Synthèse de connaissances

Leçon inaugurale

Des microbes et des hommes : un combat hybride et asymétrique, enjeu stratégique pour les armées

École du Val-de-Grâce

École du Val-de-Grâce
12 octobre 2023

A. MÉRENS

Professeur titulaire de la chaire de biologie clinique appliquée aux armées et risque B
Médecin en chef TA



Hôpital Buffon complémentairen°1, Paris. Portrait du professeur Letulle, médecin-chef - ©Musée du SSA

Chers internes,

J'ai choisi dans cette leçon de vous parler de microbes, d'hommes, de belligérants, et de leurs rapports, parfois houleux, au fil des siècles. Dans une première partie, nous aborderons les risques liés à un usage intentionnel de micro-organismes, puis nous nous pencherons sur l'impact des maladies infectieuses sur les armées. Nous terminerons sur une problématique qui nous est propre, celle du risque infectieux chez le soldat blessé.

Je vais commencer par vous emmener au XIV^e^ siècle, en Crimée, sur les bords de la mer Noire, dans la ville de Caffa, actuelle Théodosie, juste à côté de la mer d'Azov, sur le territoire actuel de l'Ukraine. En ce temps-là, la Crimée borde la partie la plus occidentale du grand empire mongol de Gengis Khan, appelée la Horde d'Or.
À l'Ouest, à la même époque, la Méditerranée est dominée par deux thalassocraties, la république de Venise et sa rivale, la république de Gênes, qui cherchent toutes deux à étendre leur zone d'influence commerciale, en mer Égée et en mer Noire, notamment grâce à des ports comptoirs en Crimée. La forteresse de Caffa construite par les Génois, devient le principal port marchand de la Mer Noire. La Crimée est à cette époque un carrefour logistique important entre la Méditerranée et l'Asie vers la Route de la soie.

Les relations entre ces comptoirs italiens et les Mongols, au début stabilisées par des intérêts commerciaux mutuels, se dégradent au début du XIV^e^ siècle en raison de tensions sur le commerce d'esclaves et de la montée de l'intolérance religieuse des Mongols envers les chrétiens.

En 1343, l'héritier de Gengis Khan, Djanisberg, donne l'ultimatum aux Italiens de se retirer de Crimée, ce que les Génois refusent. Il établit alors un blocus autour de la cité de Caffa. S'ensuivent deux années de siège pendant lesquelles l'armée mongole essuie de multiples échecs militaires. De surcroît, les cavaliers mongols sont terrassés par une maladie se propageant dans les rangs : ces soldats tatars souffrent de forte fièvre, certains présentent de volumineuses masses purulentes au niveau de l'aine ou des aisselles, d'autres toussent. Beaucoup meurent, vite, très vite, par centaines chaque jour. C'est l'œuvre de la mort noire, la peste, issue de son berceau d'Asie centrale.
À l'époque, on ne connaît pas grand-chose de cette maladie, considérée comme une malédiction, une punition divine. On ne sait pas encore qu'elle est liée à une petite bactérie à Gram négatif, une entérobactérie. Ce n'est qu'en 1894 qu'Alexandre Yersin, médecin biologiste disciple de Pasteur, engagé comme médecin militaire, médecin de santé coloniale en Indochine, et mobilisé sur Hong Kong pour investiguer une épidémie de peste originaire de Mongolie et s'étendant en Chine, observera le bacille de la peste sous son microscope dans du pus de bubon récupéré sur des cadavres : *Yersinia pestis.*

D'ailleurs au XIV^e^ siècle, on ne sait même pas ce qu'est un microbe, dont le terme sera pour la première fois prononcé en 1878 par un chirurgien militaire français, Charles-Emmanuel Sédillot, Professeur du Val-de-Grâce, pour désigner « tous les êtres vivants qui ne se voient qu'au microscope et qui provoquent des maladies ».
Les microbes : du grec *micros* (petits) et *bios* (vie).

Au XIV^e^ siècle, la croyance médicale et populaire s'inspire des théories d'Hippocrate selon laquelle les fièvres sont transmises par des miasmes (du grec *miasma,* la souillure) véhiculés par l'air vicié ou par contact et qui empoisonnent le sang.

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Néanmoins, avec pragmatisme, on observe et on constate que la maladie diffuse dans les familles, dans les communautés, les bataillons, très rapidement. On comprend qu'il ne faut pas s'approcher des malades ou des cadavres.

Un jour, l'intraitable Djanisberg, plusieurs fois refoulé par la vigueur des guerriers génois, poussé dans ses derniers retranchements, ordonne à ses hommes de catapulter les cadavres de ses soldats pestiférés au-dessus des remparts de la forteresse de Caffa, grâce à des trébuchets, pour infester l'ennemi. On rapporte une pluie de cadavres tombant dans l'enceinte de Caffa sur les Génois et aussi sur les Vénitiens réfugiés dans la ville : des corps au sol, des montagnes de morts, des odeurs de putréfactions. Un tableau apocalyptique.

Alors la peste se répandit comme une traînée de poudre au sein de cette citadelle qui tenait bon depuis deux ans, en arrivant à contourner le blocus. Voici ici, le premier acte précisément daté de guerre biologique. La guerre biologique est définie comme l'utilisation délibérée de micro-organismes ou toxines, visant les humains, les animaux ou les plantes, à visée létale ou incapacitante, dans le but de nuire, d'invalider ou de tuer l'adversaire. Retenez cette définition.

L'histoire recense malheureusement d'autres exemples, comme en 1763, lorsqu'en Amérique, à Pittsburgh, autour du fort Pitt, deux officiers britanniques ordonnent de distribuer aux tribus indiennes rebelles des couvertures utilisées par des malades de la variole. Là encore, l'entité même de virus n'était pas connue, mais les hommes avaient compris qu'il existait une transmission croisée directe et une transmission croisée indirecte grâce à la survie d'un miasme sur un objet inerte, une surface, ce qu'on appelle aujourd'hui les fomites.

Des suspicions d'utilisation d'agents biologiques sont également rapportées pendant la Première Guerre mondiale. En ce début du XX^{e} siècle, on appréhende mieux ce qu'est un microbe, on sait que certains peuvent être cultivés, d'autres conservés.
Dès lors, ceci laisse entrevoir de nouvelles opportunités : la morve, maladie des chevaux, liée à *Burkolderia mallei*, est utilisée ponctuellement pour affaiblir l'ennemi en décimant son parc équestre.

