielle*		Dans tous les pays sans transmission en 2016	Dans tous les pays

* Détection et confinement rapides des flambées épidémiques pour prévenir leur propagation au-delà des frontières.

Figure 20 : Projet d'action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017–2030 de l'OMS (90)

Le plan du programme est résumé dans la Figure 21. Il peut se définir par deux aspects : la pratique et la théorie. La pratique doit être améliorée au niveau local par une meilleure surveillance des vecteurs mais aussi par des interventions de lutte, de suivi et d'évaluation. Ces améliorations reposent sur un renforcement des capacités humaines, infrastructurelles et des systèmes de santé dans tous les secteurs pertinents affiliés à cette lutte. Afin d'optimiser les moyens de lutte, la théorie doit être enrichie grâce à de la recherche fondamentale et appliquée. La création d'innovation permettra de mettre au point de nouveaux outils, technologies et approches.

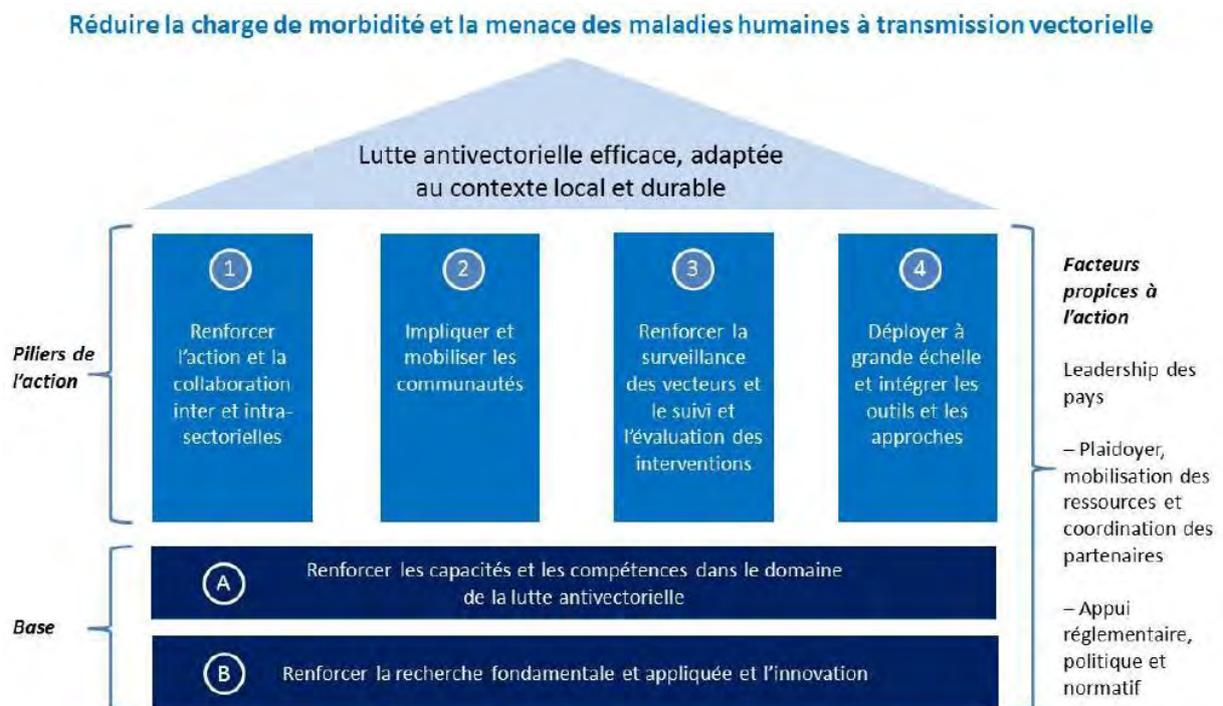


Figure 21 : Cadre de l'action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017–2030 de l'OMS (90)

Les quatre piliers de l'action correspondent aux composantes de la gestion intégrée des vecteurs, ils se veulent adaptés aux besoins locaux et durables. « *Renforcer l'action et la collaboration inter et intra sectorielle* » est le premier pilier. Il est question du secteur de la santé (lutte contre d'autres maladies à transmission vectorielle, programmes pour l'eau et l'hygiène...) mais aussi des autres secteurs comme les ministères, les partenaires du développement et le secteur privé. L'initiative « One Health » en est un exemple. Le concept « One Health » appelle à un développement, une mise en œuvre et un soutien des politiques de santé pour une action cohérente et coordonnée entre la santé humaine, animale et les secteurs de l'environnement. Par ailleurs, une approche coordonnée permet d'avoir un impact simultané sur plusieurs maladies. Par exemple, la lutte contre *Aedes* spp. a un impact sur la dengue, le chikungunya, la maladie à virus Zika, la fièvre jaune mais aussi sur le paludisme dans les zones urbaines où le genre *Anopheles* occupe des habitats similaires. Comme nous l'avons vu précédemment, la lutte antivectorielle ne peut se faire sans « *impliquer et mobiliser les communautés* » (pilier 2). Les communautés doivent être encouragées à prendre la responsabilité de la lutte antivectorielle et à la mettre en œuvre. Dans ce but, et pour une application des actions au contexte local, il est nécessaire qu'elles soient créées et approuvées par la population. Les caractéristiques de chaque genre et espèce de moustiques étant fluctuantes selon la localisation et le temps, les données scientifiques doivent être actualisées et générées par des méthodes appropriées de surveillance (pilier 3). Des programmes de lutte antivectorielle existent depuis des décennies, cependant certains n'ont pas prouvé leur efficacité. C'est pourquoi le suivi et l'évaluation des interventions sont essentiels à une lutte efficace (pilier 3). Les interventions qui ont montré des preuves d'efficacité et qui sont rentables sont, entre autres : les moustiquaires à imprégnation durable, la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent à l'intérieur des habitations, la pulvérisation spatiale d'insecticides, les larvicides, les molluscicides et la gestion de l'environnement pour certains vecteurs. Les interventions bien qu'adaptées au contexte local se doivent d'être suivies et coordonnées à un niveau international (pilier 4).

L'OMS a pour mission de coordonner les plans de lutte mais, comme détaillé précédemment, une vraie volonté politique de la part des pays et une action des autorités de santé sont nécessaires à la mise en œuvre et à l'efficacité de tels plans.

2- REPERCUSSION DES PROGRAMMES DE L'OMS SUR LES POLITIQUES NATIONALES

Le programme de gestion des situations d'urgence sanitaire de l'OMS a pour rôle de fournir une aide aux pays qui le demandent. Cette aide peut concerner :

- l'évaluation de l'état de préparation des pays et l'élaboration de plans nationaux pour pallier aux lacunes décelées ;
- la création de stratégies et le renforcement des capacités pour prévenir et lutter contre les risques infectieux majeurs ;
- le suivi des événements en temps réel : évaluation, communication et recommandation des mesures à prendre.

Tous les Etats Parties doivent disposer ou être en cours de développement d'un système de santé publique regroupant les capacités nécessaires à l'implémentation du RSI (2005). En 2008, la 61^{ème} AMS a adopté une résolution en accord avec l'article 54 du RSI (2005) dans laquelle les Etats Parties et l'OMS sont tenus de rendre des comptes à l'AMS sur les progrès réalisés dans l'implémentation du RSI. Dans ce contexte un cadre de surveillance a été mis en place pour évaluer les capacités de chaque pays. Jusqu'à 2016, les pays étaient en charge de s'auto-évaluer selon treize capacités clés (voir [Figure 22](#)). En 2016, 66% des pays ont répondu au questionnaire soit 129 pays sur les 196. Les résultats présentés dans la [Figure 22](#), montrent que les Etats Parties ont fait des progrès dans le secteur des maladies zoonotiques, de la surveillance, de la réponse, de la coordination, des laboratoires, de la communication des risques, de la législation et de la sécurité des aliments.

Suite au biais évident observé dans ce système d'autoévaluation, l'OMS a lancé des évaluations externes des capacités. Vingt-sept pays se sont portés volontaires en 2016 pour ces évaluations externes. Elles indiquent que les systèmes de surveillance et les laboratoires sont bien avancés dans les pays. Cependant, sur les vingt-sept, seulement 33% (9/27) avaient des capacités développées, démontrées ou viables dans le recensement de leur risque prioritaires pour la santé publique ; 33% (9/27) avaient des capacités développées, démontrées ou viables en matière de disponibilité de plans de riposte aux situations d'urgence multi aléas ; 52% (14/27) avaient des capacités développées, démontrées ou viables en ce qui concerne la mise en place de procédures relatives aux centres d'opération d'urgence ; et 52% (14/27) avaient des capacités développées, démontrées ou viables relatives à l'activation d'un programme d'opération d'urgence (102). Les comparaisons des données avec les auto-évaluations montrent qu'une attention particulière doit être portée à l'auto-perception de

chaque pays. Dans la même lancée, en 2016, l'OMS a accompagné vingt-sept exercices de simulations dans dix-sept pays pour tester leurs capacités fonctionnelles de préparation, de détection et de riposte. Des Etats se sont engagés à soutenir les pays qui ont du mal à mettre en place ces capacités par faute de moyens techniques, humains et financiers.

