

Synthèses

Les maladies émergentes

Épidémiologie chez le végétal,
l'animal et l'homme

Jacques Barnouin et Ivan Sache, coordinateurs



éditions
Quæ

Les maladies émergentes

Épidémiologie chez le végétal,
l'animal et l'homme

Les maladies émergentes

Épidémiologie chez le végétal, l'animal et l'homme

Jacques Barnouin
et Ivan Sache,

coordinateurs

Collection Synthèses

Le système alimentaire mondial : concepts et méthodes, analyses et dynamiques
Jean-Louis Rastoin et Gérard Gherzi
2010, 584 p.

Gestion participative des forêts d'Afrique centrale
Daou Véronique Joiris, Patrice Bigombé Logo, coord.
2010, 248 p.

Introductions d'espèces dans les milieux aquatiques – Faut-il avoir peur des invasions biologiques ?
Jean-Nicolas Beisel et Christian Lévêque
2010, 248 p.

Les espaces du vent
Jean Riser
2010, 264 p.

Les invasions biologiques, une question de natures et de sociétés
Robert Barbault et Martine Atramentowicz, coord.
2010, 192 p.

Table des matières

Remerciements	1
Préface	3
Avant-propos	5
<i>Jacques BARNOUIN et Ivan SACHE</i>	

PREMIÈRE PARTIE. FACETTES ET COMPLEXITÉ DE L'ÉMERGENCE

1. L'émergence épidémiologique : concepts, perspectives scientifiques et sociétales	9
<i>Jacques BARNOUIN</i>	
2. Les maladies émergentes affectant les végétaux	21
<i>Ivan SACHE</i>	
3. Les maladies émergentes chez l'animal	31
<i>Gwenaël VOURC'H</i>	
4. Les maladies émergentes chez l'homme : le SRAS et la grippe aviaire ...	39
<i>Arnaud FONTANET</i>	
5. Invasions biologiques et émergences de maladies	43
<i>Marie-Laure DESPREZ-LOUSTAU</i>	
Références bibliographiques	49

DEUXIÈME PARTIE. DÉTECTION ET ANALYSE BIOLOGIQUES DES ÉMERGENCES

6. Détection et analyse en temps réel des maladies animales émergentes	59
<i>Jacques BARNOUIN, Gwenaël VOURC'H, Jocelyn de GOER, Nelly DORR</i>	

7. L'observatoire national des anomalies bovines : objectifs, actions et premiers résultats	69
<i>Alain DUCOS, Luc MANCIAUX, Amandine DUCHESNE, Alain MALAFOSSE, André EGGEN</i>	
8. Pour un système d'information sur les troubles respiratoires des veaux en troupeaux de bovins à viande	75
<i>Henri SEEGERs, Sébastien ASSIÉ, François BEAUDEAU, Nathalie BAREILLE</i>	
9. Actualités des méthodes d'analyses sans <i>a priori</i> pour l'étude des émergences	83
<i>Jean-Jacques GODON, Patrick DABERT, Nathalie WÉRY, Valérie BRU-ADAN, Jean-Philippe DELGENÈS</i>	
10. Méthodes innovantes pour la détection de champignons pathogènes forestiers émergents	89
<i>Marie-Laure DESPREZ-LOUSTAU, Cécile ROBIN, Marc BUÉE, Olivier FABREGUETTES, Claude HUSSON, Brigitte LUNG-ESCArmANT, Annie YART, Jean-Jacques GODON</i>	
Références bibliographiques	97

TROISIÈME PARTIE. DÉTECTION STATISTIQUE ET MODÉLISATION
DE LA DYNAMIQUE DES ÉMERGENCES

11. Méthodes statistiques de détection d'anomalies spatio-temporelles en épidémiologie	105
<i>Rachid SENOUsSI, Émilie GAY, Christine JACOB</i>	
12. Modélisation statistique des événements rares : le cas des valeurs extrêmes et de l'étude des émergences	111
<i>Myriam CHARRAS-GARRIDO, Zaher KHRAIBANI, Christine JACOB, Christian DUCROT</i>	
13. Détection d'émergences localisées au sein d'une maladie endémique ..	123
<i>Émilie GAY, Jacques BARNouIN, Rachid SENOUsSI</i>	
14. Analyse des phases précoces d'une épidémie affectant les organes aériens des plantes : application aux rouilles du blé	129
<i>Samuel SOUBEYRAND, Ivan SACHE</i>	
15. Rôle de la géométrie du réseau d'interaction dans l'émergence d'une maladie	139
<i>Alain FRANc, Nathalie PEYARD</i>	
16. Le potentiel épidémique d'une maladie émergente	145
<i>Pierre-Yves BOËLLE</i>	

17. L'émergence dans les systèmes artificiels pour la compréhension des phénomènes naturels	153
<i>Pierre GLIZE, Jean-Pierre GEORGÉ, Jean-Pierre MANO</i>	
18. Épidémiologie et surveillance de la fièvre de la vallée du Rift dans un contexte de changements globaux	163
<i>Véronique CHEVALIER, Stéphane DE LA ROCQUE, Renaud LANCELOT</i>	
19. Dynamique spatiale et temporelle de l'émergence du virus de l'influenza aviaire hautement pathogène : l'exemple des vagues épzootiques en Thaïlande	173
<i>Marc SOURIS, Jean-Paul GONZALEZ</i>	
Références bibliographiques	191
QUATRIÈME PARTIE. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX DES ÉMERGENCES	
20. Mouches des fruits invasives : l'exemple du genre <i>Bactrocera</i>	201
<i>Serge QUILICI, Pierre-François DUYCK</i>	
21. Le dépérissement bactérien des Alliées : émergence d'une phytobactériose	211
<i>Philippe ROUMAGNAC, Isabelle ROBÈNE-SOUSTRADE, Laurence HUMEAU, Lionel GAGNEVIN, Frédéric CHIROLEU, Éric JEUFFRAULT, Olivier PRUVOST</i>	
22. Étude intégrée du développement d'une maladie réémergente transmise par vecteur	221
<i>Gaël THÉBAUD, Joël CHADŒUF, Gérard LABONNE</i>	
23. Oiseaux sauvages et émergence : le virus West Nile en zone méditerranéenne	229
<i>Elsa JOURDAIN, Michel GAUTHIER-CLERC, Hervé G. ZELLER, Philippe SABATIER</i>	
24. L'émergence de la fièvre catarrhale ovine en France : approche interdisciplinaire du compartiment « vecteurs »	239
<i>Fabienne COROLLER, Hélène GUI, Bruno MATHIEU, Annelise TRAN, Jean-Claude DELÉCOLLE, Thierry BALDET, François ROGER</i>	
25. Évaluation de la survie de la flore fécale porcine au travers des filières de gestion des lisiers	249
<i>Patrick DABERT, Anne-Marie POURCHER, Pascal PEU, Hubert BRUGÈRE, Jean-Jacques GODON</i>	
26. Effluents d'abattoir et appréciation du risque d'émergence de bactéries pathogènes	261
<i>Estelle LOUKIADIS, Monique KÉROURÉDAN, Éric OSWALD, Hubert BRUGÈRE</i>	
Références bibliographiques	271

CINQUIÈME PARTIE. BARRIÈRE D'ESPÈCES ET ÉMERGENCES VIRALES

27. L'émergence de maladies virales chez les plantes : des situations variées et des causes multiples	281
<i>Hervé LECOQ, Cécile DESBIEZ, Frédéric FABRE, Mireille JACQUEMOND, Benoît MOURY, Éric VERDIN</i>	
28. La barrière d'espèces et les virus	291
<i>Baya Amel BOUZAR, Esadk Ali ERHOUMA, Théodore ALOGNINOUBA, Jitka DURAND, Laila MSELLI-LAKHAL, François GUIGUEN, Yahia CHEBLOUNE</i>	
29. Infection naturelle du bouquetin par un lentivirus de type CAEV	301
<i>Esadk Ali ERHOUMA, François GUIGUEN, Timothy GREENLAND, Laila MSELLI-LAKHAL, Baya Amel BOUZAR, Jitka DURAND, Dominique GAUTHIER, Jean-François MORNEX, Yahia CHEBLOUNE, Théodore ALOGNINOUBA</i>	
30. Cancers rétroviraux : construction d'une enquête d'exposition aux petits ruminants	311
<i>Geneviève CORDIER, Philippe VANHEMS, Delphine MAGNIN, Jacques CADRANEL, Caroline LEROUX, Vincent COTTIN, Jean-François MORNEX</i>	
31. Infection par le virus de l'hépatite E chez les humains et les animaux en France	317
<i>Antoine TOUZÉ, Marc GRANDADAM, Michel PASCAL, Jean-Louis BIND, Jacqueline BOUR, Pascal BOIREAU, Yves BUISSON, Pierre COURSAGET</i>	
Références bibliographiques	325

SIXIÈME PARTIE. POLITIQUES DE SANTÉ FACE AUX ÉMERGENCES

32. L'OEPP et les maladies végétales émergentes	335
<i>Anne-Sophie ROY</i>	
33. La politique biosécuritaire australienne et son application aux bioagresseurs émergents des végétaux	343
<i>Peter WHITTLE et Andy SHEPPARD</i>	
34. L'OIE et les maladies animales émergentes	363
<i>Karim BEN JEBARA</i>	
35. Émergences épidémiologiques non conventionnelles et analyse de risque : biosécurité agricole et agroterrorisme	373
<i>Frédéric SUFFERT</i>	
36. La politique sanitaire du Royaume-Uni face aux menaces des maladies animales émergentes	385
<i>Ruth LYSONS, Jane GIBBENS, Liz KELLY, Giles PAIBA</i>	

37. Anticipation, détection et investigation des phénomènes infectieux émergents chez l'homme	391
<i>Dounia BITAR, Didier CHE, Isabelle CAPEK, Jean-Claude DESENCLOS</i>	
38. Nutrition humaine et émergence : l'exemple de l'obésité	403
<i>Emmanuelle KESSE-GUYOT, Sandrine BERTRAIS, Sébastien CZERNICHOW, Marie-Françoise ROLLAND-CACHERA, Serge HERCBERG</i>	
39. Un regard sociologique sur la biopolitique des maladies émergentes et réémergentes	411
<i>Marc BARBIER, Giovanni PRETE</i>	
Références bibliographiques	423
Conclusion : les idées-forces sur la question des maladies émergentes	429
<i>Jacques BARNOUIN, Marie-Laure DESPREZ-LOUSTAU, Jean-Jacques GODON, Christine JACOB, Gérard LABONNE, Philippe SABATIER, Gwenaël VOURC'H, Ivan SACHE</i>	
Liste des auteurs	435

Remerciements

Nous remercions chaleureusement tous ceux qui ont œuvré à la réalisation de cet ouvrage. De nombreux coauteurs experts dans leur domaine ont été mobilisés pour la rédaction des chapitres, sans la contribution desquels la structuration et l'achèvement de la présente synthèse eussent été impossibles. Par ailleurs, nos remerciements cordiaux vont à Michelle Chassagne pour sa relecture attentive, et à Valérie Mary, des éditions Quæ, pour l'acuité de son regard éditorial. Cet ouvrage concrétisant l'aboutissement de l'action transversale Inra « ÉpiÉmerge », sont ici remerciés tous les participants à l'action, les organisateurs et orateurs du colloque « *émergences 2006* », ainsi que le service Formation permanente nationale de l'Inra. Actée par le Collège de direction de l'Inra sous l'impulsion de Paul Vialle, l'action « ÉpiÉmerge » a été soutenue par les départements Alimentation humaine, Écologie des prairies, forêts et milieux aquatiques, Environnement et agronomie, Génétique animale, Mathématiques et informatique appliquée, Microbiologie et chaîne alimentaire, Santé animale, et Santé des plantes et environnement. Nos remerciements vont en particulier à Gilles Aumont, Bernard Charley et Jean-Michel Elsen, pour leur soutien sans faille au projet. Marion Guillou, présidente-directrice générale de l'Inra, au-delà de son engagement en faveur de l'action « ÉpiÉmerge » et du présent ouvrage, nous a fait l'honneur de le préfacer, ce dont nous la remercions très sincèrement.

Nous souhaiterions enfin dédier cet ouvrage à la mémoire de notre collègue Camille Raichon, qui en fut l'encourageant initiateur au sein des éditions Quæ, mais qui n'en verra malheureusement pas l'accomplissement.

Préface

Le concept d'émergence est à l'intersection des notions d'événement, d'éruption et de conjoncture, et il s'agit bien là des caractéristiques des maladies qualifiées d'émergentes. Nous assistons aujourd'hui à une recrudescence de ces pathologies, qui serait liée aux bouleversements environnementaux globaux, et surtout au fait que la circulation des produits et des personnes a drastiquement augmenté ces dernières décennies. Les progrès spectaculaires de la biologie nous laissaient croire que l'arsenal thérapeutique et l'efficacité des traitements agrochimiques auxquels ils avaient conduit, circonviendraient les maladies infectieuses. Or, force est de constater que la fin du xx^e siècle a été marquée par des crises sanitaires affectant aussi bien l'homme et l'animal que le règne végétal. Le caractère inattendu et les conséquences dramatiques de ces épidémies ont fortement ébranlé la confiance dans la recherche ainsi que dans les thérapies et méthodes de veille qu'elle a engendrées. Comment anticiper un phénomène aussi multiforme, multifactoriel et ancré au sein des processus de mondialisation ? Comment développer une épidémiologie qui intègre à la fois la question de l'urgence et l'étendue des variabilités ? Quelles méthodes innovantes proposer pour fournir des outils de veille adaptés ?

Notre réponse a été de traiter la question des émergences en plaçant l'épidémiologie au cœur d'un processus interdisciplinaire, allant de la virologie à la bioclimatologie en passant par les statistiques. Nous avons mis en place en 2002 une animation scientifique transversale nommée « ÉpiÉmerge ». Les deux chercheurs en charge de cette action, Jacques Barnouin et Ivan Sache, ont identifié, sur la base d'une école-chercheurs organisée sous l'égide de la Formation permanente de l'Inra, les axes majeurs des actions à mener. L'action transversale « ÉpiÉmerge », ce sont : quatorze projets interdisciplinaires traitant des émergences dans les règnes animal et végétal, une animation scientifique en réseau, des sessions de formation et des réflexions prospectives. Les résultats, à ce jour, sont un colloque de synthèse organisé à Paris en octobre 2006, la formation de jeunes chercheurs à cette ouverture disciplinaire, un projet de glossaire transdisciplinaire du vocabulaire des émergences et cet ouvrage.