Bien qu'en 1925 le Protocole de Genève prohibe l'utilisation des armes biologiques, les exemples continuent avec, entre 1937 et 1945, un programme de développement mené par les Japonais au sein de l'unité 731 et testé en Mandchourie avec *Vibrio cholerae*, agent du choléra. Dans le même temps, en Europe, en 1942, les Britanniques étudient *Bacillus anthracis*, bacille du charbon, sur la base X de l'île écossaise de Gruinard. Jusqu'en 1990, cette île fortement contaminée par les spores de charbon qui peuvent persister des décennies dans le sol, restera interdite d'accès, illustrant ainsi le risque important du choc en retour des attaques biologiques.

Avec l'avènement de la guerre froide, plusieurs pays lancent des programmes de recherche sur les armes biologiques, le plus connu étant le programme soviétique Biopreparat qui a mobilisé plus de 50 000 scientifiques et techniciens dans 38 laboratoires. Le programme offensif américain sera, lui, interrompu par Nixon en 1969.

En 1972, une Convention sur les armes biologiques et les toxines est signée, interdisant toute production, stockage ou transport de ces agents. Aussi, au début des

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines,
ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

années 90, suite à la période de détente et au démantèlement du bloc de l'Est, la menace biologique semble appartenir à un temps révolu.

Pourtant, fin septembre 2001, moins de trois semaines après l'attaque des tours jumelles à New York, alors même que toute la côte Est des États-Unis endeuillée est mobilisée, certains Américains déclarent des pneumopathies sévères, mortelles à 50 % et d'autres des lésions cutanées noirâtres, des escarres noirâtres. Les deux formes cliniques sont liées à la même bactérie, un gros bacille à Gram positif à bout carré, sporulé : *Bacillus anthracis*, agent du charbon ou anthrax, positionné dans la liste américaine des agents de catégorie A du risque biologique.

Les autorités fédérales doivent recenser les cas certains, les cas suspects, les exposés. Les cliniciens, les épidémiologistes, les biologistes sont mobilisés : cultures, biologie moléculaire, comparaison de souches, antibiogrammes, tout ceci bien sûr dans des laboratoires confinés.

Des lettres contenant de la poudre blanche envoyées à deux sénateurs et à des grands médias sont analysées et s'avèrent contenir des spores de *Bacillus anthracis*. Le grand public découvre désormais la notion de bioterrorisme : on reparle de variole (oubliée depuis le dernier cas en Somalie 1977), de charbon, de peste, du virus Ebola, de ricine. On chuchote avec crainte : aérosolisation, vecteurs, *Food Defense*. En conséquence, dans de nombreux pays, le risque lié aux micro-organismes et aux toxines est reprioriséé : planification de crise, développement de contre-mesures médicales et de kits diagnostiques, réseaux de laboratoires de biosécurité P3, et bien sûr enseignements à la communauté médicale et paramédicale.



Laboratoire confiné projetable dédié au diagnostic et suivi des malades EBOLA du centre de traitement des soignants déployé par le SSA en 2015 en Guinée Conakry ©ECPAD

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Chers internes, voici une des raisons de votre présence en ces lieux pour ces dernières années d'études. Vous étudierez l'expertise, le triage, l'organisation des soins à l'avant, la santé mentale, mais vous apprendrez aussi les bases et principes de la défense NRBC, dont les agents du risque biologique, comme je l'ai fait à votre place, ici, en 2001, quelques mois avant cet épisode des lettres au charbon, attaque nommée *Amerithrax*. Car il s'agit, quelle que soit notre spécialité, d'une culture microbiologique et infectiologique, indissociable de la médecine militaire. Il s'agit d'une de nos spécificités. Et vous le ferez, je l'espère, avec la conscience que la menace et les risques NRBC ont désormais atteint en 2023 le niveau le plus haut depuis la fin de la guerre froide. Vous le ferez en considérant les menaces étatiques, bioterroristes, mais aussi les accidents technologiques ou de laboratoire de sécurité. Vous serez conscients des risques liés à la démocratisation des outils de synthèse de séquences d'ADN et des outils de modification du génome comme le permet le système d'édition et reprogrammation génétique par les ciseaux CRISPR-Cas9. Vous le ferez aussi bien sûr, car le Chef d'état-major des armées, en décembre 2020, a décidé la remontée en puissance des capacités de défense NRBC des armées et, car le Service de santé doit, comme toute armée, direction ou service être capable de mener l'ensemble de ses missions dans le cadre d'un conflit de haute intensité sous menace NRBC. Ces missions sont vastes, touchent toutes les composantes du Service et doivent s'intégrer dans la stratégie de biodéfense de l'OTAN.

Voici donc mon premier message : la défense biologique est une priorité des armées. En tant que praticien des armées, le risque biologique doit faire partie de votre ADN, il doit faire partie de notre ADN à tous.

Le but de vos enseignements ici, à l'École du Val-de-Grâce, sera de vous donner un socle de connaissances afin que nous parlions tous le même langage, que nous soyons interopérables.

Les messages clés pour vous, en tant que clinicien, seront « y penser », « se protéger » et « protéger les autres patients ». Mais « y penser » ne suffit pas. Aucun diagnostic ne se fera sans biologie médicale. Aucun. C'est déjà le cas en médecine actuellement : plus de 70 % des diagnostics médicaux sont posés grâce à un examen de biologie médicale. Dans le cadre du risque B, au vu de la non-spécificité des symptômes et des signes cliniques, au vu de l'impact majeur d'un diagnostic positif sur l'organisation des soins, sur la gestion de crise nationale, voire internationale et sur l'enquête judiciaire et administrative (le forensic), la certitude biologique est indispensable. Chez l'homme, ce diagnostic biologique est confié à des biologistes médicaux, médecins ou pharmaciens titulaires d'un DES de biologie médicale : leur rôle est de prendre en charge et d'interpréter au quotidien toutes sortes de prélèvements humains, si besoin dans des conditions de biosécurité renforcées. Pour le volet microbiologie, ils sont chargés d'identifier les micro-organismes pathogènes, dont les principaux agents du risque B, leurs diagnostics différentiels et les signes de gravité. Ils assurent également l'encadrement et la préparation opérationnelle des techniciens de laboratoire, l'adaptation des techniques aux laboratoires projetables et la veille technologique. Dans le cadre du risque biologique intentionnel, ces développements ne peuvent se faire que main dans la main avec nos camarades chercheurs de l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA). Il n'y aura pas de gestion de crise B adaptée sans un diagnostic

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

biologique solide, seule preuve de l'attaque et seule information fiable pour décliner les contre-mesures médicales individuelles et collectives adaptées au pathogène.