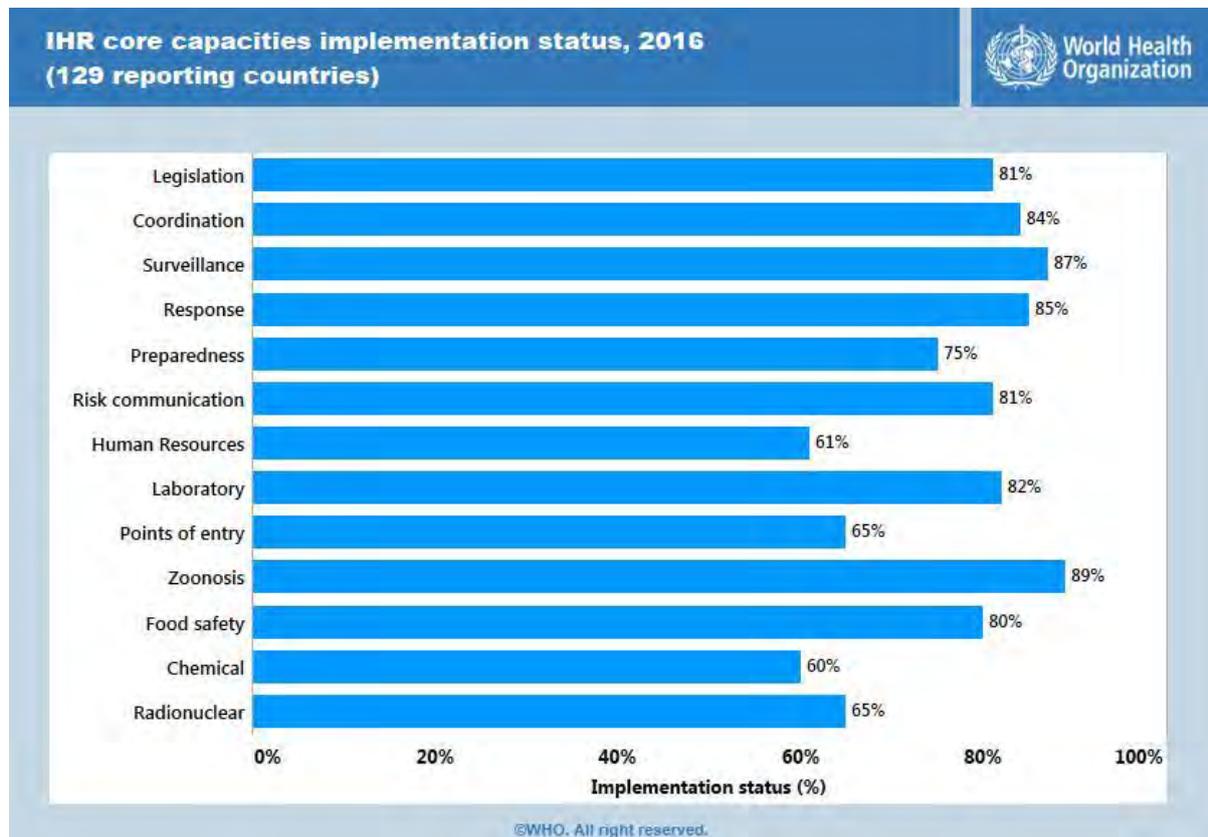


Figure 22: Statut de l'implémentation des capacités clés du RSI (2005) (101)

La limite de l'action de l'OMS est atteinte dès lors qu'un pays ne souhaite pas collaborer. Dans son dernier rapport en mai 2017 lors de la 70^{ème} AMS, le DG soulignait le fait que certains points focaux locaux de l'OMS n'avaient ni les moyens, ni le soutien politique nécessaires pour agir dans le pays.

Ces derniers ne sont pas les seuls à blâmer. En janvier 2017, lors du conseil exécutif de l'OMS, le Comité consultatif de surveillance indépendant, du Programme OMS de gestion des situations d'urgence sanitaire, soulignait le fait que les bureaux focaux locaux n'avaient toujours pas la priorité à l'OMS. En effet, le programme prévoit pour son bon fonctionnement 1396 postes dont 50% sont au niveau des pays, 25% dans les six bureaux régionaux et 25%

au siège. Or en décembre 2016, le Comité relève qu'il demeure toujours une inégalité parmi les 1396 postes prévues, 70% des postes prévues au siège sont pourvues contre 50% pour les régions et seulement 35% dans les pays, laissant de nombreux postes vacants (68).

Si, en termes politiques, les pays ne suivent pas toujours les recommandations de l'OMS, qu'en est-il au niveau de la recherche ? Prenons l'exemple du virus Zika. En décembre 2015, l'OMS classe la maladie à virus Zika comme prioritaire pour la recherche grâce à son programme de *R&D Blueprint*⁵. Entre tous les domaines spécifiques de recherche, il est intéressant de se concentrer sur le point « *comprendre l'histoire naturelle de la maladie à virus Zika* ». Celui-ci comprend l'aspect de l'infection humaine, animale et du vecteur, le moustique. Ce point semble essentiel pour mettre au point des mesures de contrôles spécifiques du virus et pour comprendre tous les enjeux de la maladie. Nous avons réalisé une revue de la littérature entre février et mai 2017 pour évaluer le niveau de recherche dans les pays rapportant des complications neurologiques sévères de la maladie à virus Zika, soit trente pays en février 2017. Nous avons utilisé PubMed/Medline, IRIS (WHO Institutional Repository for Information Sharing) et GIFT (WHO Global Information full text) ainsi que de la « littérature grise ». Sur les trente pays, seulement deux ont analysé et quantifié la présence du virus Zika chez les moustiques : le Brésil et le Mexique (103) (104) (105). De plus, alors que le réservoir du virus n'a toujours pas été identifié, un seul pays sur les trente a investigué la présence du virus dans un potentiel hôte. En effet, le Brésil a trouvé le virus chez des ouistitis à toupets blancs (*Callithrix jacchus*) et des sapajous à barbe (*Sapajus libidinosus*) (25).

C. LES DEFIS RESTANTS

Peut-on prévoir la prochaine flambée d'arbovirus ? Malheureusement non, il est pratiquement impossible de savoir quelle sera la prochaine menace, d'où elle viendra et quand elle frappera. La modélisation de l'évolution des virus grâce aux mathématiques permet d'apporter des réponses et de rationaliser les actions de santé publique. Cependant, le hasard dans cette problématique est un facteur non négligeable. Par exemple, la flambée de chikungunya à la Réunion fin 2005 était due à une évolution du virus qui l'a rendue capable d'être véhiculé par un nouveau moustique l'*Ae. albopictus*. De la même façon, si l'épidémie de 2005-2006 était imprévue, celle annoncée par les chercheurs en 2007 n'a jamais eu lieu (106). Les virus à ARN sont particulièrement imprévisibles en raison de leur adaptation, de leur évolution rapide et des interactions complexes qu'ils ont avec différents acteurs. L'épidémie du virus Zika

⁵ Voir précédemment

aurait-elle pu être prédite ? Probablement non, vu le peu de connaissance que nous avons sur ce virus. Au mieux, la prédiction aurait pu porter sur le risque relatif d'une épidémie d'un virus portée par *Aedes*. La modélisation se base généralement sur la prédiction des conditions favorables à la transmission du virus. La plupart du temps, les études sont dépendantes d'un seul virus mais certains analysent les virus portés par *Aedes* comme un ensemble (Zika, chikungunya, dengue). Il est difficile de prévoir la prochaine épidémie du virus Zika car beaucoup de paramètres restent encore inconnus (période d'incubation chez *Aedes*, durée et ampleur de la virémie, compétence du vecteur, circulation résiduelle du virus, contribution de la transmission sexuelle). Bien que les virus diffèrent sur de nombreux points, la circulation endémique des quatre sérotypes de la dengue depuis plusieurs décennies sur le continent américain suggère qu'il en sera de même pour le virus Zika dans un futur proche (107). On peut également se baser sur la vague qu'a suivi le chikungunya dans les Caraïbes et en Amérique Latine. Sa détection dans les Caraïbes fin 2014 avait été suivie par un pic épidémique l'été suivant. Certains pays d'Amérique Latine n'ont pas encore atteint leur pic épidémique de maladie à virus Zika, ce qui pourrait mener à une nouvelle épidémie bien plus importante. L'immunité contre le virus créée lors des précédentes épidémies pourrait bloquer les suivantes, le temps qu'une nouvelle génération n'ayant jamais croisé le virus ne vienne remplacer l'ancienne. La possibilité d'une grande épidémie en Asie et en Afrique est limitée en raison de la circulation ancienne du virus, la population n'est donc pas naïve comme elle l'était en Amérique. En Europe de l'Ouest, la présence du vecteur compétent pendant les saisons chaudes augmente le risque de cas autochtones isolés.