L'ambition de la présente synthèse est de livrer, non seulement les réponses les plus récentes que la dynamique collective et interdisciplinaire « ÉpiÉmerge » a permis de produire, mais également les concepts qu'elle a fait naître, oserais-je dire émerger ? Cette dynamique doit s'étendre, tant l'analyse des maladies émergentes est essentielle pour un futur maîtrisé de nos environnements, agriculture et alimentation. C'est un objectif majeur de ce livre qui, sous couvert d'une description de pathosystèmes variés, allant du végétal à l'homme, montre combien la cristallisation des disciplines autour de l'épidémiologie fournit à la fois des solutions adaptées et innovantes et des axes de réflexion, en vue de résoudre la complexité des émergences. Les enjeux dépassent évidemment le cadre de notre Institut et de l'Hexagone. Jacques Barnouin et Ivan Sache ont su faire appel à des partenaires qui comptent également sur la scène internationale, pour affirmer la dimension générique qu'ils voulaient donner à cet ouvrage. Je veux saluer ici la qualité des productions interdisciplinaires dont ils sont à l'initiative, et en particulier l'investissement des rédacteurs. Parce qu'il associe avancées conceptuelles et innovations méthodologiques, cet ouvrage sera, j'en suis certaine, le ferment de nouvelles démarches intégrées conduisant à une meilleure maîtrise des risques infectieux, et à une approche éco-systémique de la santé.

Marion GUILLOU,
présidente-directrice générale de l'Inra

Avant-propos

Jacques BARNOUIN et Ivan SACHE

Nous avons le plaisir, au nom de l'ensemble des contributeurs, de soumettre à votre intérêt une réflexion collective sur les enjeux sociétaux et scientifiques représentés par les maladies émergentes chez le végétal, l'animal et l'homme, et sur les stratégies d'analyse nécessaires à leur étude et à leur maîtrise.

L'ouvrage que vous avez entre les mains est ainsi le premier à étudier l'émergence épidémiologique avec une démarche intégrant à la fois la pathologie végétale, animale et humaine. Cette réflexion, qui a bénéficié du concours de spécialistes de renom, est structurée autour de six parties : « Facettes et complexité de l'émergence », « Détection et analyse biologiques des émergences », « Détection statistique et modélisation de la dynamique des émergences », « Facteurs environnementaux des émergences », « Barrière d'espèces et émergences virales » et « Politiques de santé face aux émergences ».

Mais le présent ouvrage, dont l'initiative revient à l'Institut national de la recherche agronomique, n'est pas qu'œuvre de spécialistes et ne s'adresse pas qu'aux spécialistes. Ainsi, la diversité des lecteurs (étudiants, enseignants, chercheurs, professionnels de la santé, porteurs d'enjeux et de projets institutionnels ou associatifs) y trouvera, non seulement des éléments de connaissance et d'analyse scientifiques, mais aussi un cadre de réflexion plus général sur la question de l'émergence épidémiologique et des clés pour l'action.

Au-delà de l'expertise scientifique, la synthèse qui a été réalisée constitue l'expression plurielle de façons de penser et d'étudier l'émergence. Ainsi, un passionnant travail en commun a-t-il réuni, autour de la réalisation éditoriale qui en est le fruit, une large intersectorialité et interdisciplinarité de scientifiques et de gestionnaires de la santé, lesquels ont accepté de fédérer leur dynamisme et leur esprit

collaboratif autour d'une thématique transversale. Le produit de cette fédération est donc celui de la convivialité et de la rencontre des hommes et des cultures. Au final, l'ouvrage se veut un éloge de la diversité et un appel à l'abaissement des barrières mentales et institutionnelles au service de la synergie des idées et des méthodes. Car, bâtir un véritable décloisonnement des disciplines, ainsi que des échelles et des objets d'étude, constitue sans doute l'un des défis majeurs à relever pour assurer la pertinence des sciences biologiques de demain.

Première partie

Facettes et complexité de l'émergence

Les maladies émergentes, qui représentent une menace diffuse pour l'agriculture durable, l'alimentation et la santé publique, requièrent une caractérisation précise, d'ordre épidémiologique.

Un épidémiologiste appréhendera la notion d'émergence sous différents angles (événementiel, statistique, conceptuel) : une émergence se présente généralement sous plusieurs facettes, sa traduction au niveau du réel pouvant emprunter des cheminements plus ou moins inattendus et complexes. Par ailleurs, si certaines caractéristiques des maladies émergentes apparaissent communes au végétal, à l'animal et/ou à l'homme, ces trois déclinaisons du vivant présentent aussi leurs spécificités vis-à-vis de l'émergence et de ses conséquences sanitaires. Enfin, l'épidémiologie des maladies émergentes et l'écologie des invasions biologiques, qui ont des modes de fonctionnement voisins et sont confrontées à des défis assez proches, sont susceptibles de partager un certain nombre de concepts et d'outils.

Cinq contributions, constituant la première partie de l'ouvrage, sont présentées ici dans le but de favoriser la connaissance des concepts, des niveaux d'analyse et des spécificités qui sont au cœur de la notion d'émergence. Dans le chapitre 1, J. Barnouin s'attache à définir l'émergence à laquelle l'épidémiologiste sera confronté et en précise les enjeux scientifiques et sociétaux, souvent indissociables. Les trois chapitres suivants font apparaître la spécificité de la problématique des maladies émergentes en santé végétale (chapitre 2, I. Sache), animale (chapitre 3, G. Vourc'h) et humaine (chapitre 4, A. Fontanet, à partir de deux exemples emblématiques). Cette première partie d'ouvrage se conclut sur le chapitre 5, prenant du recul par rapport aux enjeux directs de santé, dans lequel M.L. Desprez-Loustau analyse la

problématique des émergences en les considérant comme des cas particuliers d'invasions biologiques et en déplaçant la perspective de l'épidémiologie vers l'écologie.

Ainsi armé, le lecteur devrait pouvoir partir d'un bon pied dans sa quête de réflexion et de savoir sur les maladies émergentes. Il se rendra compte de la complexité de la notion d'émergence en constatant que les auteurs de plusieurs chapitres ont explicitement proposé une (voire plusieurs) définition de cette notion dans le cadre de la problématique ou du cas spécifique qu'ils ont traité. Les chapitres ultérieurs de l'ouvrage visent à éclairer cette complexité et non pas à aboutir à une illusoire définition monolithique et incontestable de l'émergence.

Chapitre 1

L'émergence épidémiologique : concepts, perspectives scientifiques et sociétales

Jacques BARNOUIN

» L'émergence de l'émergence

Étymologie et usage de la notion d'émergence

La notion d'émergence est aujourd'hui utilisée dans de nombreux domaines de la pensée économique, culturelle et scientifique (exemples : pays émergent, marché émergent, forme artistique émergente, média émergent, technologie émergente, maladie émergente). Étymologiquement, émergence vient du latin *emergere*, mot composé du préfixe *e*, signifiant « hors de », et du verbe *mergere* désignant l'action de plonger. L'émergence correspond donc, d'après sa construction étymologique, à une sorte de rétro-plongée conduisant à la vision soudaine, voire protubérante, de ce qui, jusqu'alors, était caché (réseau aquifère souterrain avec émergence d'une source ; Vénus anadyomène surgie des eaux, fig. 1.1 (planche couleur 1)). En tant que concept, l'émergence est un terme employé pour désigner l'apparition de caractéristiques nouvelles au sein d'un système complexe à capacités dynamiques (apparition d'un organe nouveau dans un *phylum*, chapitre 17). Dans ce cadre conceptuel, l'émergence ne correspond pas au surgissement d'un préexistant caché, mais à celui d'une nouvelle propriété du système « née des hasards et des nécessités » de son fonctionnement (Sève *et al.*, 2005). La notion d'émergence sert aussi, au niveau de l'usage, à désigner « ce qui sait s'imposer par sa valeur ». Enfin, l'emploi du verbe émerger dans l'expression « la partie émergée de l'iceberg » confère à l'émergence la dimension d'un inconnu inquiétant lié à l'incertitude planant sur la forme, la composition ou les propriétés de la partie « immergée ». Vision soudaine du caché,

propriété apparaissant au sein d'une dynamique complexe, qui s'impose à l'esprit et qui correspond à un inconnu inquiétant, constituent donc les attributs linguistiques principaux de l'émergence.

Dynamique bibliométrique de la notion d'émergence

La notion d'émergence est de plus en plus présente dans les publications indexées par les bases de données bibliographiques et ce, dans des domaines très divers. Ainsi, le nombre d'articles contenant le vocable *emerging* ou *emergence* est passé, dans la base de données généraliste *Current Contents Connect* et pour les disciplines *Arts and Humanities*, de 202 en 1998 à 471 en 2005. Quant au pourcentage de publications référencées dans la base *CAB Abstracts* (centrée sur l'agriculture, l'élevage, l'environnement et la santé) et contenant dans leur titre *emerging* ou *emergence*, il a été multiplié par un facteur 3 entre 1975 et 2005 (fig. 1.2). *Via* les *CAB Abstracts* et au cours de la période 1975-90, l'émergence était avant tout « végétale et physiologique » (émergence des feuilles et des racines, herbicides stoppant l'émergence : blé, millet, coton) et n'était reliée qu'à un petit nombre de maladies (cryptosporidiose, hépatite chronique). Par la suite, la contribution des maladies à la notion d'émergence a régulièrement augmenté *via* la fièvre Q, le Sida et les maladies fongiques, puis au travers des parasites des végétaux, de l'ESB et des gripes. Néanmoins, à partir de 2007, le pourcentage de publications contenant *emerging* ou *emergence* dans leur titre est revenu, après avoir atteint un pic au cours des années 2004-06, au niveau où il se situait sur la période 2000-03, cette phase de décroissance restant à confirmer dans les années à venir.

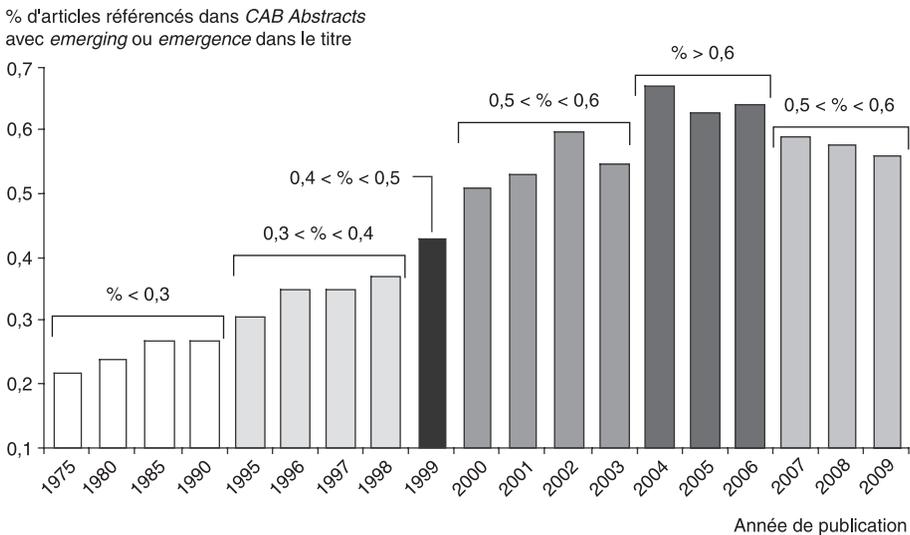


Figure 1.2. Évolution du pourcentage d'articles référencés dans la base bibliographique *CAB Abstracts*, publiés dans des revues et comportant dans leur titre les mots *emergence* ou *emerging* (1975-2009).

En référence à la base de données *Medline* (année de début d'indexation : 1950), principalement axée sur la santé humaine et animale, le premier article indexé contenant *emerging disease* dans son titre date de 1962 (Maurer, 1962). Cet article concerne la piroplasmose équine dont les agents étiologiques sont des protozoaires du genre *Babesia* et les vecteurs, des tiques des genres *Dermacentor*, *Hyalomma* et *Rhipicephalus*. Au travers de cette publication princeps, c'est le caractère ubiquiste des tiques, en relation avec leurs importantes capacités d'adaptation environnementale, qui est présenté comme le moteur de leur expansion épidémiologique. Ainsi, les maladies à vecteurs ont-elles été très précocement reliées au concept d'émergence épidémiologique dans la littérature scientifique (Rodhain, 2003 ; Mintiens *et al.*, 2008).

► Les trois dimensions de l'émergence

La notion d'émergence peut être analysée en la déclinant sous trois dimensions, une dimension événementielle, une dimension statistique et une dimension conceptuelle.

La dimension événementielle

L'émergence, dans sa dimension événementielle, correspond à la survenue d'une situation inattendue comportant une part d'inconnu ainsi que de « proximité avec soi » (proximité spatiale, par exemple). De telles caractéristiques confèrent à l'émergence une forte attractivité (l'attrait du *new*) et une valeur informationnelle, économique et stratégique pouvant s'avérer considérable. De par les risques qu'elle suppose, mais aussi par la valeur stratégique-médiatique qui lui est attachée, l'émergence peut ainsi conduire, en matière épidémiologique, à une très forte médiatisation et à l'adoption de mesures draconiennes reliées au principe de précaution (ESB, grippe à virus H5N1, grippe à virus H1N1). L'émergence peut aussi aboutir, en sens inverse, à une censure, le cas historique en cette matière concernant, en 1918-19, la gravissime épidémie de grippe à H1N1 (dite « grippe espagnole »), au cours de laquelle la censure de guerre imposa aux journaux français de restreindre l'annonce de l'épidémie à la seule Espagne, pays neutre à cette époque, alors que la grippe ravageait également la France.

La « valeur événementielle » attachée à la notion de maladie émergente peut induire à présenter tout problème de santé notable, surtout s'il survient sous une forme épidémique, comme relevant de l'émergence. L'allure épidémique, qui correspond à l'extension rapide d'une maladie à un grand nombre d'individus, est en fait le mode de développement habituel de nombreuses maladies, émergentes ou non. Quant à l'émergence, dont la dynamique n'est pas forcément exponentielle mais peut être linéaire (fig. 1.3), elle suppose quelque part l'apparition d'une « nouveauté épidémiologique ». Cette nouveauté peut être le fait d'une maladie inédite, d'une maladie connue observée sous un jour différent de son jour habituel (nouvelle forme, nouveau vecteur, apparition dans une nouvelle zone éco-climatique, insensibilité aux traitements habituellement efficaces), ou encore d'un problème de santé dont l'incidence

augmente sous l'influence d'un facteur d'amplification (la fabrication industrielle et la large incorporation dans les aliments concentrés de farines animales contaminées, dans le cas de l'ESB). En pratique, une maladie peut être considérée comme émergente sans que la signification de ses variations d'incidence n'ait été clairement établie ou qu'elle présente un réel caractère de nouveauté (Stephens *et al.*, 1998 ; Toma et Thiry, 2003 ; Conly et Johnston, 2004). Les présupposés existant parfois sur la réalité d'une émergence sont d'ailleurs présents dans la définition, considérée comme « fondatrice », de la notion de maladie émergente, proposée par Morse en référence aux virus humains (Morse, 1989) ; selon cet auteur, l'émergence correspond en effet à une maladie dont l'incidence s'est accrue durant les deux dernières décennies ou est en passe de s'accroître dans un avenir proche.