Pour l'heure, revenons à Caffa, au XIV^{e} siècle. Le Khan Djanisberg a commis son funeste méfait en propulsant ses cadavres au-dessus des murailles, mais il est tellement dépassé, qu'il ordonne à ses troupes de se retirer. Les Génois, libérés des Mongols, mais décimés par la peste, abandonnent eux aussi la forteresse. Les survivants, accompagnés de leurs puces *Xenopsylla cheopis*, prennent des bateaux, dont les cales sont déjà sans doute occupées par quelques familles de *Rattus rattus*, pour rejoindre la grande cité de Constantinople, où désormais tous les éléments sont rassemblés pour que l'épidémie s'accélère.

Voici le début de la deuxième pandémie de peste, la peste noire, qui grâce aux routes commerciales maritimes va toucher le port de Messine en Sicile, puis Gênes, Venise, Marseille, et va déferler sur une France déjà affaiblie par la guerre de Cent ans. Les armées françaises et anglaises sont touchées de plein fouet, surtout les jeunes soldats. Devant cette hécatombe, le roi des Anglais Edouard III et le roi de France, Philippe VI de Valois, s'accordent pour prolonger la trêve de Calais, car vraiment… *il est impossible de faire la guerre dans de telles conditions !*

La peste ravage toute l'Europe. En seulement cinq ans, le continent comptabilise plus de dix millions de morts et voit sa population baisser de 25 à 30 %. Cette deuxième pandémie durera 400 longues années, par vagues successives. Pour se protéger des miasmes, les médecins européens développent un équipement de protection individuel bien particulier : un masque en forme de bec, qu'ils remplissent de tissus contenant des herbes et poudres diverses ; des vêtements couvrant le corps (manteaux, bottes, gants, chapeaux), des lunettes et un grand ustensile, facilitant la distanciation pour examiner les malades.

On rédige des traités d'hygiène pestilentielle. On met en place des systèmes de quarantaine à l'arrivée des navires. On essayera même d'arrêter la dispersion du fléau en construisant des murs gardés par les militaires. Échec : la mort frappe indifféremment les paysans, les apothicaires, les militaires. Ce d'autant que ces derniers sont mobilisés pour participer au ramassage des corps. Par exemple, à Marseille en 1722, lorsque des soldats accompagnés de galériens dégagent l'esplanade de la Tourette encombrée de cadavres : sur les 140 hommes, seuls cinq survivront.

À chaque pandémie, les armées ont vu leurs actions impactées ou entravées par la maladie. En mars 1918, la grippe dite « espagnole » liée au virus grippal A/H1N1 est introduite en France vraisemblablement par des soldats américains provenant du Kansas. Un mois plus tard, elle atteint déjà le front, dans l'Oise, la Somme et la Marne.
En deux mois, sur la première vague, pas moins de 230 000 soldats français sont contaminés. Aucun répit durant l'été et même une reprise plus destructrice puisqu'on note en août et septembre 1918 dans l'Armée française un taux de létalité lié à la maladie de 7,6 %, chez de très jeunes adultes (16-35 ans). La Bretagne devient l'épicentre français et se retrouve partiellement confinée. Toutefois, on ne peut confiner complètement le port de Brest, point d'entrée du corps expéditionnaire américain où transitent plusieurs dizaines de milliers de soldats chaque mois pour rejoindre les zones de combat. Tous les ports sont progressivement touchés. L'Armée remet en activité

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

des casernes désaffectées pour isoler ses malades. À Toulon, on embarque des malades sur des navires-hôpitaux. Les préfets maritimes préconisent le port de masques respiratoires composés de lames de gaze. On interdit les visites dans les hôpitaux.
Il est vital de lutter contre la propagation de ce virus dans les Forces. Le Service de santé écrit : « Il importe qu'aucune lacune ne subsiste dans une action prophylactique d'aussi haute importance ». « Des mesures intelligemment et consciencieusement appliquées doivent limiter la contagion, réduire le nombre de foyers, abaisser le chiffre des cas compliqués et le taux de mortalité ». Ainsi, la lutte contre la transmission croisée devient un effort de guerre.



Un hôpital d'urgence mis en place à Camp Fuston (Fort Riley) dans le Kansas aux États-Unis durant la pandémie de grippe espagnole en 1918 /©Par U.S. Army photographer, National Museum of Health and Medicine, / Wikimedia Commons



Défilé de soldats américains masqués pendant la pandémie de grippe espagnole en 1918 —©ECPAD

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

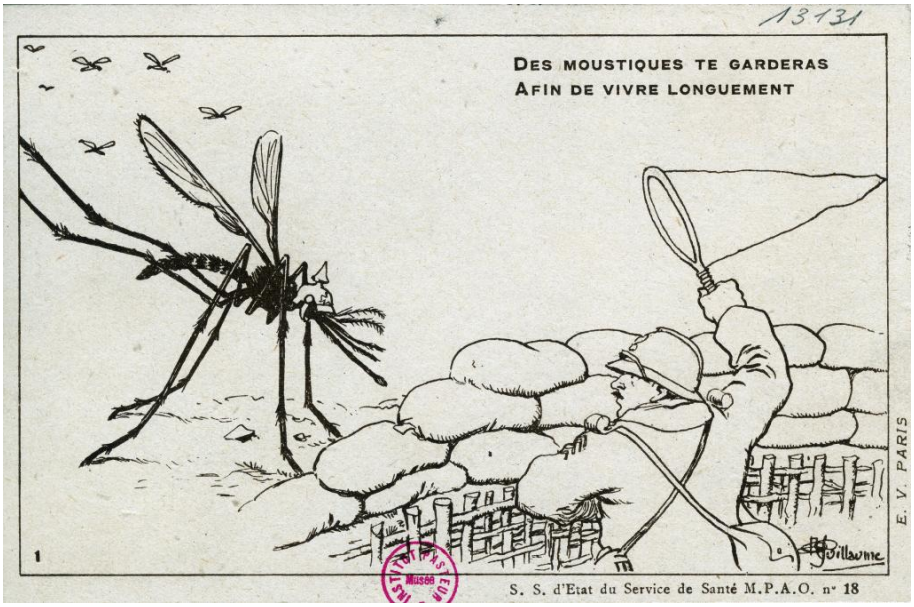
Vous pensez peut-être que c'est un exemple un peu extrême, une pandémie ; que les pandémies sont des phénomènes exceptionnels ? Alors, regardons maintenant simplement le cours des batailles au fil des siècles, puisqu'un de nos grands anciens le Médecin Général Inspecteur Antoine écrivait que : « Les épidémies ont pendant longtemps décimé les effectifs au combat bien plus que les armes ». Voici une petite sélection…