Une meilleure compréhension des processus sous-jacents favorisant l'apparition de maladies infectieuses peut mener à une amélioration de l'état de préparation à des épidémies dans les populations humaines et animales. De façon peu surprenante, l'apparition accrue d'infections virales est parallèle au progrès médical, vétérinaire, technologique et scientifique, stimulé par notre combat sans fin contre les maladies infectieuses. Un investissement pour une meilleure compréhension des interfaces humaines-animales pourrait nous donner une longueur d'avance dans cette guerre. Nous avons des connaissances limitées sur la façon dont les multiples espèces d'arbovirus, dispersées par le même vecteur, circulent dans les mêmes zones et interagissent entre eux (virus Zika, dengue, chikungunya, fièvre jaune), au sein des populations de moustiques ou d'hôtes animaux. De plus, des programmes de surveillance complets aidés par des technologies de pointe et des outils de diagnostic performants dans les régions du monde qui en ont le plus besoin, représentent une des bases essentielles des programmes de préparation. Arriver à prévenir l'infection à la source et la notion de « One

Health » constituent les prochains challenges à court terme pour parvenir à minimiser une prochaine flambée épidémique.

L'expansion des arbovirus tel que le chikungunya, la dengue et le virus Zika est principalement due à l'expansion de leurs vecteurs dans de nouvelles zones, en particulier *Ae. albopictus* et *aegypti*. Celle-ci est facilitée par différents facteurs et notamment le changement climatique. La température est en effet connue pour jouer un rôle dans la survie du moustique adulte, notamment dans sa réplication virale et dans la période de transmission (92). L'augmentation des températures due au réchauffement climatique peut augmenter le potentiel de survie et/ou de migration des vecteurs dans des zones encore non-endémiques, en dehors des tropiques. En se basant sur des projections à long terme de la pression moyenne atmosphérique, du changement climatique et de la population, Hales et al. ont prédit qu'approximativement 50 à 60% de la population mondiale vivrait dans des zones à risque de transmission de la dengue en 2085 contre 30% en 1990 (108). Cependant, le changement climatique ne fait pas tout, des chercheurs ont prouvé qu'en Australie, l'augmentation du risque d'expansion d'*Aedes* était davantage imputable à l'installation de containers d'eau à usage domestique face à la sécheresse de leur région qu'au climat en lui-même (109).

Malheureusement, il y aura toujours un prochain nouveau virus... Le principal problème lié à toutes les maladies « négligées » est le manque d'infrastructures et de système de santé efficaces pour lutter contre ces maladies infectieuses. La solution à long terme ne serait-elle pas de renforcer ces systèmes pour une lutte coordonnée de toutes les maladies ? Des épidémies ou des catastrophes peuvent affecter un pays à n'importe quel moment causant inévitablement des pertes humaines et économiques. Les systèmes de santé qui ne sont pas prêts à faire face à ce genre de situation laissent les populations d'autant plus vulnérables. Il y a souvent un manque de personnels de santé qualifiés, d'infrastructures, de logistique, d'information, de surveillance, de gouvernance et de circuit du médicament efficace. Un système de santé fort diminue la vulnérabilité d'un pays face à un risque de santé et lui assure d'être préparé pour étouffer n'importe quelle situation. Trop souvent, les gouvernements ou les partenaires externes ne se focalisent que sur la maladie infectieuse et sur le moyen de diminuer sa transmission et ses conséquences. Cependant, cette réponse est insuffisante. Même dans l'endroit le plus affecté, les patients ont besoin des soins les plus basiques, services qui sont, le plus souvent, encore plus affaiblis par la crise. Les populations qui transitent dans les endroits déclarés libres de la crise surchargent les systèmes de santé qui ont déjà du mal à assumer leur population locale. En d'autres mots, davantage de personnes pourraient mourir d'un dysfonctionnement général du système de santé que de l'infection elle-

même. Les gouvernements doivent, assistés par des partenaires externes, développer et mettre en œuvre des stratégies pour renforcer leur système de santé et son adaptabilité.

Le développement de vaccins contre les arbovirus est la nouvelle priorité en matière de recherche. Les vaccins existant contre d'autres *Flavivirus* (fièvre jaune, encéphalite japonaise, infection à virus West Nile, dengue) ont permis de lancer rapidement la fabrication de candidats vaccins contre le virus Zika. On note plusieurs technologies utilisées, comme des vaccins ADN codant pour des protéines de surface du virus, des virus inactivés, des virus vivants atténués chimériques avec les virus de la dengue ou de la fièvre jaune, ou encore des vecteurs viraux exprimant des antigènes du virus Zika. L'objectif du vaccin, selon l'OMS, est de prévenir la transmission materno-fœtale du virus et ses conséquences. Il a donc pour but de réduire la virémie et non d'empêcher l'infection. Contrairement au virus de la dengue, le virus Zika ne présente qu'un seul sérotype et ne nécessitera donc pas d'élaborer plusieurs cibles. Un vaccin double dengue-Zika est en cours de développement, il combinerait un vaccin de la dengue déjà en phase clinique III avec un vaccin chimérique *Flavivirus* contre le virus Zika (107).

Ainsi on peut constater que des progrès ont été accomplis sans que toutefois tous les objectifs aient été atteints.

CONCLUSION

L'Organisation Mondiale de la Santé a une structure verticale : elle est dirigée par les pays pour guider ces mêmes pays. Dans ce sens, ce système pose des problèmes en termes de juridiction et de gouvernance. L'Organisation se veut chef de file des ripostes aux urgences sanitaires, cependant elle est dépendante de la coopération des pays, tant au niveau des ressources financières que matérielles. Sa structure en trois niveaux : siège, région et locale, lui permet en théorie d'être proche des populations et d'activer une action mondiale et coordonnée. La crise Ebola a révélé que l'OMS n'avait pas les capacités pour répondre à une crise de grande ampleur. Sa culture et sa structure ne permettant pas une intervention efficiente sur le terrain, elle s'est trouvée de ce fait largement dépassée. La mise en route tardive de l'aide internationale venant des pays a aggravé la situation. Ebola est l'épidémie qui a amené le monde à prendre conscience que les maladies infectieuses restaient un problème mondial dont chacun est responsable. Le nombre de morts, ainsi que les critiques des ONG, en ont fait une crise bien plus sanitaire et humanitaire que financière, contrairement à l'épidémie H1N1.

La réponse de l'OMS face au virus Zika reste discutable mais montre d'indéniables progrès en matière de crise sanitaire. Cependant, elle a révélé des failles sur le rôle de leader de l'Organisation, notamment en ce qui concerne les recommandations faites aux femmes enceintes. Cette crise, qui s'est avérée être moins sérieuse que prévue, a permis de tester les programmes créés à la suite de l'épidémie d'Ebola et qui seront évalués et améliorés pour des prochaines plus grosses épidémies. Prédire les risques d'une épidémie reste toujours aventureux. Ainsi, sur-réagir à une crise est toujours mieux ressenti que l'inverse. Cependant, dans la crise Zika, alors que les risques sont encore mal connus, à aucun moment l'OMS ne restreint la circulation des voyageurs ou des biens. Le RSI, en stipulant que l'OMS doit éviter « *de créer des entraves inutiles au trafic et au commerce internationaux* » limite largement son champ d'action. La place de l'OMS implique que toute action soit guidée par une stratégie politique fine : aussi bien la décision de déclarer l'USPPI que celle de maintenir les JO. Les décisions de l'OMS sont influencées par les pays concernés et, dans ce contexte, notamment par le Brésil. La lutte contre le virus Zika au long terme a été intégrée aux différents programmes existants, ce qui montre une fois encore qu'un renforcement des systèmes de santé serait susceptible d'étouffer en partie une prochaine flambée.