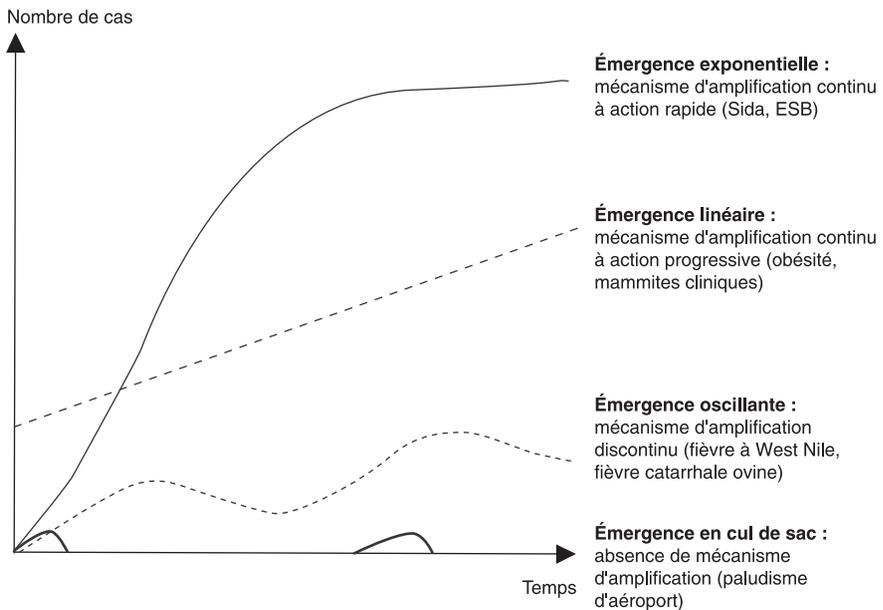


Figure 1.3. Dynamique temporelle du nombre de cas et type de maladie émergente (d'après Barnouin et Vourc'h, 2004 ; reproduit avec l'autorisation de l'Académie vétérinaire de France).

Malgré les confusions qu'elle est susceptible d'induire, la composante événementielle de l'émergence peut aider à :

- mobiliser esprits et crédits au service de disciplines et de métiers sous dotés en moyens et pouvant néanmoins s'avérer très utiles au contrôle des maladies émergentes. Ainsi, l'émergence des maladies à prions a-t-elle été un facteur de relance de l'épidémiologie animale, l'émergence des maladies à vecteurs ayant remis à l'ordre du jour des disciplines telles que la taxinomie ou l'entomologie (chapitre 24) ;
- accélérer, sous la pression d'un sentiment d'urgence, la construction de bases de connaissances biologiques *via* des jeux de données qui n'auraient pas été collectés hors événements émergents ;
- affiner les systèmes, outils et procédures de surveillance épidémiologique, de sorte à leur donner une meilleure capacité d'analyse rapide des risques émergents (Hendriks, 2003 ; Vourc'h *et al.*, 2006).

Finalement, se mettre en mesure d'effectuer une « veille intelligente » sur les émergences événementielles semble être une nécessité, et trouver en matière de pathologie émergente un juste équilibre entre réflexion méthodologique et mobilisation pragmatique constitue un passage obligé pour garantir à la fois pertinence et capacité d'action. Ce sont d'ailleurs ces principes qui sont au cœur du fonctionnement du *Center for Emerging Issues*, chargé d'anticiper — pour le compte de l'*United States Department of Agriculture* — les problèmes de santé animale émergents qui apparaissent constituer une menace potentielle pour les productions animales et la santé du consommateur.

La dimension statistique

La dimension statistique de l'émergence épidémiologique est liée au fait que celle-ci peut correspondre, comme précisé plus haut, soit à l'observation d'une entité pathologique distincte des entités déjà décrites, soit à celle d'une entité connue en croissance « statistiquement significative » au sein d'un espace-temps de référence.

Ces définitions de l'émergence incluent, pour décider à bon escient de la réalité d'une maladie émergente, de disposer de systèmes d'information en temps réel — et de techniques de classification — aptes à détecter et catégoriser des descriptifs cliniques semblant relever de maladies inconnues ou non attendues dans une zone géographique donnée (Morse, 2004 ; chapitre 6). Il convient par ailleurs, pour pouvoir traiter de manière pertinente la dimension statistique de l'émergence :

- de mettre en œuvre des méthodes d'analyse spatio-temporelle permettant, pour certaines, de différencier occurrence sporadique et émergence d'une maladie « nouvelle » (cas de la maladie rare dont l'occurrence augmente au-delà de son domaine naturel de variation) (chapitre 12) et, pour d'autres, de détecter une émergence potentielle au sein d'une maladie endémique (cas correspondant à l'apparition d'un variant hautement pathogène ou d'une souche résistante à des traitements préventifs *a priori* efficaces) (fig. 1.4 ; chapitre 13) ;
- de disposer de méthodes adaptées à la modélisation multivariée des événements rares ;
- de pouvoir avancer, *via* l'étude de la dynamique précoce des cas émergents, des hypothèses sur l'épidémiologie et les déterminants de la pathologie en émergence (maladie transmissible ou non : adoption de mesures adaptées de lutte ; distribution des foyers initiaux répondant ou non à un schéma épidémiologique attendu : maladie naturelle ou attaque bioterroriste ; chapitre 35) ;
- d'être à même de considérer dans la modélisation d'une maladie émergente, l'implication de facteurs d'émergence complexes (profils climatiques, relations écologiques concernant les espèces hôtes et le paysage) pouvant intervenir sur le déclenchement et la propagation de la maladie à diverses échelles de temps (saison, année, cycle) et d'espace (local, régional, mondial) (chapitre 11) ;
- de mettre en jeu, dans l'étude des conditions d'émergence, des approches de modélisation non linéaires/à seuil, les phénomènes de seuil jouant un rôle très important en épidémiologie (temps de contact seuil, dose infectante seuil, température seuil) ;
- d'engager des travaux de modélisation spatio-écologique à but prédictif (chapitre 16), permettant d'élaborer des scénarios sur les zones à risque vis-à-vis de

tel ou tel type d'émergence, en fonction des probabilités de contact entre espèces-cibles, de caractéristiques écologiques (forêts, étangs) et climatiques (régime des vents), ainsi que de la spatialisation de certains lieux (abattoirs, marchés) et axes de déplacement (tournées de camions collecteurs de lait).

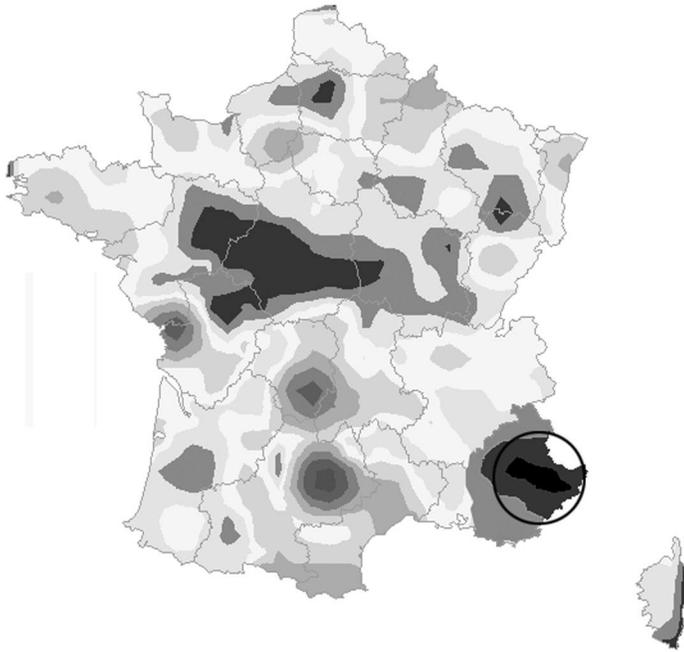


Figure 1.4. Agrégats spatiaux de cas et émergence au sein d'une maladie endémique (du type « syndromes grippaux d'origine virale ») au sein d'un territoire (France métropolitaine) et d'une période de référence (semaine).

Plus une zone est foncée, plus l'incidence des cas y a été forte au cours de la période de référence. Le cercle correspond à un agrégat significatif de cas éventuellement lié à l'émergence d'une souche virale particulière (d'après le réseau Sentinelles France, <http://www.sentiweb.org>, reproduction libre de droits, consulté le 29/06/2010).

Si une meilleure prise en charge, en termes de recherche et d'action, de la question de l'émergence apparaît requérir un investissement notable en biomathématiques, la compréhension des déterminants d'une émergence (Morse, 2004) peut être acquise, dans certains cas, par l'utilisation de procédures classiques. Par exemple, la compréhension des facteurs liés à l'émergence à Cuba de la « neuropathie à allure épidémique » (fig. 1.5) (Barnouin *et al.*, 2001), qui a entraîné la plus grande épidémie humaine de neuropathie du xx^e siècle, a été établie à partir de modèles de régression multiple. Ces modèles, parfaitement codifiés et accessibles à tout scientifique, ont mis en jeu un ensemble de marqueurs alimentaires, nutritionnels et de toxicité, suite à la prise en compte de résultats d'enquêtes préliminaires ayant montré que le tabagisme et des déséquilibres nutritionnels semblaient liés à l'apparition des

premiers cas. Ainsi, avant de se jeter dans les délices de la complexité et de sa transcription mathématique, il est souvent utile de baser sa réflexion initiale sur l'analyse de statistiques descriptives qui aideront l'épidémiologiste à bâtir des hypothèses sur les déterminants à la base de l'émergence. Dans une seconde étape, la réalité de l'implication de ces déterminants pourra être étudiée au travers de dispositifs cas-témoins s'appuyant sur des échantillons représentatifs, des interviews standardisés, la détermination de marqueurs biologiques spécifiques et sensibles, et la mise en œuvre de modèles logistiques multivariés.

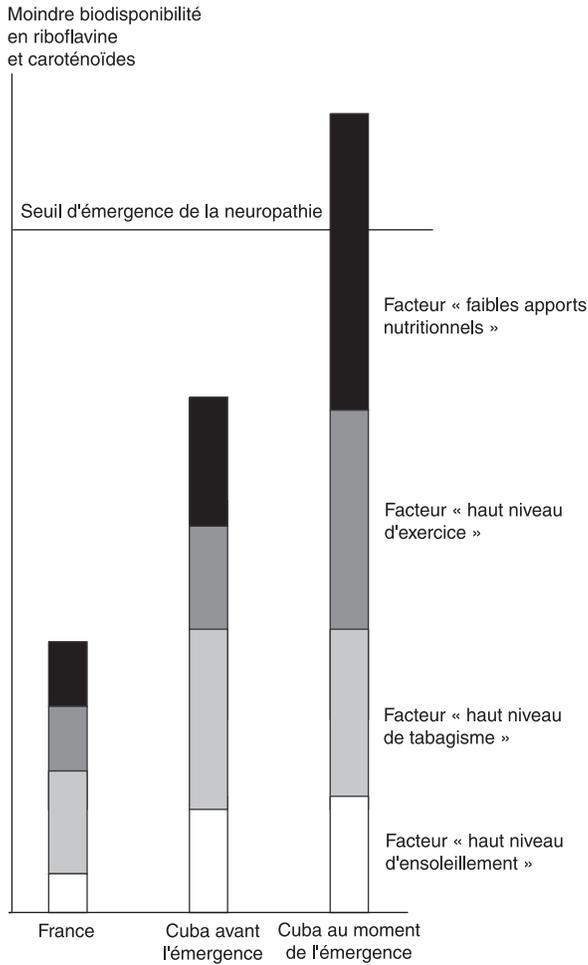


Figure 1.5. Mécanisme d'émergence de la « neuropathie humaine à allure épidémique » à Cuba.

Les facteurs de moindre biodisponibilité en vitamine B2 (riboflavine) et en caroténoïdes (α et β carotène, β cryptoxanthine) se sont additionnés et ont conduit à une défense antioxydante insuffisante au niveau du nerf optique et des nerfs périphériques, et à l'apparition de la neuropathie (la contribution à l'émergence des facteurs de moindre biodisponibilité est proportionnelle à la hauteur des rectangles).

La dimension conceptuelle

La dimension conceptuelle de l'émergence, qui est liée à la notion de complexité (Sève *et al.*, 2005), prend ses racines dans les écrits de George Henri Lewes (Lewes, 1879). Ainsi, les théories « émergentistes » (qui n'ont pas de relation avec la notion de maladie émergente) mettent en avant que pour décrire de manière appropriée les objets qui nous entourent, il ne faut pas seulement prendre en compte les constituants des objets, mais aussi les liens existant entre ces constituants. Finalement, « le tout est la combinaison des parties et des règles qui les relie, et non la simple somme des parties ». Dans cette conception, l'émergence correspond à « l'apparition d'entités ou de propriétés à un niveau supérieur d'organisation (par exemple, la population), non attendues à partir des conditions de base régissant le niveau inférieur (l'individu) ». L'émergence apparaît finalement constituer une manifestation de la dynamique auto-organisatrice d'un système, elle-même modulée par des contraintes externes ou/et par les variations aléatoires des paramètres de ce système (Georgé *et al.*, 2003).

Au niveau biologique, le fonctionnement de la communauté des fourmis est une illustration de la capacité d'un système à s'auto-organiser ; ainsi, l'émergence dans une population de fourmis de la capacité à prendre le chemin le plus court vers la nourriture, ce qu'une fourmi isolée ne sait pas faire, est reliée à un plus grand dépôt de phéromone attractive sur le trajet court. En effet, le trajet court, plus rapide à parcourir, induit un plus grand nombre d'allers-retours, et donc finalement plus de dépôts attractifs et une circulation plus intense de fourmis. Par ailleurs, le cerveau peut être considéré comme un système complexe — formé de parties en interactions — confronté à un environnement dynamique, capable d'adaptation et d'apprentissage, et exhibant à un niveau supérieur d'organisation des capacités émergentes (conscience, réflexion, mémoire) non explicables au vu du fonctionnement des parties (neurones et processus physico-chimiques sous-jacents).