- 1792, bataille de Valmy : L'armée prussienne court, pantalon aux chevilles, frappée au ventre par une dysenterie bacillaire à *Shigella dysenteriae*. Les troupes françaises sortent victorieuses.
- 1812, retraite de Russie : L'armée napoléonienne souffre du froid et de la faim. Mais, surtout, elle est ravagée par la fièvre des tranchées à *Bartonella quintana* et par la gravissime fièvre tachetée, le typhus exanthématique, à *Ricketsia prowazekii*, deux bactéries intracellulaires transmises par les déjections du pou du corps.
- Quelques années plus tard, vers 1830, débute la conquête d'Algérie et c'est désormais le paludisme qui décime nos troupes. En 1834, vers Constantine en Algérie, le médecin Major Maillot démontre, à l'hôpital militaire de Bône, l'efficacité du sulfate de quinine à dose thérapeutique. La létalité sur cet hôpital passe de 22,8 % à 3,6 %. C'est toujours à Constantine que le médecin major de 2e classe, professeur du Val-de-Grâce, Alphonse Laveran observe pour la première fois sous son microscope l'hématozoaire du paludisme. Pourtant, en 1895, lors de la Campagne de Madagascar, sur 21 000 hommes débarqués, 25 meurent au combat, 5 700 succombent au paludisme. En 1916, lors de la Grande Guerre, un front s'ouvre en Macédoine, région de Grèce où le paludisme est endémique. Le Général Sarrail, Commandant en chef des Armées d'Orient déplore : « Mon armée est immobilisée dans les hôpitaux ». Alphonse Laveran et les frères Sergent, pasteuriens, écrivent : « Si on ne sort pas de la routine, les balles des Allemands et des Bulgares seront moins meurtrières à Salonique que le paludisme ». Une mission antipaludique est lancée, véritable corps sanitaire autonome disposant de moyens propres et tâchant de faire appliquer les grands principes : recommandations cliniques ; stratégie diagnostique dans les laboratoires temporaires de l'Armée d'Orient ; lutte antivectorielle contre l'ennemi public, le moustique ; systématisation de la prophylaxie par la quinine pour tous, lors de la soupe du soir, avec un mantra « Consigne Unique, Contrôle, Sanction ». Les médecins militaires se retrouvent affublés du surnom « les enquinineurs ».

- Et ce sera de nouveau la même histoire, en 1943 lors de la guerre du Pacifique. Mais, cette fois-ci, c'est le général MacArthur, chef d'état-major de l'armée américaine, qui se lamentera : *« Aujourd'hui, pour chaque division que j'ai face à l'ennemi, je dois compter sur une deuxième division qui se trouve à l'hôpital, hospitalisée pour son paludisme et une troisième division en convalescence de cette maladie ».*

Chers internes, avec ces quelques exemples, vous comprenez maintenant pourquoi, à côté de la chirurgie et la réanimation de l'avant, à côté de la santé mentale du combattant, la maîtrise du risque infectieux dans les armées est le troisième pied du trépied de notre médecine militaire, visant à garantir la santé du combattant et l'opérationnalité de nos forces.

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410



Carte postale tirée de la série *Le Moustique voilà l'ennemi ! Les commandements de l'Institut Pasteur pour le Soldat de l'Armée d'Orient*. Cartes émises par le sous-secrétariat d'État du Service de santé durant la guerre 14-18 afin que les soldats prennent toutes les mesures nécessaires contre le paludisme. ©Institut Pasteur - Service des Archives

Cette maîtrise du risque infectieux s'appuie sur plusieurs volets que vous devrez parfaitement connaître :

- La prévention primaire qui consiste à éviter la rencontre entre l'hôte réceptif et du pathogène. Elle repose notamment sur l'éducation en santé, la lutte antivectorielle, la protection personnelle antivectorielle, l'hygiène en campagne, composantes essentielles de la PROSANFOR, dont les principes vous seront enseignés ici par mes collègues médecins de santé publique.
- La prévention secondaire arrive à l'étape suivante : l'agent pathogène a malheureusement rencontré son hôte, le soldat non immun. Il s'agit désormais d'éviter que la maladie ne se déclenche. Ceci justifie, entre autres, notre doctrine de vaccination large, et notre stratégie adaptée et évolutive de chimioprophylaxie antipalustre.
- Enfin, le troisième levier est celui du diagnostic précoce et de la prise en charge rapide et adaptée des malades afin de limiter la morbidité, la mortalité, l'indisponibilité, mais aussi la diffusion des maladies infectieuses au sein de la Force. La séquence est bien souvent la même : elle débute par une suspicion clinique, un soignant (vous) face à un patient, un interrogatoire policier, un examen clinique soigneux puis des prélèvements biologiques afin de disposer d'éléments d'orientation (leucocytose, leucopénie, thrombopénie, syndrome mononucléosique, syndrome inflammatoire, cytolyse, etc.). Ceci est complété par un diagnostic étiologique biologique de certitude soit direct (examen direct, culture, détection d'antigènes, ou détection d'acides nucléiques par biologie moléculaire) ou un diagnostic indirect par la sérologie recherchant des anticorps spécifiques.

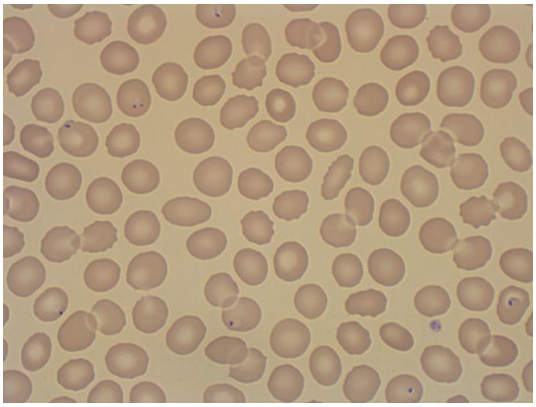
Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Cette démarche doit conduire à une interprétation clinique biologique, une thérapeutique rapidement disponible et monitorée et, si indiquée, la mise en place de précautions complémentaires d'hygiène.