L'OMS ressort de ces deux crises avec des programmes remodelés : le programme de préparation et de riposte aux situations d'urgence, le programme R&D Blueprint et celui de

lutte antivectorielle. Les pays quant à eux ne sont pas encore tout à fait prêts à lutter contre une potentielle nouvelle épidémie. Ainsi, il reste encore beaucoup de travail pour que la pyramide s'inverse : les pays doivent prendre conscience qu'ils sont le moteur de la préparation et de la riposte aux urgences et doivent mettre en œuvre les politiques adéquates. L'OMS, quant à elle, doit pouvoir s'appuyer sur les pays pour être un coordinateur efficace de la Santé mondiale. Les maladies infectieuses ne s'arrêtent pas aux frontières et sont en constante évolution, raison pour laquelle les pays n'ont d'autre alternative que de travailler ensemble et de s'entraider.

Plus généralement, l'épidémie du virus Zika a mis en lumière que le monde n'était pas prêt à lutter contre de nouvelles maladies émergentes. La recherche est essentielle pour comprendre et anticiper les menaces potentielles à défaut de les prédire. Cependant des actions coordonnées entre les différents secteurs professionnels peuvent aider à atténuer l'expansion des maladies vectorielles. Une avancée sur un vaccin qui protégerait idéalement contre plusieurs *Flavivirus* permettrait de contenir un temps la menace. Le manque de financement est au cœur de chaque problématique, les acteurs n'investissant pas les ressources nécessaires pour que les organisations partenaires de cette lutte puissent répondre aux futurs défis.

Les virus restent l'un des plus grands prédateurs de l'Homme. Une lutte en chassant une autre, nous serons malheureusement toujours confrontés à de nouvelles épidémies. Cependant, nous pouvons, de notre côté, évoluer pour nous y tenir prêts.

ANNEXES

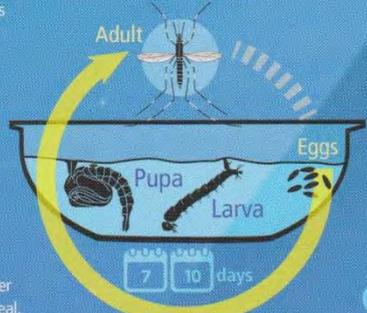
Annexe 1 : Campagne de communication de l'OMS sur la lutte anti-moustiques

What you need to know about **Aedes aegypti** mosquitoes

Aedes aegypti is the main carrier for dengue, chikungunya and Zika viruses



- It's found throughout the Americas, except in Canada and continental Chile
- It's well adapted to human settlements, living in and around homes
- It bites primarily early in the morning and at sunset, but also at other times of the day
- Females bite and are responsible for disease transmission
- It needs blood to reproduce
- It's black with white lyre-shaped markings and banded legs
- It sucks blood every three or four days or sometimes more frequently
- Shortly after a blood meal, females lay their eggs in the inside walls of any container with clean standing water
- A female *Aedes* can lay around 400 eggs during her lifetime
- Aedes* eggs can resist drought and survive for up to a year
- An egg can develop into a larva, pupa and adult within 7 to 10 days
- An adult mosquito can live 4 to 6 weeks



No breeding sites, no mosquitoes, no dengue, chikungunya or Zika

facebook PAHO-WHO | LinkedIn | @pahowho | Follow

www.paho.org #FightAedes

Pan American Health Organization | World Health Organization

How to prevent mosquito breeding sites in and around your home

The *Aedes* mosquito can transmit dengue, chikungunya and Zika



- Make sure all tanks, water deposits and containers are covered and sealed to keep out mosquitoes
- Change the water and brush the insides of sinks and water barrels at least once a week
- Pour out water from flower pots and planters and replace with damp sand
- Turn over containers that cannot be thrown away and protect them from rain
- Change the water in flowers vases at least once a week, pouring the used water out over the ground
- Safely dispose of any unused containers and objects that can accumulate water and serve as breeding sites
- Keep swimming pools adequately treated with recommended products and frequency
- Change the water in pet bowls at least once a week
- Clean all drains and gutters
- Keep grass short and weed-free, and keep your patio clean

No breeding sites, no mosquitoes, no dengue, chikungunya or Zika

facebook PAHO-WHO | LinkedIn | @pahowho | Follow

www.paho.org #FightAedes

Pan American Health Organization | World Health Organization

Annexe 2 : Rapport du Directeur général de l'OMS à la Session extraordinaire du Conseil exécutif sur Ebola

Dr Margaret Chan, Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé

Genève, Suisse, Janvier 2015

Monsieur le Président, distingués membres du Conseil exécutif, Excellences, chers collègues du système des Nations Unies, Mesdames et Messieurs,

La flambée de maladie à virus Ebola qui a frappé plusieurs parties de l'Afrique de l'Ouest est la plus étendue, la plus longue, la plus grave et la plus complexe jamais observée en près de 40 ans d'histoire de cette maladie. C'était la première fois que l'Afrique occidentale était confrontée à ce virus qui a pris de court les pays et causé d'horribles chocs. L'ensemble du monde, y compris l'OMS, a tardé à voir ce qui était en train de se produire.

L'épidémie d'Ebola est une tragédie riche en enseignements pour le monde entier, y compris pour l'OMS, sur les moyens de prévenir pareils événements à l'avenir. Divers facteurs culturels, historiques et géographiques et des infrastructures routières et sanitaires insuffisantes ont contribué à créer une « combinaison toxique » d'opportunités que le virus a rapidement exploitées.

Des populations exceptionnellement mobiles se déplaçant à travers des frontières exceptionnellement poreuses ont infecté de nouvelles zones et en ont réinfecté d'autres, en échappant à la vigilance des équipes de recherche des contacts. Les systèmes de santé déjà affaiblis après des années de guerres civiles et de troubles ont croulé sous le poids de cette maladie.

Avant cette flambée, la Guinée, le Libéria et la Sierra Leone comptaient seulement un à deux médecins pour près de 100 000 habitants. Ebola a fait encore chuté considérablement ce chiffre. Le nombre de médecins, d'infirmières et autres personnels de santé infectés, près de 850 dont 500 cas mortels, était sans précédent pour Ebola, comme l'a été le fait que ces infections continuaient à se produire au mois de décembre, un an après le déclenchement de la flambée.

La propagation d'Ebola dans deux nouveaux pays par l'intermédiaire de passagers d'avions infectés était aussi sans précédent.

Cette maladie que l'on n'attendait pas, était inconnue de tous, depuis les médecins et personnels de laboratoire jusqu'aux gouvernements et aux citoyens. Ebola a profité de cette

peur de l'inconnu. Elle a aussi profité d'une tradition culturelle très enracinée qui dicte de prodiguer des soins attentionnés aux malades et d'entourer leur corps d'un rituel s'ils décèdent.

Mesdames et Messieurs,

Cette flambée a suscité un flux d'aide extraordinaire de nombreux pays et partenaires, tels que les États-Unis d'Amérique, le Royaume-Uni, la France, Cuba et la Chine, l'Union européenne, l'Union africaine, la Communauté économique des états de l'Afrique de l'Ouest (CEDEAO) et de nombreux autres soutiens trop nombreux pour être mentionnés. Je dois aussi souligner le leadership et les efforts extraordinaires, sans précédent, engagés par les gouvernements des pays affectés. Tout cela s'est produit dans un esprit de solidarité mondiale avec les peuples de Guinée, du Liberia, et de Sierra Leone et leurs gouvernements. D'innombrables organismes, organisations non gouvernementales, comme Médecins Sans Frontières et Save the Children, des médecins, des personnels infirmiers et volontaires ont courageusement risqué leur vie pour aider ces patients à survivre.

Les partenaires du développement, dont beaucoup en Afrique, ont fourni des fonds, du matériel, des laboratoires mobiles et des formations. Du personnel militaire étranger a apporté un soutien logistique et construit de nouveaux centres de traitement.

Avec ses partenaires, l'OMS a aidé à créer 27 laboratoires, supervisé la construction et le fonctionnement de nombreux centres de traitement d'Ebola, et coordonné le déploiement de près de 60 équipes médicales étrangères mises à disposition par 40 organisations.

Les compétences, la compassion et le courage de ces équipes, représentant un total de près de 2000 agents de santé, ont permis de faire fonctionner 66 centres de traitement d'Ebola.