Quant aux méthodes et aux outils d'étude des capacités auto-organisatrices d'un système impliquant la production de propriétés émergentes, ils appartiennent aux domaines des systèmes complexes adaptatifs (entités interagissant selon des règles locales, avec émergence de propriétés globales), des systèmes dynamiques non linéaires (équations différentielles) et des technologies de type *emergent computation* (réseaux neuronaux, simulations, théorie AMAS ou *Adaptive Multi-Agent System*) (Georgé *et al.*, 2003 ; chapitre 17). Dans ces cadres méthodologiques, dont le développement est favorisé par l'accroissement de la puissance des ordinateurs, l'émergence correspond à l'apparition de formes originales au sein d'un système d'agents en interaction, ou à des qualités singulières d'un système n'existant que lorsqu'un paramètre réglant l'intensité d'interactions entre constituants systémiques franchit un ou plusieurs seuils. Pour ce qui est des systèmes informatiques de type *emergent computation*, ils sont supposés réaliser une fonction (dite émergente), sans que le codage du système dépende de la connaissance de cette fonction. Dans le cas particulier de la technologie AMAS, la fonction émergente évolue *via* l'évolution de l'organisation du système, qui dépend elle-même des règles organisant les relations entre les composants systémiques. À ce jour, il convient de signaler que ce type de technologie n'a pas été spécifiquement appliqué en référence au risque épidémiologique.

» Perspectives

Focaliser la réflexion sur des pathosystèmes modèles

Une réflexion générique sur la problématique de l'émergence épidémiologique pourrait être réalisée avec profit dans le cadre d'un *consortium* multidisciplinaire (Stephens *et al.*, 1998). Dans ce cadre, une stratégie possible consisterait à effectuer, à partir d'un consensus le plus large possible, des travaux de recherche portant sur des pathosystèmes modèles (par exemple, deux systèmes concernant la pathologie végétale et deux, des zoonoses) considérés comme aptes à être à la base d'une émergence « structurelle » (c'est-à-dire d'une innovation épidémiologique liée au fonctionnement de la coévolution d'espèces). La dénomination d'émergence structurelle est ici proposée en opposition à l'émergence « conjoncturelle », dont le déclenchement est principalement lié à des imprudences épidémiologiques, des fraudes ou des malveillances (produit contaminé, échappement d'une souche virulente ou d'un organisme génétiquement modifié, procédé de désinfection inadéquat, auto-phagie, forte promiscuité d'espèces, pratiques de sélection induisant la transmission d'anomalies). Quant à la « nouveauté épidémiologique radicale » qui signerait l'émergence au sein des pathosystèmes modèles végétaux et animaux, elle pourrait concerner l'implication d'un nouveau pathogène ou d'une nouvelle souche, un changement dans les capacités de vectorisation, une adaptation à de nouvelles conditions environnementales, un nouveau mode de transmission, ou bien encore un nouvel hôte.

Les « qualités idéales » des pathosystèmes choisis en tant que modèles pourraient être les suivantes :

- avoir un caractère le plus ubiquiste possible ;
- être multifactoriels (ce qui implique qu'ils devraient ne pas être trop dépendants d'un facteur d'émergence particulier, par exemple le climat) ;
- impliquer des vecteurs (Rodhain, 2003), transmetteurs potentiels de plusieurs types d'agents (pathogènes/commensaux, bactéries/virus, plusieurs variants), eux-mêmes capables d'utiliser des récepteurs cellulaires conservés à travers les espèces et susceptibles de réassortiments ;
- concerner plusieurs types d'hôtes (sauvages/domestiques ou cultivés) (Woolhouse et Gowtage-Sequeria, 2005) ;
- poser un problème économique et/ou sanitaire notable à l'homme (concerner des ressources alimentaires de base, avoir un potentiel zoonotique) ;
- être liés à l'occurrence de maladies identifiables, dont les cas apparaissent pouvoir être collectés avec une précision adéquate.

La multidisciplinarité nécessaire à l'étude de pathosystèmes modèles pourrait concerner, si possible au niveau international et à des « échelles d'étude allant de la cellule à la population » (Barnouin, 1990, non publié), écologues, épidémiologistes, généticiens, géographes, gestionnaires de la santé, immunologistes, informaticiens, microbiologistes, mathématiciens, nutritionnistes, physiciens, toxicologues et autres sociologues. Cette « mobilisation » sur un agent pathogène — ou un cortège d'agents pathogènes — pourrait être l'occasion de faire progresser l'épidémiologie dans son ensemble (« de la corrélation à l'explication »), à l'instar de ce qui a été

réalisé en génétique *via* les organismes modèles *Arabidopsis thaliana* ou *Drosophila melanogaster*.

Concrètement, l'étude des pathosystèmes modèles pourrait notamment consister à :

- acquérir des connaissances ciblées en vue du paramétrage du fonctionnement des systèmes modèles (paramètres de localisation/contact et de diversité biologique/génétique/immunitaire concernant hôtes, pathogènes et éventuellement vecteurs, paramètres d'évolution de l'environnement et des pratiques humaines...), avec la finalité d'être en capacité de décrypter les situations de coopération — et de non-coopération — régissant les relations dynamiques entre composants des systèmes ;
- engager, à partir d'un premier paramétrage des pathosystèmes, des procédures de modélisation « classique » des risques, à partir d'hypothèses d'émergence ;
- appliquer au niveau des pathosystèmes, en parallèle à la modélisation classique, des technologies informatiques capables d'auto-organisation pouvant notamment permettre de formaliser un « écosystème virtuel » et de tester des hypothèses d'émergence (chapitre 17) ;
- valider, à partir des voies de modélisation évoquées, les conditions d'apparition de phénomènes émergents au sein des pathosystèmes modèles et espérer mettre en lumière des conditions génériques conduisant à l'émergence épidémiologique.

Prendre garde aux biais

Quelle que soit la créativité à développer en matière de méthodes et de stratégies d'étude dédiées aux risques émergents, la mise en chantier de tels travaux doit considérer avec attention les biais qui guettent les scientifiques et les gestionnaires de la santé agissant dans un cadre d'émergence. On citera à ce sujet, en tant que facteurs potentiels de biais (Morse, 2004) :

- la découverte récente (ou la non-découverte) de certains agents pathogènes (Chua *et al.*, 2007) ;
- l'amélioration des techniques de diagnostic au laboratoire, l'exhaustivité accrue des dépistages et la mise en place de systèmes de surveillance spécifiques ;
- le manque de collecte d'informations standardisées concernant les premiers cas induisant un recueil d'informations *a posteriori*, avec des risques conséquents de dégradation notable de la qualité de l'information ;
- l'absence de prise en compte de situations témoins. La comparaison nécessaire de situations « avec » et « sans » émergence pourra concerner, selon les cas, les facteurs d'émergence supposés (absence/présence ou gradient de risque), le temps (avant *versus* après l'émergence) et/ou l'espace (étude d'une zone « sans cas » au sein de l'espace en but à l'émergence, ou bien d'une zone extérieure à la zone d'émergence, tout en lui étant écologiquement comparable).

Vers un nouvel ordre coévolutif ?

La prise en compte de la dimension événementielle des risques émergents ne doit pas prendre le pas, selon nous, sur la mise au point, hors la pression des événements, de concepts et de méthodes (biologiques, informatiques, mathématiques...) permettant l'approfondissement scientifique de la notion d'émergence épidémiologique. Quant à « l'émergence de l'émergence », elle apparaît concerner tous les domaines

de la créativité, en tant que fruit des évolutions liées à la mondialisation accélérée des économies, des technologies et des formes d'organisation. La mondialisation actuelle n'épargne pas, du virus à l'animal supérieur, en passant par les algues et les plantes, l'organisation des espèces. Celles-ci, jusqu'alors bien au chaud dans leurs niches, sont désormais beaucoup plus fréquemment en contact *via* le développement des échanges, des voyages et des migrations, et plus souvent bouleversées dans leur fonctionnement par les évolutions climatiques, les crises sociétales et les imprudences technologiques (Jones *et al.*, 2008). En conséquence, la phase actuelle d'agitation épidémiologique pourrait continuer, des maladies émerger et des risques majeurs osciller au-dessus de nos têtes (fig. 1.6 ; Conly et Johnston, 2004).

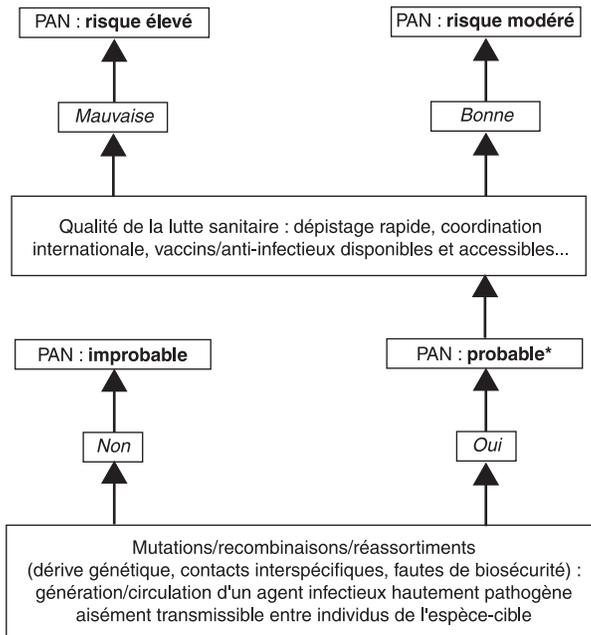


Figure 1.6. Conditions d'émergence d'une pandémie ou d'une zoonose (PAN).

* : probabilité dépendant du pouvoir pathogène et de la circulation de l'agent.

Quels pourraient être, dans le proche futur, les grands facteurs d'émergence ? Hormis ceux concernant la dynamique des maladies cryptogamiques des végétaux et le cycle mystérieux de l'influenza (Taubenberger et Morens, 2006), que la « crise du H1N1 » (Bell *et al.*, 2009) a remis en lumière, les « nouveaux problèmes » pourraient concerner des dysfonctionnements de l'immunité (immunodéficiences, dont des pathogènes pourraient profiter, ainsi qu'allergies et processus auto-immuns) et de la fonction de reproduction. Ces dysfonctionnements pourraient puiser leur origine dans des toxicités chroniques (Krzystyniak *et al.*, 1995 ; Leung *et al.*, 2003 ; Cummings et Kavlock, 2004) liées à la cohorte des xénobiotiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques, pesticides chlorés, polybromodiphényléthers, polychlorobiphényles...) qui a colonisé l'environnement, mais aussi dans l'artificialisation non précautionneuse, voire anarchique, des patrimoines génétiques. D'autres

émergences pourraient être la conséquence de l'extension de l'aire de présence, notamment sous le coup d'évolutions climatiques (chapitres 23 et 37), de vecteurs ailés plus ou moins résistants aux insecticides et capables de transmettre des agents pathogènes à une diversité d'hôtes (chapitres 18 et 24). Par ailleurs, la raréfaction ou la disparition de certaines espèces, ainsi que l'abandon irraisonné d'animaux de compagnie exotiques dans les milieux périurbains, pourraient aboutir à des évolutions dans les systèmes proies-prédateurs ou hôtes-vecteurs, eux-mêmes à la base de nouvelles possibilités de contacts et de transmissions interspécifiques d'agents pathogènes (Moleón *et al.*, 2008 ; Vourc'h *et al.*, 2007). Des risques émergents concernant le végétal, l'animal et/ou l'homme pourraient aussi être causées par des imprudences épidémiologiques liées à des incompétences ou à la recherche d'une notoriété ou d'un profit. De telles imprudences pourraient en particulier consister en l'adoption risquée (mauvaise évaluation de risques ou risques passés sous silence) de nouvelles techniques culturales ou d'élevage, processus qui a été à la base de l'ESB (chapitre 39). Enfin, des menées bioterroristes puisant notamment leur origine dans l'exacerbation de la concurrence internationale semblent aptes à entraîner l'émergence d'agents pathogènes (Foxwell, 2001 ; chapitre 35). Quant aux zones les plus à risques, elles correspondent *a priori* à celles où habitent, circulent et migrent un grand nombre de personnes *via* de grandes agglomérations (Bell *et al.*, 2009) et des nœuds routiers, portuaires et aéroportuaires à vocation internationale, et par ailleurs où une agriculture et un élevage intensifs, ainsi que des concentrations industrielles, sont significativement présents. Dans cette perspective, le carrefour « Manche/Sud-Est du Royaume-Uni/Benelux/Nord de la France » apparaît constituer, en Europe, une zone à surveiller en priorité (en sus de la frange méditerranéenne ; chapitre 23), en accord avec les travaux de Jones *et al.* (2008) sur le risque de maladies infectieuses émergentes chez l'homme et avec l'émergence en août 2006 aux Pays-Bas de la fièvre catarrhale ovine (Mintiens *et al.*, 2008 ; chapitre 24).

En matière de risques émergents, la traversée de la période de gros temps ne semble pas terminée. Néanmoins, la période qui suivra pourrait être, si la société mondialisée sait faire reculer l'insécurité économique (avec ses conséquences sur la malnutrition et l'insuffisance d'accès aux soins) et tirer les leçons des crises sanitaires, celle de l'avènement d'un « nouvel ordre coévolutif » au sein d'un monde plus conscient de ses responsabilités sanitaires collectives ; un monde sachant s'accorder sur la définition des dangers et les conditions de déclenchement des alertes, focalisant ses efforts sur les zones à risques (Jones *et al.*, 2008 ; Barnouin, 2009) et mettant en place des procédures d'évaluation intégrée des risques sanitaires (Halsberger, 2006). Ainsi, pourrait-on voir se construire une société humaine plus apte à répondre aux risques émergents (Barnouin et Vourc'h, 2004 ; Jones *et al.*, 2007 ; Salman, 2004) et à les théoriser au travers de démarches de recherche porteuses d'une perspective évolutionniste (Lederberg, 1998), d'un mode d'action multidisciplinaire (Stephens *et al.*, 1998) et d'un état d'esprit où la volonté collaborative primerait sur l'esprit de concurrence.