L'histoire des maladies infectieuses et celles des armées sont indissociables. De toutes ces batailles qui ont jalonné les siècles, le SSA a appris, a adapté, a durci ses doctrines pour la mise en condition du combattant, l'offre de soins en missions, luttant contre les maladies du péril fécal, contre les zoonoses, contre les maladies vectorielles, contre les maladies à transmission respiratoire. Mais rien n'est acquis.

Ceci est mon deuxième message : ne baissons jamais la garde sur ce que nous croyons maîtriser. Rien n'est jamais gagné.

Voici un exemple. Le paludisme continue à frapper chaque année environ 300 militaires, parfois avec des cas groupés. On dénombre encore des cas graves, liés à *P. falciparum*, l'espèce qui tue. Or, le paludisme est évitable. Pourtant, sa prévention reste encore un challenge, quand, comme le soulignait nos anciens à Salonique : « Faire prendre à chaque soldat une dose de quinine à l'heure la plus concevable constitue dans la réalité une mesure d'une application très ardue ». Son diagnostic biologique nécessite encore des adaptations. Hors du territoire national, au niveau des *Roles* 1, en situation isolée exclusivement, vous disposerez de tests de diagnostic rapide immunochromatographiques, comme aide au diagnostic du paludisme. Nous savions ces tests imparfaits, notamment sur les espèces P. *ovale, P. malariae* et *P. vivax,* mais aussi sur les faibles parasitémies de *P. falciparum.* Dorénavant, il faut intégrer que dans certaines régions du monde, comme la Corne de l'Afrique, à Djibouti, plus de 50 % des populations parasitaires de *P. falciparum* présentent des délétions complètes ou partielles du gène codant la protéine HRP2 considérée jusqu'à récemment comme l'antigène de référence pour la détection immunologique de *P. falciparum.* Ceci rend impossible la détection de ces souches parasitaires par les TDR utilisant cet antigène HRP2 et nous expose *ipso facto* à des faux négatifs. Le choix de ces tests va donc être rediscuté et les chercheurs auront à identifier de nouvelles cibles antigéniques, préalable au développement de nouveaux tests.



Frottis sanguin d'un paludisme grave à *Plasmodium falciparum* ©Photo laboratoire HIA Bégin

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Mon troisième message, en 2023, sera pour vous, je l'espère, après les trois années que nous venons de traverser, une évidence : le risque biologique, au-delà même de la menace intentionnelle, est une source de désorganisation des armées. Par conséquent, la préparation à la réponse aux futures émergences est une mission prioritaire du Service de santé des armées.

Nous avons tous intégré désormais que les micro-organismes ne connaissent pas de frontières géographiques. La pandémie à SARS-CoV2 nous a rappelé que le militaire peut être lui-même touché par le micro-organisme émergent. Si, pour ce virus SARS-CoV2, les formes graves ont été exceptionnelles dans notre communauté plutôt jeune et sans facteurs de risques de formes graves, les symptômes, la maladie, les complications immédiates ou à long terme, l'isolement, la quarantaine, la quatorzaine, génèrent une indisponibilité. Dans tous les cas, cette indisponibilité complique l'action des armées. Par ailleurs, le militaire, face à une alerte sanitaire de portée internationale ou à une pandémie, est bien souvent sollicité pour participer à l'effort national, illustrant ainsi le continuum entre résilience, sécurité intérieure et sécurité extérieure. D'ailleurs, l'opération Résilience, avec son volet santé, n'a pas été une spécificité française, mais bien une volonté affirmée des pays membres de l'OTAN et le corollaire du fait que la santé est désormais considérée comme une question de sécurité.

Enfin, dernier point de vigilance, le militaire peut être la cible de suspicions ou d'attaques médiatiques, lui qui va, de pays en pays, sur mers et au-delà des mers, sur des vecteurs variés : ne serait-ce pas lui par hasard qui aurait importé tel virus ? Notre dispositif de réponse aux émergences doit donc être solide, scientifique, transparent.

Je suis consciente que vous n'avez aucune envie de m'entendre disserter sur la pandémie COVID-19. Mais je suis obligée malgré tout de souligner que, toutes tranches d'âge regroupées, et avant vaccination, le taux de létalité réel de ce virus SARS-CoV2 hautement transmissible, restait inférieur à 1 %. En tout cas, bien moindre que celui de la grippe espagnole. Obligée de vous rappeler que les émergences s'accélèrent et de reconnaître que je n'ai aucune idée d'où viendra la prochaine, sous quelle forme, avec quelle intensité, avec quelle virulence. En revanche, je peux vous citer les mots de Charles Nicolle en 1933, que je trouve admirables et prophétiques :

> « Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine. Lorsque nous aurons notion de ces maladies, elles seront déjà toutes formées, adultes pourrait-on dire. Elles apparaîtront comme Athéna parut, sortant toute armée du cerveau de Zeus. Comment les reconnaîtrons-nous, ces maladies nouvelles, comment soupçonnerions-nous leur existence avant qu'elles n'aient revêtu leur costume de symptômes ? Il faut bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes et ce n'est qu'après une longue période de tâtonnements que l'on dégagera le nouveau type pathologique. »
> Charles Nicolle, 1933

Alors oui, pendant trois ans, nous avons progressé, nous avons poussé au maximum notre résilience, les missions ont été remplies tous azimuts et nous avons envie d'oublier, de tourner la page. Eh bien, non, justement, puisque nous devons faire

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

face à un fait fatal, inéluctable, alors au contraire, développons nos compétences, nos viviers, nos capacités, consolidons notre expertise et galvanisons l'innovation. Car le prochain candidat à l'émergence ne possèdera peut-être pas un taux de létalité inférieur à 1 %.