Les chercheurs, l'industrie pharmaceutique et les autorités chargées de la réglementation ont conjugué leurs efforts pour accélérer le développement de vaccins, de traitements et de tests de diagnostic utilisables aux points d'intervention.

En septembre dernier, le Secrétaire général de l'ONU, en collaboration avec l'OMS, a créé la Mission des Nations Unies pour l'action d'urgence contre l'Ebola. De nombreuses agences des Nations Unies, réunies au sein de cette mission, ont apporté une aide logistique et technique bien nécessaires aux trois pays affectés.

Plus de 100 pays des six régions de l'OMS ont investi massivement dans des mesures de préparation, souvent avec le soutien d'autres pays et avec les nombreux experts de l'OMS.

Le personnel de l'OMS a contribué de manière non négligeable à la riposte, à la préparation des pays et aux efforts de recherche et développement, en se chargeant souvent de tâches qui n'étaient pas antérieurement exécutées par l'OMS. Je les remercie pour leur engagement et leur dévouement.

L'OMS est actuellement représentée sur le terrain dans l'ensemble des 34 préfectures de la Guinée, dans les 15 comtés du Libéria et dans les 14 districts de la Sierra Leone. Près de 700 soignants déployés par l'OMS sont actuellement présents dans ces trois pays.

J'ai fait appel à du personnel de tous les départements pertinents du Siège et des Régions. Ces personnes sont émotionnellement et physiquement épuisées. Beaucoup d'entre elles sont sur le terrain depuis des mois et elles méritent vraiment notre reconnaissance.

Bien entendu, la grande question que tout le monde se pose est la suivante : tous ces efforts des pays affectés et de la communauté internationale ont-ils permis de surmonter la crise? Avons-nous suffisamment inversé la tendance pour que des mesures de lutte classiques permettent désormais de ramener le nombre de cas à zéro ?

Les chiffres nous disent que la courbe des cas décline et que nous avons évité le pire. Nous devons maintenant nous concentrer sur les mesures de santé publique éprouvées pour en finir.

Le nombre de cas diminue clairement dans les trois pays, mais nous devons maintenir la dynamique, nous garder de tout triomphalisme et parer à la lassitude des donateurs. Notre objectif commun est de parvenir à zéro cas dans les trois derniers pays. C'est faisable, mais ce ne sera pas facile.

Comme nous l'avons observé de temps à autre par le passé, une flambée de nouveaux cas peut être déclenchée par une seule inhumation effectuée dans de mauvaises conditions ou un seul acte violent de résistance communautaire. Ces deux types de situation à haut risque se produisent encore.

Bien que les systèmes de collecte, de notification et de partage de données se soient améliorés, nous savons que tous les cas, et en particulier tous les décès, ne sont pas toujours détectés ni signalés. Les problèmes de communication et le mauvais état des réseaux routiers font augmenter le risque de passer à côté d'un certain nombre de cas et de décès, en particulier dans les zones rurales reculées.

Mesdames et Messieurs,

La flambée d'Ebola a montré la nécessité d'opérer des changements urgents dans trois grands domaines : la préparation et la riposte nationales et internationales aux situations d'urgence, la manière dont les nouveaux produits médicaux sont mis sur le marché et la manière dont l'OMS fonctionne dans les situations d'urgence.

En 2010, un Comité d'examen convoqué par l'Assemblée mondiale de la Santé au titre du Règlement sanitaire international pour évaluer la riposte à la pandémie de grippe de 2009 avait lancé un avertissement soulignant que le monde était mal préparé pour répondre à une grave épidémie de grippe ou à toute autre urgence de santé publique similaire et menaçante à l'échelle mondiale.

Le Comité avait noté que l'OMS répondait bien à des flambées épidémiques géographiquement circonscrites et de courte durée, mais qu'elle n'avait pas les moyens et capacités nécessaires pour faire face à une urgence sanitaire à la fois grave et prolongée.

Parmi les recommandations du Comité pour renforcer la préparation aux situations de crise, celui-ci avait préconisé la constitution d'une réserve plus importante de personnels de santé publique qui pourraient être mobilisés pour faire face à une situation d'urgence prolongée, la création d'un fonds de réserve pour financer la montée en puissance rapide des capacités et la mise en place d'un programme global de recherche et d'évaluation.

Concernant la nécessité de nouveaux produits médicaux, le monde ne doit plus jamais se trouver démuni lorsque survient une maladie grave à fort potentiel épidémique, a fortiori une maladie que l'on connaît depuis près de 40 ans. C'est ce qu'ont dit les gouvernements, les spécialistes scientifiques, les responsables de l'industrie pharmaceutique et les experts en santé publique lors d'une réunion sur les vaccins contre Ebola organisée par l'OMS.

Mesdames et Messieurs,

La flambée d'Ebola a révélé certaines faiblesses importantes dans l'infrastructure administrative, gestionnaire et technique de cette Organisation. Je propose un ensemble de réformes, mais je tiens à en souligner quelques-unes.

Les propositions qui vous sont soumises insistent à nouveau sur la nécessité de créer un fonds de réserve ad hoc pour soutenir une riposte rapide aux flambées épidémiques et situations d'urgence.

Nos procédures de recrutement habituelles sont trop lentes pour être utilisées dans les situations d'urgence. Nous avons besoin pour ce faire de procédures rationalisées et accélérées.

Nous devons appliquer à cet égard l'approche « une seule OMS » dans laquelle l'ensemble des trois niveaux de l'Organisation utiliseront les mêmes procédures opérationnelles normalisées, les mêmes outils et les mêmes cadres pour l'évaluation des risques, la surveillance et la redevabilité au cours de situations d'urgence.

La gravité de cette flambée montre la nécessité de rechercher des personnes ayant une expérience sur le terrain des situations d'urgence lorsqu'on recrute des directeurs de bureaux de pays de l'OMS.

La structure régionale de l'OMS a ses avantages: par exemple, elle permet d'adapter la mise en oeuvre des stratégies et des directives mondiales aux cultures et aux conditions locales (et nous avons appris dans le cadre de cette épidémie d'Ebola combien la culture est importante), d'organiser la riposte des pays voisins à des menaces communes comme la poliomyélite ou le paludisme, et d'aider les pays à mettre en place et valider les principales capacités requises par le Règlement sanitaire international pour être mieux préparés à la prochaine urgence.

Comme l'ont montré les événements survenus depuis le début de ce siècle, les flambées épidémiques ont rarement des conséquences circonscrites aux seuls niveaux local et régional dans notre monde indépendant et interconnecté.

Il faudrait confier davantage d'autorité au Règlement sanitaire international qui est la principale ligne de défense collective contre la menace représentée par les maladies émergentes et à potentiel épidémique. Le monde n'accèdera jamais à une réelle sécurité sanitaire tant que davantage de pays ne se seront pas dotés des principales capacités requises.

Nous avons besoin d'une méthodologie beaucoup plus rigoureuse qu'une simple autoévaluation au moyen d'un questionnaire pour évaluer ces capacités et la mise en place desdites capacités doit être considérée comme une urgence.

Nous devons cesser de penser que ces capacités sont quelque chose qui doit se greffer sur le système de santé d'un pays comme une sorte de bras supplémentaire. Non.

Les capacités nécessaires pour assurer une surveillance sensible, fournir un soutien de laboratoire, gérer la collecte et la notification des données et organiser une riposte doivent faire partie intégrante du système de santé.

Les systèmes de santé ont également d'un nombre suffisant de travailleurs de la santé bien formés et ces gens doivent être payés convenablement.

C'est l'une des principales leçons que le monde ait apprises l'an dernier. Des systèmes de santé qui fonctionnent bien ne sont pas un luxe. Ce sont des remparts qui empêchent que des chocs soudains se répercutent dans l'ensemble du tissu qui cimente nos sociétés et le fassent voler en éclats. Comme nous l'avons vu, le succès de la lutte dépend du leadership et de l'engagement communautaire à chaque étape.

En Afrique de l'Ouest, ce qui avait commencé comme une crise sanitaire s'est rapidement transformé en une crise humanitaire, sociale, économique et sécuritaire, entraînant la fermeture des écoles, des marchés, des entreprises, des liaisons aériennes et maritimes, et des frontières. Le tourisme a été anéanti, aggravant encore le coup porté à des économies chancelantes. Les pays ont dû avoir recours à leurs forces militaires et de défense pour commander et contrôler les mesures de confinement.

Nous devons aussi réfléchir au conseil donné par le Comité d'examen concernant la constitution d'une réserve plus importante de personnels de santé publique. À mon sens, celle-ci devrait avoir trois composantes.