Chapitre 2

Les maladies émergentes affectant les végétaux

Ivan SACHE

►► Aperçu historique

La question des maladies émergentes chez les végétaux, et notamment chez les plantes cultivées, est contemporaine de l'établissement de la pathologie végétale en tant que discipline scientifique autonome à la fin du XIX^e siècle. Dès 1891 (Congrès international de La Haye), le mycologue danois Emil Rostrup (1831-1907), fondateur à Copenhague en 1888 du plus ancien établissement d'enseignement de pathologie végétale dans le monde, préconisait une série de mesures contre l'importation de plantes vivantes ou de graines provenant de régions infestées (Blaringhem, 1914). Les préoccupations de Rostrup seront reprises par son collègue suédois Jakob Eriksson, qui écrivait en 1913 : « Il n'est pas rare à notre époque d'entendre déplorer le fait que les maladies de nos plantes cultivées sont chaque année plus nombreuses et plus graves. Il apparaît constamment, dit-on, des maladies nouvelles qu'on n'avait jamais vues auparavant et dont on n'avait même jamais entendu parler ; de plus, les espèces de champignons d'existence parasitaire qui se montraient jadis inoffensives affectent un caractère entièrement différent et deviennent fort destructives. [...] Il est et il demeure incontestable qu'au cours de ces dernières années de nouvelles maladies parasitaires ont surgi, et surgissent chaque jour et que des maladies gagnent souvent de l'extension dans tous les pays du monde. » (Eriksson, 1913).

Ce court texte contient l'essentiel de la problématique des maladies émergentes dans le domaine végétal et reste d'une actualité brûlante, moyennant quelques adaptations stylistiques. Il traduit la difficulté de comptabiliser l'émergence, le caractère

exceptionnel des événements qui la causent, et la dimension spatio-temporelle des phénomènes émergents.

En Europe, la fin du XIX^e siècle est marquée par les « grandes invasions » parasitaires, qui eurent des conséquences socio-économiques dramatiques et contribuèrent significativement au développement de la pathologie végétale : mildiou de la pomme de terre (causé par *Phytophthora infestans*, 1845), oïdium de la vigne (causé par *Erysiphe necator*, 1845) et mildiou de la vigne (causé par *Plasmopara viticola*, 1878) (Large, 1940). À l'échelle mondiale, le XX^e siècle est marqué par une succession de crises phytosanitaires provoquées par l'apparition soudaine d'une maladie parasitaire dans un continent jusque-là indemne et la conquête progressive et souvent inéluctable de territoires vierges par les épidémies. Un tel processus est en cours avec l'installation, selon toute vraisemblance durable et tendant vers l'endémicité, de la rouille du soja (causée par *Phakopsora pachyrhizi*) aux États-Unis, où elle a été observée pour la première fois en Louisiane le 6 novembre 2004 (Schneider *et al.*, 2005).

► Comptabilité des émergences

Il n'existe pas de comptabilité ou d'inventaire universels des maladies émergentes dans le domaine végétal comparable à l'information, certes incomplète, disponible en ce qui concerne les espèces invasives (chapitre 5). Un récent inventaire des introductions d'espèces phytopathogènes en Grande-Bretagne (Jones et Baker, 2007), couvrant la période 1970-2004, illustre les difficultés de l'exercice. Il n'existe ni autorité, ni support de publication centralisant les signalements de nouvelles maladies ; de nombreuses observations restent non publiées ou le sont de façon imprécise, ne mentionnant ni la date précise, ni le lieu exact de premier signalement de la maladie, et sont reprises de façon aveugle d'ouvrage en ouvrage sans analyse critique de la source. Alors que les anglo-saxons ont une tradition de signalement dans les sections *ad hoc* de périodiques scientifiques diffusés internationalement, par exemple la section « *Disease Notes* » de *Plant Disease*, publié par l'*American Phytopathological Society*, et la section « *New Disease Reports* » de *Plant Pathology*, publié par la *British Society for Plant Protection* (cette section, un temps supprimée, a été récemment réintroduite par le comité éditorial de la revue, une preuve de plus de l'actualité de la question des émergences), il y a très peu de signalements concernant la France dans des revues facilement accessibles. À titre d'exemple, la description circonstanciée des premiers symptômes de mildiou du tournesol (causé par l'oomycète *Plasmopara halstedii*) observés en France n'est accessible que dans la revue professionnelle *Phytoma — Défense des cultures* (Guillaumin et Pierson, 1976). L'ouvrage mycologique de référence publié en 1949 par Viennot-Bourgin, brochant un tableau quasi-exhaustif des connaissances de l'époque et contenant de nombreuses mentions de premières observations de maladies en France, reste à ce jour sans successeur. Le récent regain d'intérêt pour les trop décriés inventaires naturalistes et la prise de conscience de l'importance écologique des champignons, incluant les espèces invasives et parasites (Desprez-Loustau *et al.*, 2007), laissent espérer des progrès dans la comptabilité des émergences.

L'apport des nouvelles technologies d'information permet également de suivre l'évolution des émergences quasiment en temps réel, par exemple par l'intermédiaire du réseau ProMED (<http://www.promedmail.org>, consulté le 29/06/2010). Ce réseau fonctionne selon le principe de la liste de diffusion par courrier électronique : les informations fournies en temps quasi réel et analysées par un modérateur avant diffusion, sont ensuite archivées sur un site internet d'accès public. Ces archives permettent, par exemple, de reconstituer l'histoire de l'invasion des continents africain et américain par la rouille du soja (fig. 2.1). La diffusion directe des informations permet aussi d'échapper à un éventuel contrôle institutionnel ou étatique motivé par des considérations politiques ou économiques.

Quoi qu'il en soit, les caractéristiques spécifiques de l'émergence chez les végétaux rendent difficiles le suivi et l'inventaire des nouvelles maladies. Le monde végétal est d'une grande diversité génétique et fonctionnelle, et il n'est pratiquement pas une niche écologique dans laquelle les végétaux présents ne soient associés à un cortège de parasites. L'inventaire européen le plus récent des parasites affectant les plantes « importantes » (espèces agricoles, espèces horticoles majeures et arbres d'intérêt économique ou récréatif) inclut plus de deux cents genres hôtes, certains contenant de nombreuses espèces d'intérêt (*Allium*, *Brassica*, *Malus*, *Pinus*), et pondère, volontairement, la place accordée aux différentes maladies selon l'importance de l'hôte : une maladie très mineure de la vigne reçoit le même traitement qu'une maladie majeure de la violette (Smith *et al.*, 1988). Au-delà de la multiplicité des espèces hôtes dans les milieux agricoles, il faut compter avec les milieux dits naturels ou faiblement anthropisés ; les parasites émergents peuvent affecter notablement ces milieux (voir, par exemple, la destruction de la châtaigneraie nord-américaine par le champignon *Cryphonectria parasitica* [Agrios, 2005]), qui servent aussi souvent de réservoirs aux parasites ou à leurs vecteurs. L'agent de la rouille du soja a été détecté en Floride le 10 novembre 2005 sur le kudzu (*Pueraria lobata*), une légumineuse invasive (Harmon *et al.*, 2006). Cette observation a été confirmée depuis dans de nombreux États américains et explique la survie hivernale du parasite en l'absence de son hôte cultivé et le passage prévisible de la maladie de l'état d'émergence à celui d'endémicité. Les échanges entre compartiments cultivés et « sauvages » des écosystèmes sont un champ scientifique d'étude difficile et encore trop négligé.

Le tableau 2.1 donne, de façon non exhaustive, la chronologie et la géographie des signalements de maladies nouvelles causées par des champignons et oomycètes les plus significatifs en France. Il illustre la grande diversité des plantes hôtes et des parasites concernés. Il faut noter que la disparition progressive des compétences « naturalistes » en reconnaissance et détermination des champignons ne permettra pas à l'avenir un signalement rapide des maladies émergentes. Sans vouloir revenir à l'époque des mycologues infatigables et compétents sur toute maladie que furent Foëx, Ducomet ou Viennot-Bourgin — responsables d'une part non négligeable des signalements du tableau 2.1 —, la formation d'une nouvelle génération de mycologistes de terrain, capables de reconnaître des situations nouvelles et évidemment au fait des méthodes les plus modernes de diagnostic et de taxonomie, s'avèrera indispensable pour faire face aux émergences à venir.

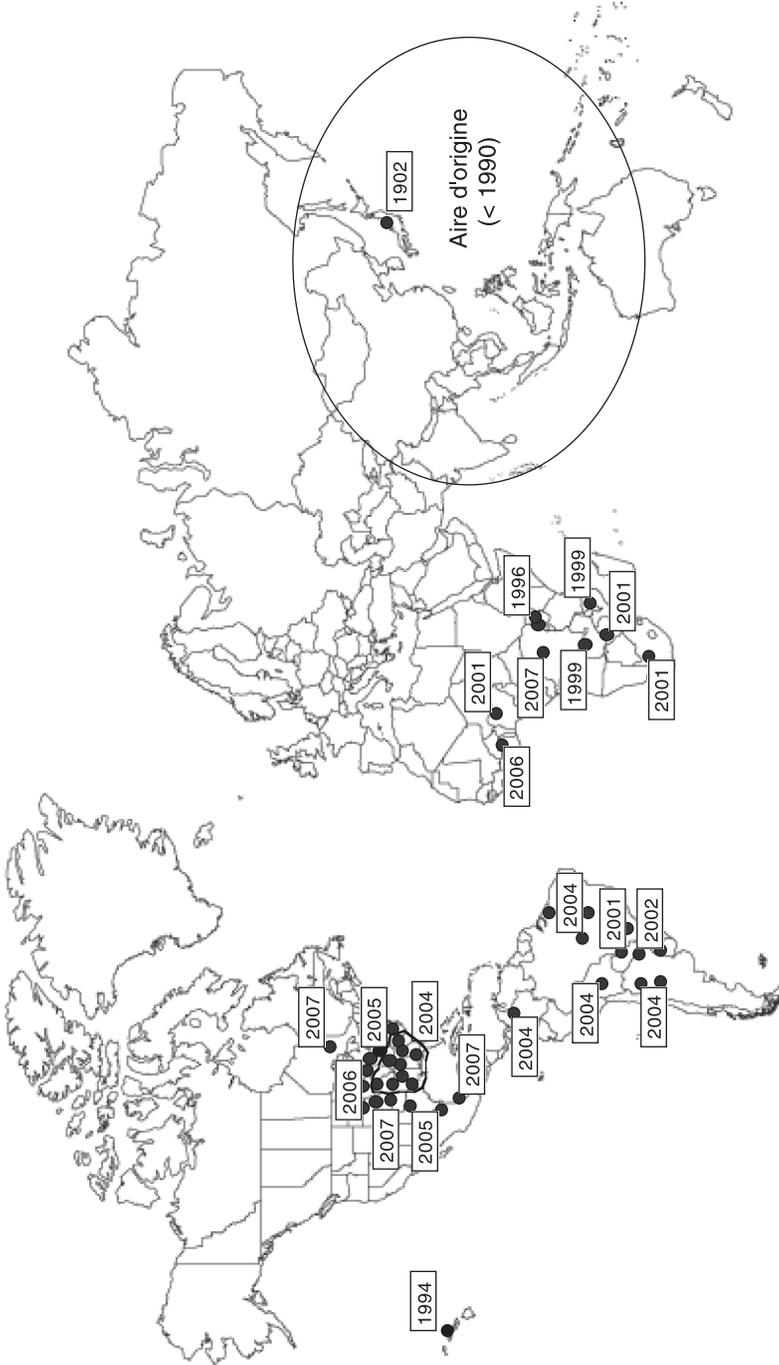


Figure 2.1.1. Dates des premiers signalements de la rouille du soja dans le monde.

Aire d'origine : données précises non disponibles, hormis la première description au Japon (1902).

Afrique et Amérique : données du réseau ProMED.

États-Unis : Louisiane (premier signalement national), Alabama, Arkansas, Caroline du Sud, Floride, Géorgie, Mississippi, Tennessee (2004) ; Caroline du Nord, Kentucky, Texas (2005) ; Illinois, Indiana, Iowa (2006) ; Kansas, Nebraska, Oklahoma (2007).

Tableau 2.1. Année et lieu du premier signalement en France métropolitaine de maladies des plantes (liste non exhaustive) causées par des champignons et des oomycètes.

Maladie	Agent responsable ^a	Premier signalement	
		Année	Région
Mildiou de la pomme de terre	<i>Phytophthora infestans</i>	1844	Nord
Oïdium de la vigne	<i>Erysiphe necator</i>	1847	Île-de-France
Encre du châtaignier	<i>Phytophthora cambivora</i>	1860	Pays basque
Rouille des Malvacées	<i>Puccinia malvacearum</i>	1869	Côte d'Azur
Mildiou de la vigne	<i>Plasmopara viticola</i>	1878 ^b	Aquitaine
<i>Black rot</i> de la vigne	<i>Guignardia bidwellii</i>	1885	Languedoc
Cercosporiose de la betterave	<i>Cercospora beticola</i>	1887	Champagne
Rouille du chrysanthème	<i>Puccinia chrysanthemi</i>	1897	Île-de-France
Oïdium du chêne	<i>Microsphaera alphitoides</i>	1907	Île-de-France
Oïdium brun du groseillier	<i>Podosphaera mors-uvae</i>	1913	Orléanais
Graphiose de l'orme	<i>Ophiostoma ulmi</i>	1920	Lorraine
Mildiou du houblon	<i>Pseudoperonospora humuli</i>	1924	Île-de-France
Gale noire de la pomme de terre	<i>Synchytrium endobioticum</i>	1925	Alsace
<i>Blotch</i> fumeux du pommier	<i>Phyllachora pomigena</i>	1931	Ouest
Rouille du muffier	<i>Puccinia antirrhini</i>	1931	Île-de-France
<i>Mal secco</i> du citronnier	<i>Phoma tracheiphila</i>	194?	Côte d'Azur
Chancre du cyprès	<i>Seiridium cardinale</i>	1944 ^b	Provence
Encre du chêne	<i>Phytophthora cinnamomi</i>	1948	Pays basque
Pourriture de l'oignon	<i>Botryotinia squamosa</i>	1952	Bretagne
Chancre du châtaignier	<i>Cryphonectria parasitica</i>	1957	Cévennes
Dépérissement du thuya	<i>Didymascella thujina</i>	1959	Normandie
Mildiou du tabac	<i>Peronospora tabacina</i>	1960	Alsace
Rouille du séneçon	<i>Puccinia lagenophorae</i>	1960 ^b	Aquitaine
Rouille du géranium	<i>Puccinia pelargonii-zonalis</i>	1962 ^b	Île-de-France
Mildiou du tournesol	<i>Plasmopara halstedii</i>	1966	Languedoc
Mildiou du concombre	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>	1971	Provence
Chancre coloré du platane	<i>Ceratocystis fimbriata platani</i>	1974 ^b	Provence
Eutypiose de la vigne	<i>Eutypa lata</i>	1977	Languedoc
Oïdium du platane	<i>Microsphaera penicillata</i>	1978 ^b	Provence
Rouille transverse du glaïeul	<i>Uromyces transversalis</i>	1979	Côte d'Azur
<i>Phomopsis</i> du tournesol	<i>Diaporthe helianthi</i>	1984	Languedoc
Dépérissement de l'aulne	<i>Phytophthora alni</i>	1996	Lorraine
Tâches brunes des aiguilles de pin	<i>Mycosphaerella dearnessii</i>	1993	Aquitaine

^a Taxonomie selon l'*Index Fungorum* (<http://www.indexfungorum.org/>, consulté le 29/06/2010).^b Premier signalement en Europe.