Je vois les têtes de certains d'entre vous : « Arrêtons de jouer les Cassandre. Peut-être qu'il ne se passera rien. Les pangolins, chauves-souris, moustiques, oiseaux et palmipèdes resteront tranquilles ». « Pas de raison, que de nouveau, comme en 2009, les virus grippaux se recombinent produisant des triples réassortants et une cassure antigénique ». « Pas de raison que des virus aviaires hautement pathogènes franchissent la barrière d'espèce ». « Peut-être que la fonte du permafrost en Russie en 2017 qui a fait remonter des bacilles du charbon enfouis depuis des décennies, causant la mort de 1 500 rennes, restera un fait isolé ». « Pas de raison que les changements climatiques ne viennent modifier les écosystèmes »… À l'heure des dengues autochtones en métropole et des infections humaines à West Nile en Nouvelle-Aquitaine, j'en doute.

Mais soit. Arrêtons ces pensées conjuratoires. Regardons l'instant présent et recentrons-nous sur la priorité évidente en 2023. La préparation à un engagement majeur et un conflit de haute intensité. Aux blessés de guerre. Encore une fois, permettez-moi, de revenir en arrière, à l'époque où le blessé qui survivait à l'hémorragie sur le champ de bataille, succombait finalement de gangrène gazeuse, complication redoutable parfaitement décrite par Dominique Larrey dans ses mémoires. La gangrène, causée par des bactéries anaérobies telluriques comme *Clostridium perfringens*. Ces soldats décédaient également de tétanos lié à *Clostridium tetani*, mais aussi de cellulite nécrosante ou de septicémies liées à des bactéries des microbiotes humains, le *Streptococcus pyogenes* du groupe A ou staphylocoques dorés. Permettez-moi de revenir en arrière donc, à l'ère préantibiotique. Pas si lointaine. En 1870, année de la sanglante bataille de Sedan, Louis Pasteur se penche sur le phénomène de la gangrène gazeuse. Il décrit sous son microscope une bactérie particulière qu'il nomme le vibrion septique. Il démontre un caractère singulier : cette bactérie se multiplie en anaérobiose. Pragmatique, il préconise alors « en présence d'une plaie souillée, il convient de tout faire pour permettre à l'air d'y pénétrer dans les moindres recoins, faute de quoi le vibrion septique et éventuellement d'autres germes anaérobies pourraient s'y multiplier et causer la septicémie ou la gangrène ». Voici posées les bases rationnelles du débridement chirurgical.

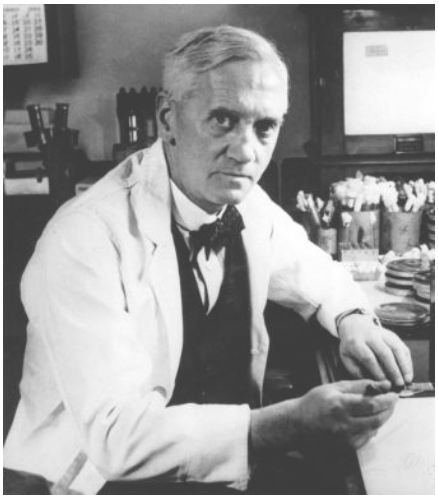
De l'autre côté de la Manche, Sir Joseph Lister, père de la chirurgie moderne, féru défenseur de Pasteur, après avoir lu son ouvrage *Théorie des germes appliquée à la médecine et à la chirurgie*, innove en instaurant l'asepsie des blessures et l'asepsie des instruments chirurgicaux, à l'époque grâce à une solution phéniquée, diminuant ainsi la mortalité postopératoire de 60 % à 15 %.

Quelques années plus tard, en 1897, Ernest Duchesne, élève à l'École de santé de Lyon puis interne au Val-de-Grâce, soutient sa thèse *Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les micro-organismes : antagonisme entre les moisissures et les microbes*. Il écrit : « On peut espérer qu'en poursuivant l'étude des faits de concurrence biologique entre moisissures et microbes, on arrivera, peut-être, à la découverte d'autres faits directement utiles et applicables à l'hygiène prophylactique et à la thérapeutique ». Mais la piste n'est pas explorée. Dommage.

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Dommage, car avec la Grande Guerre, les survivants des plaies de guerre meurent dans 50 % des cas de complications infectieuses, amplifiées par les blessures par éclats dues aux nouveaux agents vulnérants, les obus. Dommage, car les stratégies thérapeutiques restent limitées : parage, retrait des corps étrangers, irrigation des blessures avec de l'hypochlorite de sodium, selon la méthode de Carrel Dakin, ou amputation, rendant à la société des estropiés à jamais marqués.

Sur le front français, un jeune médecin britannique observe perplexe ces suppurations et septicémies. Il s'appelle Alexander Fleming. Dix ans plus tard, en 1928, c'est ce même Alexander Fleming devenu médecin biologiste, qui réitère de façon accidentelle l'observation d'Ernest Duchesne. Fleming revient de vacances en Écosse et retourne au laboratoire pour observer ses cultures de staphylocoques dorés qu'il découvre envahies par une moisissure. Fleming observe et réalise que ce *Penicillium notatum* a inhibé la croissance attendue de *S. aureus*, définition d'un effet « antibiotique ».
Malheureusement, ses études sont considérées peu convaincantes.
Dans l'entre-deux-guerres, les espoirs se portent plutôt sur les sulfamides, développés par l'empire industriel allemand IG Farben. Il faudra attendre 1941, pour que la molécule responsable de cet effet antibiotique, la pénicilline, soit purifiée et testée *in vivo* sur la souris.
Ainsi, dix jours après Pearl Harbor, la production aux USA s'accroît à un rythme industriel et devient la priorité numéro 2 du Département américain de la Guerre, après le projet Manhattan. Cette nouvelle arme, l'arme des Alliés, fait son entrée en Europe lors du débarquement et notamment en France, grâce à la persévérance d'un médecin militaire de la 2e DB, Pierre Broch, qui appuie la création du Centre militaire d'étude et de fabrication de la pénicilline, le Centre Cabanel dans Paris 15, en collaboration avec l'Institut Pasteur, faisant ainsi entrer la France dans la courte liste des Pays Producteurs de Pénicilline. La pénicilline permettra de sauver les soldats infectés, mais elle permettra aussi d'éviter les infections. Poole dira : "The greatest lesson learned from WWII may have been the benefit of the use of penicillin prophylactically in the surgical units closest to the front".



Sir Alexander Fleming - Découverte de la pénicilline en 1928 ©Wikimedia Commons

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Il s'agit bien là d'un concept nouveau, celui de l'antibioprophylaxie de l'avant. Injecter, le plus tôt possible, au blessé avec une plaie balistique ouverte, un antibiotique qui vise à éviter les infections précoces liées à la flore primaire de colonisation de la plaie. Je veux que vous reteniez bien ce message, la cible de cette antibioprophylaxie est bien la flore primaire.