Tout d'abord, les pays devraient avoir leurs propres effectifs pour répondre aux situations d'urgence, des personnes formées et entraînées pour travailler avec une précision militaire. Ces personnels devraient être rémunérés.

En Guinée, l'OMS a formé quelques jeunes médecins du pays aux principes de base de l'épidémiologie et de la lutte contre les flambées épidémiques. Au Mali, le gouvernement a fait appel aux étudiants en médecine ayant une formation en épidémiologie pour constituer rapidement des équipes efficaces de recherche des contacts. Ces personnes connaissent bien le pays et sa culture et seront encore là longtemps après que les équipes médicales étrangères seront parties.

Deuxièmement, l'OMS doit renforcer ses propres effectifs. En matière de détection et de riposte aux flambées épidémiques, l'expérience et les connaissances des épidémiologistes de terrain confirmés sont très précieuses. Nous avons besoin de davantage de personnels de ce type.

Troisièmement, la préparation aux crises nécessiterait de disposer d'une plus grande capacité de montée en puissance à l'extérieur de l'OMS, en particulier pour répondre à des événements graves et prolongés.

L'OMS travaille actuellement avec le Programme alimentaire mondial pour établir une plateforme opérationnelle commune, en particulier pour la fourniture d'un soutien logistique.

Nous devons nous appuyer sur les réseaux existants, en particulier notre réseau de laboratoires collaborateurs qui compte près de 100 laboratoires certifiés par l’OMS assurant une surveillance de la rougeole, de la poliomyélite, de la fièvre jaune et d’autres maladies à potentiel épidémique. Nous devons aussi discuter de la mise en place de moyens supplémentaires avec nos partenaires institutionnels du Réseau mondial d’alerte et d’action en cas d’épidémie (GOARN). Ces deux réseaux sont des atouts uniques pour l’OMS. Nous collaborons avec eux depuis de longues années et je tiens à saluer les pays qui ont apporté leur soutien à ces réseaux.

Le GOARN représente une ressource immense. Pour leur part, les institutions apprécient particulièrement l’expérience que le personnel acquiert au cours de son déploiement dans le cadre de ce réseau.

Mesdames et Messieurs,

Je voudrais conclure en exhortant chacun d’entre nous à voir dans la crise d’Ebola 2014 une occasion d’ériger un système plus solide pour défendre la sécurité sanitaire mondiale.

Les pays nantis doivent soutenir les autres dans la mise en place de systèmes de santé plus solides qui intègrent les principales capacités requises par le RSI.

L’instabilité du monde microbien continuera toujours à nous surprendre.

Mais jamais plus nous ne devons-nous laisser prendre au dépourvu.

Je vous remercie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 sept 1952;46(5):509-20.
2. MacNamara FN. Zika virus : A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 mars 1954;48(2):139-45.
3. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New England Journal of Medicine*. 11 juin 2009;360(24):2536-43.
4. Iosifidis S, Mallet H-P, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. juill 2014;44(7):302-7.
5. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev*. juill 2016;29(3):487-524.
6. Hennessey M. Zika Virus Spreads to New Areas — Region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e1.htm>
7. Garcia E, Yactayo S, Nishino K, Millot V, Perea W. Épidémiologie et manifestations cliniques potentiellement associées à l'infection à virus Zika: mise à jour mondiale. *Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS*. février 2016;(7):73-81.
8. Situation Report. Zika virus. microcephaly. Guillain-Barré syndrome [Internet]. World Health Organization; 2017. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254507/1/zikasitrep2Feb17-eng.pdf?ua=1>
9. Zika virus. Classification table [Internet]. World Health Organization; 2017. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255767/1/zika-classification-20June17-eng.pdf?ua=1>
10. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *The Lancet* [Internet]. 21 juin 2017;0(0). Disponible sur: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31450-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31450-2/abstract)
11. Dai L, Song J, Lu X, Deng Y-Q, Musyoki AM, Cheng H, et al. Structures of the Zika Virus Envelope Protein and Its Complex with a Flavivirus Broadly Protective Antibody. *Cell Host & Microbe*. mai 2016;19(5):696-704.
12. Singh RK, Dhama K, Malik YS, Ramakrishnan MA, Karthik K, Tiwari R, et al. Zika virus - emergence, evolution, pathology, diagnosis, and control: current global scenario and future perspectives - a comprehensive review. *Vet Q*. sept 2016;36(3):150-75.
13. Haddock AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic Characterization of Zika Virus Strains: Geographic Expansion of the Asian Lineage. Olson KE, éditeur. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 28 févr 2012;6(2):e1477.
14. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007 - Volume 14, Number

- 8—August 2008 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287_article
15. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 9 janv 2014 [cité 18 juill 2017];8(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888466/>
 16. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *Baden LR, éditeur. New England Journal of Medicine*. 21 avr 2016;374(16):1552-63.
 17. Wang L, Valderramos SG, Wu A, Ouyang S, Li C, Brasil P, et al. From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus. *Cell Host Microbe*. 11 mai 2016;19(5):561-5.
 18. Les moustiques et la dengue – Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie [Internet]. Institut Pasteur. [cité 31 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.institutpasteur.nc/les-moustiques-et-la-dengue/>
 19. Waddell LA, Greig JD. Scoping Review of the Zika Virus Literature. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0156376.
 20. European Centre for disease Prevention and Control. Rapid risk assessment : Zika virus infection outbreak, French polynesia [Internet]. ECDC; 2014. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
 21. World Health Organization Regional office for Europe. Zika virus vectors and risk of spread in the WHO European Region [Internet]. WHO; Disponible sur: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/304459/WEB-news_competence-of-Aedes-aegypti-and-albopictus-vector-species.pdf
 22. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *eLife* [Internet]. 30 juin 2015 [cité 7 mai 2017];4. Disponible sur: <http://elifesciences.org/lookup/doi/10.7554/eLife.08347>
 23. Weber DS, Alroy KA, Scheiner SM. Phylogenetic Insight into Zika and Emerging Viruses for a Perspective on Potential Hosts. *Ecohealth*. 18 avr 2017;
 24. González-Salazar C, Stephens CR, Sánchez-Cordero V. Predicting the Potential Role of Non-human Hosts in Zika Virus Maintenance. *Ecohealth*. mars 2017;14(1):171-7.
 25. Favoretto S, Araujo D, Oliveira D, Duarte N, Mesquita F, Zanotto P, et al. First detection of Zika virus in neotropical primates in Brazil: a possible new reservoir. *bioRxiv*. 20 avr 2016;049395.
 26. Bueno MG, Martinez N, Abdalla L, Duarte dos Santos CN, Chame M. Animals in the Zika Virus Life Cycle: What to Expect from Megadiverse Latin American Countries. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 22 déc 2016;10(12):1-13.
 27. Basu R, Tumban E. Zika Virus on a Spreading Spree: what we now know that was unknown in the 1950's. *Virology Journal*. déc 2016;13(1).

28. Leung GHY, Baird RW, Druce J, Anstey NM. Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. mai 2015;46(3):460-4.
29. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. mai 2011;17(5):880-2.
30. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerging Infect Dis*. mai 2016;22(5):940.
31. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, Mengelle C, Bujan L, Marchou B, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis*. oct 2016;16(10):1106-7.
32. Joguet G, Mansuy J-M, Matusali G, Hamdi S, Walschaerts M, Pavili L, et al. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. août 2017 [cité 13 sept 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917304449>
33. Turmel JM, Abgueguen P, Hubert B, Vandamme YM, Maquart M, Guillou-Guillemette HL, et al. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. *The Lancet*. 18 juin 2016;387(10037):2501.
34. Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Roche C. Zika Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. *Emerging Infectious Disease journal*. avr 2017;23(4):669-72.
35. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, Fournier-Wirth C, Molès J-P, Briant L, et al. Le virus Zika: L'émergence d'une menace. *médecine/sciences*. avr 2016;32(4):378-86.
36. Organisation mondiale de la santé. Dépistage en laboratoire de l'infection à virus Zika. Lignes directrices provisoires. WHO/ZIKV/LAB/16.1. OMS; 2016.
37. Mansuy JM, Mengelle C, Pasquier C, Chapuy-Regaud S, Delobel P, Martin-Blondel G, et al. Zika Virus Infection and Prolonged Viremia in Whole-Blood Specimens. *Emerging Infectious Diseases*. mai 2017;23(5):863-5.
38. Charrel RN, Leparç-Goffart I, Pas S, de Lamballerie X, Koopmans M, Reusken C. Background review for diagnostic test development for Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*. 1 août 2016;94(8):574-584D.
39. Bearcroft WGC. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 sept 1956;50(5):442-8.
40. Prise en charge médicale des personnes atteintes par le virus Zika, stratégie de surveillance épidémiologique, stratégie de diagnostic. Haut Conseil de la Santé Publique; 2015 juill. (Avis et Rapports).
41. Nau J-Y. L'épidémie américaine de Zika, ou la médecine face à la religion. *Revue Médicale Suisse*. 2016;12(504):282-3.
42. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*. oct 2014;20(10):O595-6.