► Origine des émergences

Les émergences les plus spectaculaires sont le fait de l'introduction, naturelle ou accidentelle, d'un parasite dans une zone géographique dont il était totalement absent (il n'y a actuellement pas de cas avéré d'introduction délibérée d'un agent pathogène dans un cadre d'agroterrorisme, bien que cette menace soit de plus en plus prise au sérieux [Agrios, 2005 ; Latxague *et al.*, 2007 ; chapitre 35]). Les grandes capacités de dissémination intrinsèque de nombreux parasites (spores fongiques et bactéries à dissémination aérienne, insectes vecteurs de virus à long rayon de vol) rendent difficile l'appréciation des origines des émergences. De plus, le point d'apparition de l'émergence reste en général inconnu, puisque l'émergence ne devient visible que lorsque la maladie s'étend sur une zone géographique significative et cause des dégâts appréciables. Le cas le plus emblématique est l'introduction volontaire et en toute légalité, à des fins scientifiques et toutes précautions supposées prises, du mildiou du tabac (causé par *Peronospora tabacina*) en 1958 en Angleterre à partir des États-Unis ; un an plus tard, la maladie avait atteint les Pays-Bas et l'Allemagne. En 1962, le mildiou était présent dans l'ensemble de l'Europe, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient (Smith *et al.*, 1988). Pour de nombreuses autres émergences, le transport de longue distance par voie aérienne semble l'hypothèse la plus probable, même si sa démonstration formelle reste difficile à faire dans la plupart des cas. Un faisceau de preuves rend cependant compte de l'introduction de la rouille de la canne à sucre (causée par *Puccinia melanocephala*) en Amérique suite à un transport trans-océanique de spores du parasite depuis l'Afrique : les autres voies de contamination (échange de matériel végétal) ont été exclues, les capacités de survie des spores lors du transport sont avérées et une reconstitution des trajectoires des masses d'air au-dessus de l'Atlantique montre que les spores ont pu être transportées depuis la source (Cameroun) vers la cible (République dominicaine) en une dizaine de jours au mois de juin 1978. La maladie s'est ensuite propagée, sans doute de la même façon, à l'ensemble des zones de production de canne à sucre du continent américain (Purdy *et al.*, 1985).

Au-delà du transport de spores, la réussite de l'émergence nécessite l'établissement d'une relation compatible entre une plante et un parasite, aboutissant au déclenchement de la maladie. Les agro-écosystèmes se caractérisent par une forte homogénéité génétique des cultures ; parallèlement, de nombreux parasites ont développé une spécialisation parasitaire très fine, pouvant aller jusqu'à la relation « gène-pour-gène » (Agrios, 2005). Dans un tel système, un gène de résistance spécifique protège totalement la variété cultivée dans laquelle il a été introduit contre un parasite donné. L'efficacité de cette résistance variétale, associée aux bonnes qualités agronomiques de la variété, entraîne son déploiement sur de très grandes surfaces, notamment en grandes cultures ou en plantations. Apparue par mutation, une souche virulente du parasite va être la seule capable de se développer sur la variété, qui va la sélectionner très fortement jusqu'à ce qu'elle devienne dominante au sein de la population parasitaire et rende la résistance de la variété inefficace. De tels contournements de la résistance spécifique sont en général très rapides : en vingt ans, au Japon, douze variétés de riz initialement résistantes à la pyriculariose (causée par *Magnaporthe grisea*) sont ainsi devenues sensibles suite à l'émergence de mutants virulents du parasite, après seulement une à quatre années d'utilisation agricole (Kiyosawa,

1989). Chez la rouille jaune du blé (causée par *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici*), un mutant contournant le gène de résistance spécifique Yr17, utilisé depuis 1975, est apparu en Angleterre en 1994 et a rapidement envahi l'Europe continentale, provoquant la réémergence de la maladie, jusque-là sous contrôle grâce au déploiement de variétés résistantes (Bayles *et al.*, 2000). L'introduction en Europe du second type de compatibilité sexuelle de l'agent du mildiou de la pomme de terre (Smith *et al.*, 1988), jusque-là présent seulement en Amérique, a provoqué l'émergence de nouvelles souches et une recrudescence de la maladie (Agrios, 2005). Encore plus récemment, une nouvelle souche de *Puccinia graminis* f. sp. *tritici*, agent de la rouille noire du blé, apparue en Ouganda en 1999 et dénommée Ug99, a défrayé la chronique en se disséminant jusqu'en Iran (mars 2008) *via* la Corne de l'Afrique et le Yémen (avril 2007). Cette nouvelle souche, potentiellement susceptible d'attaquer 80 % des emblavements mondiaux en blé, a justifié la création d'une « *task force* » internationale (« *Borlaug Global Rust Initiative* », dirigée par l'Université de Cornell et sponsorisée par la Fondation Bill & Melinda Gates) et des communiqués alarmants de la FAO (FAO, 2007 et 2008). Les pays producteurs de blé de la région (Afghanistan, Inde, Kazakhstan, Ouzbékistan, Pakistan et Turkménistan) sont sous la menace directe de cette nouvelle souche.

Dans le même ordre d'idée, l'évolution des pratiques agronomiques peut entraîner l'émergence ou la réémergence de maladies. Des maladies oubliées, telles les caries et les charbons des céréales, réapparaissent en agriculture biologique car les semences ne sont plus protégées par traitement chimique. La restriction, inéluctable et nécessaire pour d'autres raisons, des traitements fongicides laisse présager la recrudescence de maladies considérées comme mineures. L'utilisation irraisonnée de fongicides très spécifiques a également eu un effet de sélection de souches émergentes résistantes aux fongicides (Agrios, 2005). Enfin, d'autres maladies, décrites depuis longtemps mais considérées comme mineures voire anecdotiques, deviennent émergentes sans que l'origine de cette évolution soit véritablement connue (chapitre 22).

► Dimension spatio-temporelle des émergences

Déterminées par la conjonction d'événements peu probables et imprévisibles, les émergences se caractérisent par une forte hétérogénéité dans leur distribution dans le temps et l'espace. À grande échelle, l'invasion de nouvelles zones géographiques n'est pas un processus continu car elle dépend d'événements rares (voire d'un événement de contamination unique). La rouille du soja, d'origine asiatique, a envahi progressivement l'Afrique, l'Amérique du Sud et a été également détectée à Hawaï (fig. 2.1) ; il était inéluctable qu'elle atteigne l'Amérique du Nord et son introduction récente semble avoir été permise par le cyclone Ivan (Schneider *et al.*, 2005). À plus petite échelle, la progression d'une maladie émergente est plus régulière, mais il n'existe actuellement pas de modèle satisfaisant pour décrire cette évolution (chapitre 11) et peu de données expérimentales (chapitre 14). Expérimenter sur la dynamique des émergences en vraie grandeur est évidemment impossible d'un point de vue éthique. Les émergences les plus récentes fournissent des données de valeur inestimable. L'histoire de la rouille jaune du blé en Australasie est parfaitement

documentée depuis sa première détection en octobre 1979 en Australie, incluant le transfert de la maladie en Nouvelle-Zélande en 1980 et l'émergence régulière de nouvelles races virulentes du parasite (onze en Australie de 1981 à 1988, apparemment sans apport exotique depuis l'introduction initiale en 1979 ; six en Nouvelle-Zélande durant la même période, dont deux supposées exotiques) (Wellings et Mc Intosh, 1990).

Dans la plupart des cas, la répartition géographique d'une maladie coïncide ultimement avec celle de sa plante hôte et l'état de pandémie est atteint. La maladie passe du statut de maladie émergente à celui de maladie endémique, puis pandémique. L'intervalle de temps entre les épisodes successifs d'invasion est globalement dépendant de la distance géographique entre les zones et des barrières physiques à la dispersion naturelle des parasites (montagnes, cours d'eau) ; néanmoins, l'accroissement des échanges commerciaux et des voyages entraîne une compression de la dimension spatiale de l'émergence, et il y a un consensus assez général sur une prédiction de l'augmentation des cas d'émergences dans les années à venir (quoique l'étude britannique mentionnée plus haut n'indique pas d'augmentation significative des signalements de parasites non indigènes entre 1970 et 2004 [Jones *et al.*, 2007]). Cette anticipation incite à renforcer les mesures réglementaires de quarantaine (chapitres 32 et 33) qui ne seront jamais d'une efficacité absolue, mais contribuent significativement à retarder les émergences potentiellement les plus graves. L'Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes (OEPP ; chapitre 32) a mis à jour en septembre 2010 la liste des parasites de quarantaine¹ susceptibles de provoquer l'émergence de nouvelles maladies.

De même, le réchauffement global pourrait entraîner l'expansion des aires de répartition de certains parasites, déjà favorisés par leurs grandes capacités d'adaptation fonctionnelles aux variations climatiques. La complexité des processus épidémiques et les transformations actuelles des paysages incitent cependant à considérer avec prudence la relation de cause à effet entre le réchauffement climatique et les évolutions des populations parasitaires, plus postulée que démontrée actuellement.

► Qu'est-ce qu'une émergence ?

Les paragraphes précédents montrent qu'établir une définition unifiée et concise de l'émergence épidémiologique dans le domaine végétal relève de l'utopie. L'émergence commence par la rencontre inédite d'un parasite et d'un végétal qui jusque-là n'était pas ou plus son hôte (Robinson, 1996), selon les modalités de la « nouvelle rencontre » (*new encounter*, le parasite se disperse jusqu'à un nouvel hôte, ou l'hôte est transporté au contact du parasite, un cas classique dans les cultures de plantation) ou la « seconde rencontre » (*re-encounter*, le parasite se disperse jusqu'à un hôte qui en avait été débarrassé depuis des siècles suite à son transport vers un autre continent). Pour être réussie et aboutir à une émergence, la « rencontre » doit être suivie du développement de la maladie (établissement) et de sa progression dans le temps et l'espace vers l'endémicité (persistance). Le statut des signalements de

1. <http://www.eppo.org/QUARANTINE/listA1.htm>, consulté le 11/05/2010.

maladie par rapport à cette définition de l'émergence est parfois équivoque : si la plupart des maladies ayant émergé causent des problèmes récurrents en agriculture, d'autres ont gardé un caractère anecdotique et sont rarement la cause de problèmes graves, du moins en France, ou ont pratiquement disparu (comme par exemple le mildiou du houblon — disparu avec sa plante hôte —, la kabatiellose du maïs ou l'oïdium de la pomme de terre). Néanmoins, ces « disparitions » ne préjugent pas d'une éventuelle réémergence favorisée par des conditions climatiques particulières ou un changement drastique des pratiques culturales : l'été 2007 a vu, dans le Sud-Ouest, le retour du *phomopsis* du tournesol à des niveaux d'attaque inattendus (Moinard, communication personnelle), tandis que l'interdiction éventuelle des traitements chimiques des semences des céréales pourrait contribuer à la réémergence des caries et charbons évoqués plus haut.

Cette définition de l'émergence (rencontre inédite + établissement + persistance) recouvre divers niveaux de spécificité taxonomique plus ou moins bien définis, une problématique générale en biologie (Lherminier et Solignac, 2005), qui apparaît néanmoins particulièrement ardue lorsque les micro-organismes et les virus sont pris en considération. Le passage d'un parasite polyphage sur un nouvel hôte constitue-t-il une émergence ? La sélection d'un mutant virulent contournant une résistance spécifique sans aboutir à l'apparition d'une nouvelle espèce est-elle une émergence ? La définition proposée pour l'émergence inclut des composantes dynamiques, au-delà de l'événement fondateur, généralement inaccessible à l'observation, qui définirait l'avant et l'après émergence. Les éléments de hasard sont prépondérants, puisque la rencontre est la plupart du temps fortuite et son succès dépend de conditions locales. Combien faut-il de rencontres infructueuses avant d'aboutir à l'établissement de la maladie ? Il est ainsi difficile d'évaluer le succès — et donc la probabilité — d'une émergence, et de prévoir toutes les possibilités d'émergence hormis les plus évidentes, essentiellement dans les agro-écosystèmes. Énoncer la possibilité d'une émergence ne permet en aucun cas de faire des prévisions sur la date de cette émergence et sa dynamique ultérieure, alors que ce sont des points critiques en termes de protection des plantes.

Bien qu'ancienne et porteuse de forts enjeux socio-économiques et scientifiques, la problématique de l'émergence dans le domaine végétal a rarement été un objet de réflexion spécifique. La qualification de « maladie émergente » apparaît de plus en plus souvent dans des titres de publications, cependant plus comme élément d'accroche que comme objet de réflexion. La notion d'émergence reste donc à définir plus précisément. La réflexion *ad hoc* nécessite une approche sans *a priori* (chapitres 9 et 10), dans une perspective de décloisonnement disciplinaire et enrichie par les apports de l'épidémiologie animale et humaine, supposées plus « avancées » en la matière. Émise en 1931, la profession de foi des vénérables phytopathologistes Gabriel et Madeleine Arnaud — « En réalité il n'y a aucun rapport entre la médecine humaine et la pathologie végétale ; ce sont actuellement deux sciences aussi distinctes que la zoologie et la botanique ou la physique » (Arnaud et Arnaud, 1931) — n'est plus d'actualité aujourd'hui.