Cette flore primaire est constituée :

- d'une flore exogène de bactéries telluriques pénétrant par l'effet de succion des projectiles ;
- et la flore endogène du blessé, généralement cutanée, parfois digestive.

Voici mon quatrième message : dans l'Armée française, l'antibioprophylaxie de l'avant est un des piliers de la prévention des infections des plaies de guerre, associées à la chirurgie précoce avec parage et lavage, et à l'hygiène des structures sanitaires. Elle s'appuie sur de l'amoxicilline-acide clavulanique 2G en IV, trois fois sur la première journée, la première dose étant injectée dès le ramassage ou dès le *Role* 1, idéalement dans les deux heures après la blessure. Dans deux indications, l'amoxicilline + acide clavulanique peut être complétée, à l'arrivée sur le *Role* 2, par une dose unique journalière de la gentamicine afin de mieux couvrir les bacilles à Gram négatif et d'augmenter la bactéricidie. Ces deux indications sont : les plaies de grade 3b/3c de la classification de Gustillo et les traumatismes pénétrants abdominaux.

Cette antibioprophylaxie doit être brève, il ne s'agit pas d'une antibiothérapie, elle n'excède donc pas 24 h sauf dans les exceptions suivantes : plaies 3b ou 3c ou abdominales avec un délai entre la blessure et la première dose d'antibiotiques excédant six heures ou un délai de chirurgie de plus de douze heures.

Fort de cette antibioprophylaxie de l'avant, on a pu, pendant quelques décennies, penser que la problématique des infections des plaies de guerre était en passe d'être maîtrisée. Effectivement, celle des infections précoces l'était : c'était notre cible. En revanche, est rapidement apparue une autre problématique, celles des infections retardées. Il est illusoire de penser qu'une surface corporelle peut rester stérile. Elle se recontamine progressivement à la fois par les micro-organismes environnementaux ou manuportés et par la flore résidente du patient, son microbiote de référence, mais aussi une flore transitoire modifiée, par exemple par la pression de sélection antibiotique, individuelle ou collective, dans l'unité de soins.

Ainsi, à compter des années 1990, plusieurs armées, américaines, britanniques, canadiennes constatent une augmentation des infections de plaies de guerre, infections qui touchent 27 % des blessés et restent la première cause de décès au-delà des 24 premières heures.



Antibiogramme ©A. Mérens

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Autre élément, ces infections sont de plus en plus fréquemment liées à des Bactéries multirésistantes (BMR). Le premier réflexe, pour celui qui ne connaît pas la physiopathologie de ces infections, est de penser que le blessé s'est infecté directement avec ces bactéries résistantes, présentes dans le sol par exemple. Les études ont montré tout le contraire : écouvillonnages, cultures, comparaison phylogénique des souches, il a bien fallu se rendre à l'évidence. Cette diffusion des BMR, notamment des *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème (ABRI) était liée à une transmission croisée, tout le long de la chaîne de soins, des structures sanitaires de l'avant, aux évacuations, jusque dans les *Roles* 3 ou 4 (et *Role* 5 pour l'armée américaine). À compter de 2010, nous avons également été alertés par les techniciens de laboratoire projetés et les équipes médicales d'une augmentation des résistances chez les bactéries identifiées à l'Hôpital médico-chirurgical de Kaboul chez les blessés afghans, notamment pour *Acinetobacter baumanni*. Ce phénomène est cependant resté limité à ces blessés et nous n'avons pas constaté d'épidémie à ABRI chez les soldats français blessés. Le bionettoyage très renforcé, la sectorisation des blessés et, élément majeur, le dogme du rapatriement dans les 48h de tout blessé français vers la métropole, y sont assurément pour quelque chose.

Le sujet est clos ? Maîtrisé ? Non, malheureusement.

Pour la troisième fois de cette leçon, revenons en Ukraine, mais désormais en 2023, alors même que les combats grondent. L'Europe, dont la France, apporte un soutien sanitaire notamment en prenant en charge dans ses hôpitaux militaires des blessés de guerre ukrainiens. À côté de la prise en charge chirurgicale, souvent complexe, apparaît une autre problématique. Ces blessés sont majoritairement colonisés et surtout infectés avec une ou plusieurs Bactéries hautement résistantes émergentes (les BHRe), obligeant à individualiser des secteurs d'hospitalisation, à réorganiser les soins et à faire preuve d'une expertise multidisciplinaire efficace pour le choix et le suivi des antibiotiques. Car des antibiotiques, il en reste très peu, y compris parmi les toutes nouvelles molécules : céfiderocol, ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, méropénemevaborbactam, etc. Ces bactéries peuvent cumuler deux, voire trois gènes de carbapénémases… Les rares antibiotiques qui peuvent fonctionner sont difficiles à manier, générateurs d'effets secondaires, et clairement non associés à la certitude d'une éradication microbiologique, augmentant la probabilité de chirurgie itérative ou délabrante, retardant la consolidation des foyers, compromettant la réhabilitation.

Fleming prévenait déjà : « Attention, il existe un danger : les antibiotiques ne doivent être prescrits qu'en cas de nécessité et en quantité suffisante. Si on ne les utilise pas avec prudence, les bactéries apprendront à devenir résistantes ». Les faits lui ont donné raison, il n'y a jamais eu plus de deux ans entre la mise sur le marché d'un nouvel antibiotique et la description d'un mécanisme de résistance ou de sensibilité diminuée à cet antibiotique. Nous vivons et manœuvrons dans un monde où la multirésistance bactérienne est désormais omniprésente.

À partir du moment où une bactérie multirésistante s'installe dans un système de soins, elle est très difficile à éradiquer, *a fortiori* dans des conditions hostiles.
Nos grands principes de prévention des infections de plaies de guerre se sont montrés plutôt efficaces lors du conflit en Afghanistan et des engagements en Afrique. Seront-ils suffisants sur un modèle de prise en charge au combat où l'évacuation médicale immé-

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

diate vers un *Role* 4 ne sera plus systématique, en l'absence de supériorité sur l'espace aérien ? Et, où les blessés pourraient être amenés à rester plusieurs jours ou semaines dans les structures sanitaires de l'avant, en secteur d'hospitalisation, favorisant ainsi la transmission croisée ?