43. World Health Organization. Assessment and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus infection. Interim guidance update. WHO/ZIKV/MOC/16.4 Rev.1. WHO; 2016.
44. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*. avr 2016;387(10027):1531-9.
45. Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, Freedman DO, Staples JE, Althabe F, et al. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *Lancet*. 20 févr 2016;387(10020):719-21.
46. OMS. Évaluation des nouveau-nés atteints de microcéphalie dans le contexte du virus Zika. Lignes directrices provisoires . WHO/ZIKV/MOC/16.3 Rev.1. Organisation Mondiale de la Santé; 2016.
47. OMS | Microcéphalie [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/fr/>
48. Brasil P, Pereira JPJ, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*. 15 déc 2016;375(24):2321-34.
49. Petersen EE. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 [cité 7 mai 2017];65. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6502e1.htm>
50. WHO | Zika situation report [Internet]. WHO. 2017 [cité 14 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/10-march-2017/en/>
51. Chibueze EC, Tirado V, Lopes K da S, Balogun OO, Takemoto Y, Swa T, et al. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reproductive Health* [Internet]. déc 2017 [cité 23 août 2017];14(1). Disponible sur: <http://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-017-0285-6>
52. Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane. n°4 - Décembre 2016. / Antilles-Guyane / Tous les numéros / Bulletin de veille sanitaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 24 mars 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/Bulletin-de-veille-sanitaire-Antilles-Guyane.-n-4-Decembre-2016>
53. Règlement sanitaire international (2005) -- troisième édition. Bibliothèque de l'OMS. Organisation Mondiale de la Santé; 2016.
54. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. Ebola disease: an international public health emergency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 1 avr 2015;5(4):253-62.
55. Ippolito G, Di Caro A, Capobianchi MR. The Chronology of the International Response to Ebola in Western Africa: Lights and Shadows in a Frame of Conflicting Position and Figures. *Infect Dis Rep* [Internet]. 29 mai 2015 [cité 25 juill 2017];7(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4508539/>

56. Philips M, Markham Á. Ebola: a failure of international collective action. *The Lancet*. 27 sept 2014;384(9949):1181.
57. de le Vingne B. Ebola: MSF response to the WHO new Ebola roadmap [Internet]. Médecins Sans Frontières (MSF) International. 2014 [cité 25 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.msf.org/en/article/ebola-msf-response-who-new-ebola-roadmap>
58. Global bio-disaster response urgently needed in Ebola fight [Internet]. Médecins Sans Frontières (MSF) International. 2014 [cité 25 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.msf.org/en/article/global-bio-disaster-response-urgently-needed-ebola-fight>
59. Siedner MJ, Gostin LO, Cranmer HH, Kraemer JD. Strengthening the Detection of and Early Response to Public Health Emergencies: Lessons from the West African Ebola Epidemic. *PLoS Med* [Internet]. 24 mars 2015 [cité 26 juill 2017];12(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4371887/>
60. Ebola data and statistics [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://apps.who.int/gho/data/view.ebola-sitrep.ebola-summary-latest?lang=en>
61. La réponse de l’OMS à Ebola mise en cause dans un rapport interne. *Le Monde.fr* [Internet]. 19 oct 2014; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/planete/article/2014/10/19/ebola-la-reponse-de-l-oms-mise-en-cause-dans-un-rapport-interne_4508675_3244.html
62. Cheng M. Ebola response badly fumbled, WHO admits. *The Toronto Star* [Internet]. 17 oct 2014 [cité 25 juill 2017]; Disponible sur: https://www.thestar.com/news/world/2014/10/17/ebola_response_badly_fumbled_who_admits.html
63. Groupe d’experts chargé de l’évaluation intérimaire de la riposte à Ebola. Point 16.1 de l’ordre du jour provisoire. Soixante-huitième assemblée mondiale de la santé: Organisation Mondiale de la Santé; 2015 mai. Report No.: A68/25.
64. Olu OO. The Ebola Virus Disease Outbreak in West Africa: A Wake-up Call to Revitalize Implementation of the International Health Regulations. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 9 juin 2016 [cité 26 juill 2017];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpubh.2016.00120/abstract>
65. Dr Chan M. WHO Director-General’s speech at the Sixty-eighth World Health Assembly [Internet]. 68th World Health Assembly; 2015 mai 18; Genève, suisse. Disponible sur: <http://www.who.int/dg/speeches/2015/68th-wha/en/>
66. Faire en sorte que l’OMS soit capable de se préparer et de répondre à des flambées et des urgences de grande ampleur et prolongées. Conseil executif session extraordinaire sur Ebola. Point 3 de l’ordre du jour provisoire. 2015 janv. Report No.: EBSS/3/3; EB136/49.
67. OMS | Nouveau programme de gestion des situations d’urgence sanitaire de l’OMS questions-réponses [Internet]. WHO. [cité 25 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/health-emergencies-programme/fr/>
68. Comité consultatif de surveillance indépendant du Programme OMS de gestion des situations d’urgence sanitaire. Point 7.1 de l’ordre du jour provisoire. Organisation Mondiale de la Santé; 2017 janv. Report No.: EB140/8.

69. Organisation mondiale de la santé. L'OMS convoque un Comité d'urgence du Règlement sanitaire international sur le virus Zika [Internet]. Déclaration présentée à; 2016 janv 28. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika/fr/>
70. Déclaration sur la 1ère réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international concernant le virus Zika [Internet]. Sect. Comité d'urgence du Règlement Sanitaire International téléconférence: World Health Organization; Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/fr/>
71. Deuxième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international concernant le virus Zika et la recrudescence des troubles neurologiques et des malformations néonatales [Internet]. Sect. Comité d'urgence du Règlement Sanitaire International téléconférence: World Health Organization; mars 8, 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/2nd-emergency-committee-zika/fr/>
72. Déclaration de l'OMS sur la troisième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (RSI (2005)) concernant le virus Zika et ses complications neurologiques et néonatale [Internet]. Sect. Comité d'urgence du Règlement sanitaire international téléconférence: World Health Organization; juin 14, 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-third-ec/fr/>
73. Quatrième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la microcéphalie, d'autres troubles neurologiques et le virus Zika [Internet]. Sect. Comité d'urgence du RSI (2005) Genève, suisse: Organisation Mondiale de la Santé; sept 2, 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fourth-ec/fr/>
74. Cinquième réunion du Comité d'urgence du Règlement sanitaire international (2005) concernant la microcéphalie, d'autres troubles neurologiques et le virus Zika [Internet]. Sect. Comité d'urgence du RSI (2005) Genève, suisse: Organisation Mondiale de la Santé; nov 18, 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fifth-ec/fr/>
75. McCloskey B, Endericks T. The rise of Zika infection and microcephaly: what can we learn from a public health emergency? *Public Health*. 2017;150:87-92.
76. Villa R. Zika, or the burden of uncertainty. *La Clinica Terapeutica*. 20 févr 2016;(1):7-9.
77. Bar-Yam Y, Nijhout HF, Parens R, Costa F, Morales AJ. The Case for Pyriproxyfen as a Potential Cause for Microcephaly; From Biology to Epidemiology. *bioRxiv*. 10 mars 2017;115279.
78. Governo e CDC apresentam resultado de pesquisa sobre microcefalia na Paraíba [Internet]. Governo da Paraíba. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: <http://paraiba.pb.gov.br/governo-e-cdc-apresentam-resultado-de-pesquisa-sobre-microcefalia-na-paraiba/>
79. Lewnard JA, Gonsalves G, Ko AI. Low Risk of International Zika Virus Spread due to the 2016 Olympics in Brazil. *Ann Intern Med*. 16 août 2016;165(4):286-7.