Chapitre 3

Les maladies émergentes chez l'animal

Gwenaël VOURC'H

►► Introduction

Le concept de maladie infectieuse émergente a été défini pour la première fois en relation avec les maladies infectieuses humaines (Morse, 1989), à l'époque où l'épidémie de Sida et les résistances aux antibiotiques remettaient en cause la pensée selon laquelle la lutte contre les maladies infectieuses ne dépendait que de l'application de mesures de contrôle. Le concept s'est ensuite étendu aux maladies animales (Dobson et Foutopoulos, 2001 ; chapitre 4), végétales (chapitre 2) et aux maladies non infectieuses (par exemple, l'obésité chez l'homme, chapitre 38) (fig. 3.1).

Une maladie émergente est généralement considérée comme une maladie dont l'incidence augmente dans un espace-temps donné de façon anormale, parce que la maladie est nouvelle (encéphalopathie spongiforme bovine, ESB, chapitre 39) ou, pour une maladie connue, du fait de modalités d'évolution différentes, comme l'adaptation à un nouvel hôte, à une nouvelle aire de répartition (fièvre catarrhale du mouton, chapitre 24 ; fièvre du West Nile, chapitre 23), ou l'augmentation de la gravité des symptômes (influenza aviaire H5N1, chapitre 4). La Cellule permanente des maladies infectieuses émergentes (mise en place en 2006, sous l'égide du ministère de la Recherche) note qu'« habituellement, une incertitude réelle ou perçue quant au potentiel évolutif, quant à la maîtrise du phénomène et de son impact en santé publique humaine et/ou animale, est associée aux maladies émergentes ». Une des difficultés d'objectivation de l'émergence d'une maladie est effectivement l'existence de biais modifiant la perception que l'on a de la nouveauté ou de la dynamique d'une maladie (chapitre 1). L'amélioration des techniques d'identification et de diagnostic conduit à la découverte de nouveaux agents et à une meilleure sensibilité diagnostique qui peuvent faire émerger une maladie qui existait auparavant ; la médiatisation des maladies peut modifier l'importance qu'on leur accorde.

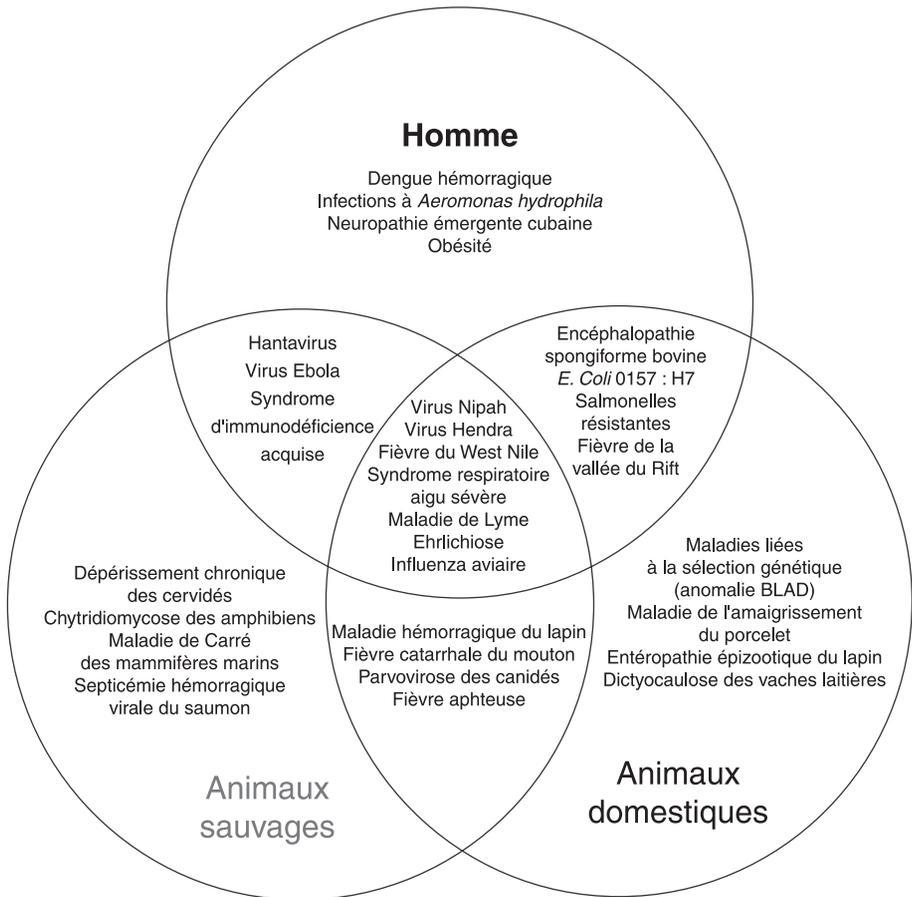


Figure 3.1. Exemples de pathologies émergentes au croisement des animaux sauvages, des animaux domestiques et de l'homme (d'après Barnouin et Vourc'h, 2004, reproduit avec l'autorisation de l'éditeur).

Le recours à la notion de maladie émergente chez l'animal est assez récent dans la littérature vétérinaire, en comparaison à la littérature médicale. Il reste lié à l'impact sur l'homme, pour ce qui concerne les considérations économiques, sociales et politiques, mais aussi médiatiques. Parmi les exemples récents et emblématiques de maladies émergentes ayant affecté les animaux domestiques, on peut citer l'ESB, principalement en Grande-Bretagne, l'influenza aviaire hautement pathogène et la fièvre catarrhale ovine (sérotypage 8) apparue en 2006 en Europe du Nord.

Un certain nombre de convergences existent quant aux questions soulevées et à la méthodologie utilisée en matière de maladies émergentes chez l'animal, l'homme et le végétal. Quant à la suite de l'analyse, elle va tenter de soulever les aspects plus spécifiquement liés à l'animal concernant les connaissances des maladies animales émergentes et les principaux facteurs favorisant l'émergence.

► Des maladies animales émergentes peu connues

Peu d'agents pathogènes identifiés chez l'animal

Le nombre d'agents pathogènes connus est bien plus faible pour les espèces animales sauvages et domestiques que pour l'homme. Au cours de leur étude bibliographique, Taylor *et al.* (2001) et Cleaveland *et al.* (2001) ont répertorié 1 415 agents infectieux chez l'homme, contre 990 chez le bétail et les carnivores domestiques (fig. 3.2), aucun chiffre n'étant avancé pour la faune sauvage. La probabilité de découvrir un nouvel agent pathogène, ou une nouvelle maladie chez l'animal, est donc importante, cette découverte ne signifiant pas néanmoins que la maladie n'existait pas auparavant. L'ESB est souvent considérée comme une nouvelle maladie. Cependant, il est probable qu'elle existait en tant que maladie rare chez les bovins avant son amplification par le biais des farines animales¹. Pour faire face à ce manque de connaissances et à la diversité des possibles, il est important de se doter d'outils, au moins en matière d'agents infectieux, permettant de mettre en évidence des agents pathogènes non attendus (chapitre 9). De nouvelles approches de « métagénomique » des communautés virales ont mis en évidence des milliers de génotypes viraux dans des écosystèmes tels que les fèces humains (Zhang *et al.*, 2006) et les sédiments marins, la majorité des séquences trouvées n'ayant pas de similarité dans les banques de séquences répertoriées (Breitbart *et al.*, 2004). Ce type d'approche est très important pour pouvoir accéder, dans le futur proche, aux connaissances de base sur les organismes existant « en temps de paix », parmi lesquels pourraient émerger de futurs agents pathogènes.

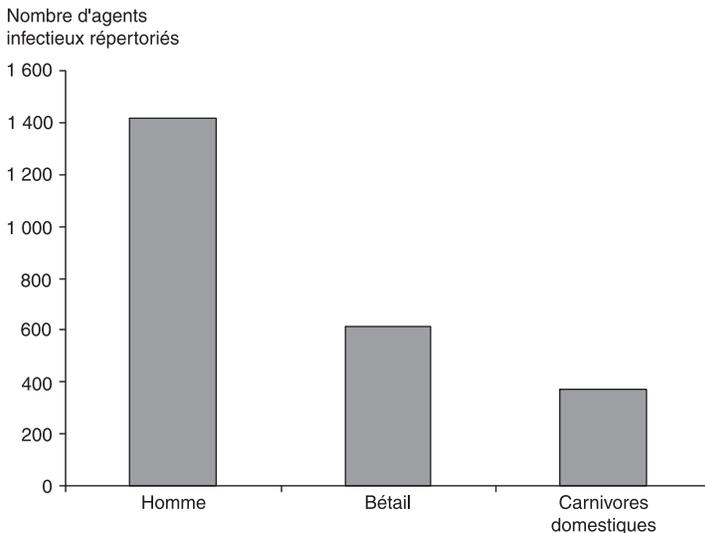


Figure 3.2. Nombre d'agents infectieux répertoriés chez l'homme, le bétail (bovins, ovins, caprins, porcins et chevaux) et les carnivores domestiques (chiens et chats). Le nombre total d'agents pathogènes répertoriés est de 1 922 espèces, les catégories ne sont pas exclusives (d'après Cleaveland *et al.*, 2001 ; Taylor *et al.*, 2001).

1. Voir www.mad-cow.org/boeuf.html, consulté le 11/05/2010.

Études privilégiées sur les hôtes vertébrés domestiques

L'étude des maladies émergentes est aujourd'hui principalement focalisée sur les vertébrés terrestres, en particulier domestiques, en raison d'une meilleure surveillance de leur proximité avec l'homme et de l'impact économique de leurs maladies. Ces maladies sont parfois identifiées chez les poissons d'élevage et les crustacés, lorsqu'elles ont des conséquences économiques importantes sur les filières (Ghittino *et al.*, 2003). La faune sauvage est considérée comme l'une des sources des maladies émergentes du futur (Artois *et al.*, 2006). Mais au sein de cette faune, les maladies émergentes sont souvent détectées en raison de l'augmentation de la mortalité d'une espèce et de ses conséquences néfastes sur la biodiversité (Daszak *et al.*, 1999), ou une fois que le potentiel zoonotique de ces maladies (par exemple, hantavirus chez les rongeurs) ou que leur potentiel de transmission à l'animal domestique (par exemple, transmission de l'agent de la tuberculose bovine, *Mycobacterium bovis*, des blaireaux aux bovins au Royaume-Uni) est avéré, sans que l'on connaisse bien souvent leur impact réel sur les populations sauvages (Bengis *et al.*, 2002).

Difficulté d'appréhension de l'épidémiologie d'agents pathogènes multi-hôtes

La diversité du monde animal, associée au fait que de nombreuses espèces sont phylogénétiquement proches (par exemple, loups-chiens, moutons-mouflons), favorise l'échange d'agents pathogènes et le passage de la barrière d'espèces (chapitre 29). En effet, la capacité d'infecter plusieurs hôtes est un facteur de risque pour l'émergence d'agents pathogènes du bétail (Cleaveland *et al.*, 2001), de la faune sauvage (Dobson et Foufopoulos, 2001) et de l'homme (75 % des agents pathogènes émergents chez l'homme sont zoonotiques, contre seulement 61 % si l'on considère l'ensemble des agents pouvant infecter l'homme ; Taylor *et al.*, 2001). La plupart des maladies animales ayant émergé ces dernières années sont multi-hôtes, en particulier la fièvre catarrhale du mouton, qui touche également les autres ruminants sauvages ou domestiques, et les virus de l'influenza aviaire qui infectent toutes les espèces aviaires domestiques et sauvages, ainsi que certains mammifères. Or, la dynamique de population des agents pathogènes multi-hôtes reste relativement peu connue et plus complexe à modéliser, par rapport aux agents touchant un seul hôte (Woolhouse, 2002).

► Principaux facteurs favorisant l'émergence de maladies animales

Identifier et expliciter les facteurs à l'origine de l'émergence de maladies n'est pas toujours aisé, du fait que l'émergence peut résulter d'une suite d'enchaînements d'événements imbriqués. Plusieurs auteurs ont cherché à classer les facteurs d'émergence par grandes catégories. Morse (1995) a souligné l'importance des changements écologiques, de la démographie et du comportement humain, des transports internationaux et du commerce, de l'industrie et la technologie, de l'adaptation microbiologique, ainsi que de la déstructuration des systèmes de santé publique,

dans l'émergence des maladies infectieuses chez l'homme. La liste plus récente, établie d'après une étude bibliographique (Woolhouse et Gowtage-Sequeria, 2005), met également l'accent sur les changements écologiques et l'utilisation des terres, ainsi que la démographie humaine. Partant de ce classement, Pépin *et al.* (2007) indiquent que les émergences liées aux changements environnementaux sont plus fréquentes que celles liées aux hôtes et aux agents pathogènes. Soulignons maintenant les facteurs qui apparaissent particulièrement importants pour expliquer l'émergence de maladies animales.

L'homme en tant que modificateur majeur de l'environnement

L'homme est, sans conteste, l'un des facteurs clés responsable des changements écologiques de la planète, en raison de l'augmentation constante de la population humaine et de ses capacités d'action. Les premières maladies nouvelles — ou non attendues — sont sans doute apparues à la suite de la domestication des animaux, laquelle a permis la propagation des agents pathogènes dans des populations humaines et animales denses et proches, et a par ailleurs modifié de vastes espaces (Diamond, 2002). De nos jours, la révolution industrielle, puis la mondialisation, en modifiant le climat et les habitats, en multipliant les échanges d'animaux et de produits animaux et en internationalisant l'économie (fig. 3.3), peuvent être considérées comme des facteurs substantiels de l'émergence de maladies (Cleaveland *et al.*, 2001) aboutissant à la « mondialisation épidémiologique » (« *epidemiological globalization* »).

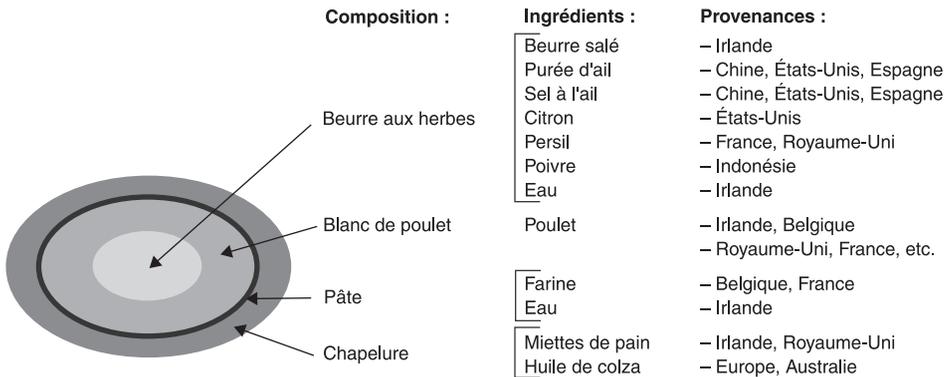


Figure 3.3. Origine des ingrédients entrant dans la composition d'un plat préparé au poulet (« *Irish chicken Kiev* ») (d'après Anderson, 2000, reproduit avec l'autorisation de l'auteur et de l'éditeur).