Regarder le présent et le futur proche, voilà mon cinquième message, c'est aussi se préparer à faire face à ce risque bien particulier, celui de la multirésistance pouvant, en l'absence de prise de conscience collective, en l'absence de mesure d'endiguement et d'innovation, nous ramener pour ce type d'infections à l'ère préantibiotique.
Cette problématique concerne toutes les armées de l'OTAN.

Chers internes, vous voyez qu'au XXI^{e} siècle, le combat des armées contre les micro-organismes est encore loin d'être gagné. Face à nous, un adversaire en supériorité quantitative, et très diversifié dans sa constitution, dans son habitat, que ce dernier soit humain, zoonotique ou environnemental.

Bien que minuscule, invisible à l'œil nu, il dispose d'un arsenal de facteurs de virulence qui force le respect : système d'adhésion, enzymes et toxines d'actions variées, système de sécrétion de type III, etc.

Autre qualité majeure, il est coordonné : en capacité de communiquer en toute discrétion un message unique à l'ensemble de sa communauté. C'est la capacité de *quorum sensing* des bactéries. Il n'y a pas de désinformation chez les micro-organismes.

Il peut être hyperplastique, hyperadaptable : capable pour l'un de muter à une vitesse incroyable, pour l'autre de capter des gènes d'autres micro-organismes ou de l'environnement, et pour certains virus fragmentés, capables de se recombiner avec d'autres souches.

Son agilité est renforcée par sa capacité de déplacement, sur tous les moyens de transport, dans les airs, sur les mers, passager clandestin traversant les continents d'autant plus vite que l'activité humaine et la mondialisation s'amplifient.

On peut également admirer son don du camouflage, dans des biofilms, des macrophages, des vacuoles de phagocytose, sous une capsule, parfois même en s'intégrant dans notre propre génome, pour échapper à notre système immunitaire. Ceci est très logique : il a, chevillé au corps, la volonté de se reproduire, de se répliquer, de survivre, ce qu'il fait depuis 5,5 milliards d'années, bien avant nous.

Son caractère de belligérant n'est pas facile à cerner : certains sont de vrais attaquants, d'autres sont versatiles, dirons-nous, d'autres au contraire vivent tapis, quiescents, mais peuvent favoriser par leur présence au long cours des pathologies cancéreuses par exemple.

Enfin, d'autres nous sont absolument indispensables, car ils nous protègent. Ils font partie de notre microbiote, celui avec qui nous cohabitons. Puisque nous sommes effectivement « constitués » d'autant de cellules procaryotes qu'eucaryotes : 10^{e}14 pour chacune ; 100 000 milliards de microbes. Aussi, une vision un peu caricaturale, comme celle que je développe ici avec cette rhétorique militaire, pourrait nous faire oublier que notre survie dépend aussi d'eux. Ils sont une communauté faisant entièrement partie des écosystèmes et des équilibres. Une stratégie ciblée et différenciée est donc nécessaire.

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410

Chers collègues, nous nous entendrons, me semble-t-il, sur le constat d'un combat hybride. Concernant la symétrie, j'opterais pour un combat asymétrique, mais clairement nous ne sommes pas la force dominante.

Face à eux, nous possédons nos propres lignes de défense, nos barrières naturelles et nos incroyables capacités immunitaires innées et acquises, cet arsenal de cellules présentatrices d'antigènes, de lymphocytes mémoires, de répertoire immunologique et lymphocytes cytotoxiques.

Mais nous sommes là, reconnaissons-le, aussi, grâce aux progrès de la science, de la médecine, grâce aux observations au microscope, sur les boîtes de Petri, puis en biologie moléculaire et séquençage.

Nous sommes là, ne l'oubliez jamais, grâce à l'hygiène des mains, promue par le courageux Dr Semelweiss, gynécologue à Vienne en 1847 ; grâce à l'antisepsie en chirurgie de Sir Lister ; grâce aux grands principes d'hygiène à l'avant de l'infirmière britannique Florence Nightingale. Nous sommes là grâce à l'accès aux antibiotiques au quotidien et jusque sur la ligne de front, grâce à la vaccination, grâce à des capacités de production industrielle, si possible souveraines. Nous sommes là grâce à des politiques de surveillance, de détection des alertes, grâce à la recherche, à l'intelligence collective.

Je voudrais que, pour le Service de santé des armées aussi, vous soyez convaincus de l'importance de ce système intégré, multidisciplinaire, vigilant et adaptatif, de ce système qui doit en permanence se tenir en veille et en anticipation, afin que nous contribuions tous, à la maîtrise du risque infectieux dans les Armées. Nous évoluerons vers des techniques encore plus modernes, des réponses en un temps sur l'identification d'un micro-organisme et les capacités de réponses de l'hôte, la susceptibilité à un traitement, la métagénomique, la détection automatisée de signaux, vers de l'intelligence artificielle. Sans doute.

Mais il faudra toujours que restent ancrés en nous le bon sens, le sens clinique, l'œil du « maquignon », la culture microbiologique et le respect, partout, des simples règles d'hygiène et de lutte contre la transmission croisée. Il faudra préserver toujours la concertation entre différentes spécialités : cliniciens, infirmiers, biologistes, infectiologues, médecins de santé publique, chercheurs de l'IRBA, techniciens de laboratoire, vétérinaires, pharmaciens, ravitailleurs, ingénieurs et j'en oublie… Il faudra enfin conserver notre puis votre capacité de conviction envers les autorités, capacité qui doit être assise (1) sur notre savoir médical et notre expertise, c'est-à-dire sur la science, la méthode et le raisonnement (2), sur notre connaissance du milieu et des contraintes de la mission. C'est tout l'art du conseil au commandement.

Alors, chers élèves, chère relève, quel que soit le cadre, l'Afrique ou l'escadre, dans un régiment ou bien à bord d'un bâtiment, quel que soit le cadre, exercez la médecine avec rigueur, humanité et éthique. Et chaque jour, continuez à apprendre. Apprenez des livres, de vos succès, de vos erreurs, de vos patients, de vos pairs, et apprenez de l'histoire. Apprenez un peu chaque jour, puis à votre tour, transmettez, pour qu'ensemble, ici dans cette École, nous continuions à viser l'excellence.

Published in : Service de santé des armées, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.1*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005410, doi : 10.17184/eac.9782813005410