80. Attaran A. Off the Podium: Why Public Health Concerns for Global Spread of Zika Virus Means That Rio de Janeiro's 2016 Olympic Games Must Not Proceed. *Harvard Public Health Review* [Internet]. Disponible sur: <http://harvardpublichealthreview.org/off-the-podium-why-rios-2016-olympic-games-must-not-proceed/>
81. Figaro M. Virus Zika : un moustique va-t-il rendre légal l'avortement en Amérique latine ? [Internet]. *Madame Figaro*. 2016. Disponible sur: <http://madame.lefigaro.fr/societe/zika-lamerique-latine-exhorte-les-femmes-a-ne-pas-tomber-enceintes-260116-112037>
82. Sutton PM, Vergara X, Beckman J, Nicas M, Das R. Pesticide illness among flight attendants due to aircraft disinsection. *Am J Ind Med*. mai 2007;50(5):345-56.
83. OMS | Recherche-développement sur le virus Zika: priorité aux vaccins, aux produits de diagnostic et aux techniques innovantes de lutte antivectorielle [Internet]. WHO. [cité 8 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2016/research-development-zika/fr/>
84. Magalhaes T, Foy BD, Marques ETA, Ebel GD, Weger-Lucarelli J. Mosquito-borne and sexual transmission of Zika virus: Recent developments and future directions. *Virus Res*. 11 juill 2017;
85. WHO's response to Zika virus and its associated complications. Report to donors. World Health Organization; 2016 déc.
86. ZIKA STRATEGIC RESPONSE PLAN QUARTERLY UPDATE July-september 2016. World Health Organization; 2016 oct.
87. Zoonoses émergentes et réémergentes : enjeux et perspectives. Les publications du service de la statistique et de la prospective-centre d'études et de prospective. janv 2014;(66).
88. Moutou F, Pastoret P-P. Définition d'une maladie émergente. *Revue scientifique et technique*. 2015;34(1):45-8.
89. Dahal R, Kahn L. Zoonotic Diseases and One Health Approach. *Epidemiology: Open Access*. 14 mars 2014;4(2):1-1.
90. Projet d'action mondiale pour lutter contre les vecteurs 2017–2030 (Version 5.4). Document de base pour éclairer les délibérations lors de la 70e session de l'Assemblée mondiale de la Santé. Organisation Mondiale de la Santé; 2017.
91. Schaller A, Moulin E, Cherpillod P. Arboviroses émergentes : quelle démarche diagnostique chez les voyageurs ? *Revue Médicale Suisse*. 2016;12:889-94.
92. Wilder-Smith A, Murray, Quam M. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. *Clinical Epidemiology*. août 2013;299.
93. Gates B. The Next Epidemic — Lessons from Ebola. *New England Journal of Medicine*. 9 avr 2015;372(15):1381-4.
94. Colloque « Chikungunya et autres arboviroses émergentes en milieu tropical ». Domaines de Pierres Saint-Pierre, La Réunion: Institut de Veille Sanitaire; 2007 déc.
95. Fang J. Ecology: A world without mosquitoes. *Nature*. 22 juill 2010;466(7305):432-4.

96. Pinzler J. L'OMS : dans les griffes des lobbyistes ? Thema. arte; 2017.
97. Beigbeder Y. Les partenariats de l'Organisation mondiale de la santé. *Études internationales*. 2010;41(2):233.
98. Financement de l'Organisation mondiale de la Santé. Conseil executif. Session extraordinaire sur la réforme de l'OMS. Point 3 de l'ordre du jour provisoire. Organisation Mondiale de la Santé; 2011 oct. Report No.: EBSS/2/INF.DOC./2.
99. 2017 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint. Geneva, suisse: WHO Research and Development Blueprint; 2017 janv.
100. An R&D Blueprint for action to prevent epidemics. Plan of action. World Health Organization; 2016.
101. WHO | Global Health Observatory Data. International Health Regulations (2005) Monitoring Framework [Internet]. WHO. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/gho/ihr/en/>
102. Rapport annuel sur l'application du Reglement sanitaire international (2005). Raport du Directeur général. soixante-dixième assemblée mondiale de la santé: Organisation Mondiale de la Santé; 2017 mai. Report No.: A70/15.
103. Smartt CT, Stenn TMS, Chen T-Y, Teixeira MG, Queiroz EP, Souza Dos Santos L, et al. Evidence of Zika Virus RNA Fragments in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) Field-Collected Eggs From Camaçari, Bahia, Brazil. *J Med Entomol*. avr 2017;
104. Ferreira-de-brito A, Ribeiro I, Miranda R, Fernandes R, Campos S, Silva K, et al. First detection of natural infection of *Aedes aegypti* with Zika virus in Brazil and throughout South America. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. oct 2016;111(10).
105. Díaz-Quiñonez JA, López-Martínez I, Torres-Longoria B, Vázquez-Pichardo M, Cruz-Ramírez E, Ramírez-González JE, et al. Evidence of the presence of the Zika virus in Mexico since early 2015. *Virus Genes*. déc 2016;52(6):855-7.
106. Reperant LA, Osterhaus ADME. AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika... what next? Vaccine [Internet]. juin 2017 [cité 10 août 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X17305832>
107. Aliota MT, Bassit L, Bradrick SS, Cox B, Garcia-Blanco MA, Gavegnano C, et al. Zika in the Americas, year 2: What have we learned? What gaps remain? A report from the Global Virus Network. *Antiviral Res*. août 2017;144:223-46.
108. Hales S, Wet N de, Maindonald J, Woodward A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *The Lancet*. 14 sept 2002;360(9336):830-4.
109. Beebe NW, Cooper RD, Mottram P, Sweeney AW. Australia's Dengue Risk Driven by Human Adaptation to Climate Change. Gubler D, éditeur. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 5 mai 2009;3(5):e429.

TITLE: The World Health Organisation faced with Zika virus: Overview and evolution of the fight against emerging arbovirus

ABSTRACT

Zika virus, *Flaviviridae* family, is an arbovirus (arthropod-borne virus), transmitted by the bite of an *Aedes* species mosquito but also through sexual intercourse or from the mother to the child. The virus was discovered in 1947 and its first outbreak was observed in 2007 in Micronesia. The 1st February 2016, the increase of microcephaly possibly associated with Zika virus was declared by the World Health Organization (WHO) as a “Public Health Emergency of International Concern” as part of the International health regulation. The WHO has the aim to cope the propagation of diseases in the world. In 2014, WHO has been tested during the Ebola outbreak in West Africa. This challenge permitted the evolution of the Organization and its emergencies preparedness and response programme. The Zika virus disease outbreak happened after this revision. The response of WHO faced with Zika virus is disputable but indicates some progress in health crisis. However, it points out some failures in the WHO’s leadership role, specially concerning recommendations for pregnant women or political influences. Pursue the fight against emerging arbovirus is the next step for an innovative WHO but countries still unprepared. Research is essential to understand and anticipate potential threat. Nevertheless, the lack of financing is at the centre of every issue. Emerging virus remain long term emergencies and a challenge for the international community.

RESUME

Le virus Zika, de la famille des *Flaviviridae*, est un arbovirus (arthropod-borne virus), inoculé par la piqure d'un moustique de l'espèce *Aedes* mais aussi transmis par voie sexuelle ou de la mère à l'enfant. Le virus est découvert en 1947 et sa première épidémie est observée en 2007 en Micronésie. Le 1^{er} février 2016, l'augmentation de microcéphalies possiblement associées au virus Zika est déclarée comme « Urgence de santé publique de portée internationale » par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), dans le cadre du Règlement sanitaire international. L'OMS a pour rôle notamment de lutter contre la propagation des maladies dans le monde. En 2014, celle-ci est mise à rude épreuve lors de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest. La remise en question de l'Organisation suite à cet épisode a permis de faire évoluer son programme de préparation et de riposte aux situations d'urgence. La flambée épidémique de la maladie à virus Zika arrive après cette refonte. La réponse de l'OMS face au virus Zika reste discutable mais montre d'indéniables progrès en matière de crise sanitaire. Cependant elle a révélé des failles sur le rôle de leader de l'Organisation notamment en ce qui concerne les recommandations faites aux femmes enceintes ou les influences politiques. Poursuivre la lutte contre les arboviroses émergentes est la prochaine étape pour une OMS innovante mais les pays sont encore mal préparés. La recherche est essentielle pour comprendre et anticiper les menaces potentielles. Cependant, le manque de financement est au cœur de chaque problématique. Les virus émergents restent des urgences à long terme et un défi pour la communauté internationale.

Titre et résumé en Anglais : voir page précédente

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Arboviroses – Epidémie – Organisation mondiale de la Santé – Règlement sanitaire international - Réforme - Riposte - Urgence sanitaire – Zika

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques
31062 Toulouse cedex 09 – France

Directeur de thèse : Dr. Sabine Chapuy-Regaud