Augmentation et intensification de la production animale et des échanges

On estime que la population humaine atteindra près de 9 milliards d'individus en 2050 (United Nations, 2004). Ceci entraînera une augmentation et une intensification de la production animale, qui devrait doubler en 2020, par rapport à 2000

(fig. 3.4) (Delgado *et al.*, 1999). Il est probable que ce changement sera accompagné d'une augmentation de la production de déjections animales, laquelle passerait de 8 milliards de tonnes par an à l'heure actuelle à 20 milliards de tonnes par an en 2020. Il s'agira alors de gérer cette production, afin de limiter le risque de contamination de l'environnement et de diffusion d'agents pathogènes *via* les déjections animales (chapitres 25 et 26).

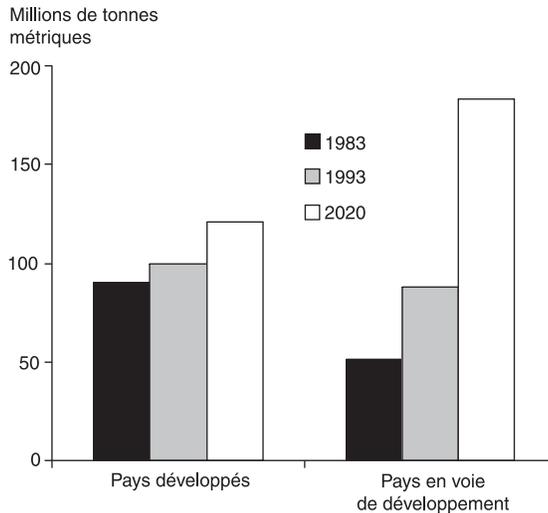


Figure 3.4. Production de viande observée et prévue dans le monde (d'après Delgado *et al.*, 1999).

L'intensification de l'élevage va de pair avec l'industrialisation de l'alimentation animale, l'augmentation de la densité animale et un rapprochement spatial plus marqué entre différentes espèces animales et l'homme. L'industrie de l'alimentation animale a, par exemple, des marges de profit très faibles (de l'ordre de 1 %), ce qui peut favoriser des prises de décisions risquées. L'exemple suivant illustre ce constat : en raison de l'épidémie d'ESB, la réglementation française a interdit en 1990 l'incorporation de farines animales dans l'alimentation des bovins. Cependant, cette interdiction n'a pas empêché des contaminations croisées (sur les chaînes de production ou lors des transports) entre les aliments pour monogastriques et pour bovins (Paul *et al.*, 2007). Il s'est donc avéré que seule une séparation complète des chaînes de production concernant les ruminants et les monogastriques, peut permettre de gérer le risque de contamination croisée. Mais la mise en place d'une telle séparation n'est que rarement rentable.

De façon similaire, dans certains pays (par exemple, la Chine), l'augmentation de la demande alimentaire et l'intensification de la concurrence économique à l'échelle mondiale favorisent l'élevage intensif dans des conditions de suivi sanitaire qui ne sont pas toujours satisfaisantes. Si l'on ajoute à cela l'intensification de la circulation des animaux et des produits dérivés, les systèmes de contrôle et de surveillance actuels sont souvent dépassés. Le suivi sanitaire dans certains pays est très insuffisant, alors que la circulation des animaux et des produits dérivés ne fait que s'intensifier,

du fait de la globalisation. Enfin, le commerce illicite des animaux, très difficile à chiffrer et donc rarement pris en compte dans les modèles prédictifs, représente un risque supplémentaire d'introduction de maladies à ne pas négliger (Steensels *et al.*, 2007).

Variabilité et sélection génétiques

Les animaux domestiques représentent une faible diversité génétique par rapport aux animaux sauvages. En effet, la domestication a concerné très peu d'espèces et treize des quatorze grands mammifères domestiqués viennent d'Eurasie (Diamond, 2002). De plus, ces animaux ont subi une sélection génétique intense qui tend à diminuer leur variabilité génétique. Même si cette sélection vise parfois à augmenter la résistance à une maladie, la perte de la diversité génétique rend la population moins à même de répondre à la diversité de nouvelles maladies potentielles. La sélection génétique intense, facilitée par les moyens de diffusion moderne des semences (insémination artificielle) peut, par ailleurs, favoriser la diffusion de maladies génétiques à grande échelle (chapitre 7).

Les espèces sauvages sont parfois perçues comme moins sensibles aux maladies que ne le sont l'homme et l'animal domestique. Cependant, cette idée est difficile à tester, puisque les animaux sauvages ne bénéficient pas d'un véritable suivi sanitaire, que leurs conditions de vie sont très différentes et que leurs agents pathogènes sont mal connus. Nous ne voyons que la partie émergée de l'iceberg à travers l'œillère de la surmortalité. Il est prouvé que les maladies peuvent jouer un rôle sélectif important dans les populations naturelles (O'Brien et Evermann, 1988). Elles ont d'autant plus d'impact que les populations sont fragilisées par la destruction des habitats, par l'invasion d'espèces exotiques ou par d'autres activités anthropogéniques (Dobson et Foufopoulos, 2001). Par exemple, dans des estuaires de la côte Est des États-Unis, les effluents agricoles et urbains ont facilité la propagation de l'agent pathogène piscicole *Pfiesteria piscicida* (Harvell *et al.*, 1999). De plus, les populations sauvages peuvent être affectées par des maladies en provenance de la faune domestique (par exemple, l'épidémie de la maladie de Carré du chien chez des lions du Serengeti, Roelke-Parker *et al.*, 1996) ou de l'homme (par exemple, chimpanzés et gorilles infectés par la rougeole de l'homme, Wallis et Lee, 1999). Enfin, la consommation de nombreuses espèces de faune sauvage, en particulier en Afrique et en Asie, favorise le contact hommes/animaux sauvages/animaux domestiques (cas du SRAS, chapitre 4).

Modification de la distribution des espèces due aux changements climatiques

Les changements climatiques correspondent aux changements des conditions moyennes et de variabilité des variables climatiques (température, précipitations, hygrométrie, vent). Ces changements ont des effets directs — ou *via* l'environnement — sur les traits d'histoire de vie, la physiologie ou la phénologie des populations (McMichael *et al.*, 2006). Ultimement, ils peuvent induire des modifications

de la distribution des espèces de vecteurs, de réservoirs ou d'hôtes. Cependant, la responsabilité du changement climatique sur l'émergence de maladies est souvent difficile à prouver, car une telle démonstration nécessite un recueil de données sur plusieurs dizaines d'années et la prise en compte des facteurs de confusion possibles (Kovats *et al.*, 2001 ; Sumilo *et al.*, 2007).

► Perspectives

L'épidémiologie, et particulièrement l'épidémiologie des maladies animales émergentes, est à la croisée des chemins entre les agences s'occupant de la santé animale (par exemple, l'Office international des épizooties, la direction générale de l'Alimentation, la direction des Services vétérinaires) et la recherche. Ces agences ont développé des systèmes de surveillance des épidémies, afin de mieux les contrôler et de limiter leurs conséquences, et l'idée de réaliser une surveillance « ouverte », c'est-à-dire non ciblée sur une liste fermée de maladies (Barnouin et Vourc'h, 2004), fait son chemin (chapitres 6 et 34). La volonté d'améliorer la surveillance à l'échelle nationale peut être illustrée par la réflexion entreprise au Royaume-Uni, après les crises de l'ESB et de la fièvre aphteuse, qui a abouti à une refonte complète de la stratégie de dépistage des épidémies, laquelle intègre dorénavant les éleveurs, les vétérinaires et les laboratoires d'analyses (chapitre 36).

Les objets de recherche en épidémiologie animale sont issus d'un subtil équilibre entre les questions scientifiques et les questions mises en avant par la société, l'économie, la politique et la santé humaine. Trois axes principaux font partie des études en épidémiologie des maladies émergentes, et sont abordés dans cet ouvrage : la détection des maladies émergentes le plus précocement possible ; l'étude des facteurs de risque impliqués dans l'émergence des maladies ; la prédiction de la dynamique des émergences. Le défi est d'aborder des modèles d'études très diversifiés, tout en arrivant à dégager la portée générique des résultats. Une « typologie » des émergences pourrait permettre de dégager des caractéristiques génériques, dans la lignée de ce qui a été entrepris à partir de la bibliographie (Cleaveland *et al.*, 2001 ; Taylor *et al.*, 2001 ; Jones *et al.*, 2008) pour les maladies émergentes humaines et des animaux domestiques, ou par Pascal *et al.* (2006) pour les invasions biologiques.

La collaboration entre les disciplines est un gage de décloisonnement scientifique. Les échanges entre les épidémiologistes humains et vétérinaires, ainsi qu'avec les naturalistes et les sociologues, sont de plus en plus nombreux (par exemple, recherches sur l'épidémie de chikungunya à la Réunion). En revanche, les interactions entre les épidémiologistes en santé animale et en santé végétale demeurent souvent limitées, alors que la réflexion sur les différences — ou les similitudes — tenant au végétal ou à l'animal, est *a priori* très enrichissante.

Chapitre 4

Les maladies émergentes chez l'homme : le SRAS et la grippe aviaire¹

Arnaud FONTANET

►► Introduction

Avec l'amélioration de l'hygiène et des conditions sanitaires, l'utilisation des antibiotiques et la généralisation des vaccinations, les maladies infectieuses ont connu un net recul au xx^e siècle. Des maladies aussi redoutées que la tuberculose ou la pneumopathie à pneumocoques sont devenues traitables, la variole a été éradiquée, et la mortalité liée aux maladies infectieuses a chuté en l'espace d'un siècle. Cependant, depuis trente ans, la tendance s'est inversée. À la suite de changements écologiques et sociologiques, de nouvelles maladies infectieuses, dites émergentes, sont apparues. On regroupe sous ce vocable des maladies liées à des agents pathogènes récemment devenus épidémiques en population humaine (VIH, coronavirus du SRAS), récemment identifiés (virus de l'hépatite C), ou ayant récemment gagné de nouvelles zones géographiques (virus de la fièvre du Nil occidental, chapitre 23 ; virus du chikungunya). Beaucoup de ces maladies sont dues à des virus et existent à l'état de zoonoses liées à un réservoir animal. Une étape clef de l'émergence est donc le franchissement de la barrière d'espèces (chapitre 28), qui sera détaillé dans cette présentation au travers des exemples du SRAS et de la grippe aviaire.

1. Ce chapitre, déjà paru sous forme d'éditorial dans la revue *Virologie* (2006, volume 10, juillet-août), est reproduit ici avec l'aimable autorisation des éditions John Libbey.

►► Le SRAS

L'irruption du « syndrome respiratoire aigu sévère » (SRAS) dans nos sociétés a frappé les esprits. En quelques mois, un coronavirus animal a surgi des marchés du Sud-Est de la Chine pour mettre en péril les systèmes de santé publique du monde entier. L'anxiété des populations a été vive face à une infection transmise par voie respiratoire, touchant les adultes jeunes, à taux de létalité élevé, et à dissémination géographique rapide, du fait des transports aériens. Au total, plus de 8 000 personnes ont été infectées sur cinq continents, et 774 sont mortes de cette nouvelle pneumopathie atypique (Peiris *et al.*, 2004).

Que sait-on aujourd'hui des circonstances qui ont permis la diffusion de ce virus animal en population humaine ? Une chauve-souris insectivore du genre *Rhinolophus*, porteuse d'un coronavirus à 92 % identique à celui retrouvé chez l'homme, pourrait être le réservoir animal de la maladie (Li *et al.*, 2005). La transmission à l'homme s'est faite par l'intermédiaire d'un petit animal sauvage, la civette palmiste masquée (*Paguma larvata*), consommée dans les restaurants — dits exotiques — du Sud-Est de la Chine (Guan *et al.*, 2003). Comment la civette a-t-elle été infectée ? On ne le sait pas. En revanche, le passage de la civette à l'homme a vraisemblablement eu lieu sur les marchés ou dans les cuisines des restaurants locaux : neuf des 23 premiers patients de l'épidémie de 2002-03 y travaillaient (Xu *et al.*, 2003). Des épisodes de contamination antérieurs à l'épidémie de 2002-03 ont dû avoir lieu, comme en témoigne la proportion élevée de porteurs d'anticorps spécifiques parmi les marchands d'animaux des marchés du Sud de la Chine (Guan *et al.*, 2004). Ces épisodes étaient a- ou pauci-symptomatiques, les sujets n'ayant pas d'antécédent de pneumopathies atypiques. L'absence de porteurs d'anticorps dans le reste de la population (Peiris *et al.*, 2004) laisse entendre que ces souches virales n'étaient pas transmissibles.

Ces hypothèses, basées sur les données recueillies rétrospectivement après l'épidémie de 2002-03, ont été confortées par l'étude de quatre cas de SRAS groupés survenus à Canton en décembre 2003-janvier 2004 (Song *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2005). Deux des quatre sujets avaient un lien direct avec un restaurant local où étaient consommées des civettes (une serveuse et un client, tous deux exposés aux cages à civettes à l'entrée du restaurant ; le troisième avait mangé dans un restaurant voisin et le quatrième vivait à proximité du restaurant). Les quatre patients ont eu des pneumopathies bénignes, spontanément résolutes, et sans contamination secondaire malgré 257 contacts non protégés en période contagieuse (Wang *et al.*, 2005). Un cinquième sujet travaillant dans le même restaurant a fait une séroconversion asymptomatique (Che *et al.*, 2006). L'analyse phylogénétique des souches virales prélevées chez les civettes et les patients a montré la très grande similitude des souches animales et humaines (Song *et al.*, 2005). Pour autant, deux mutations sur le gène de la protéine de surface Spike ont été déterminantes pour l'adaptation du virus de la civette au récepteur ACE-2 de l'épithélium respiratoire humain (Qu *et al.*, 2005). Tous ces éléments suggèrent le passage du virus de l'animal à l'homme dans les restaurants lors de cette nouvelle épidémie. Plus important, la virulence et la capacité pour la transmission interhumaine des souches directement acquises au contact des civettes étaient faibles. Il

en était probablement de même en 2002, au tout début de l'épidémie. On ne peut que regretter plus encore le retard pris à la gestion de l'épidémie fin 2002-début 2003, alors que le virus était encore peu contagieux. L'isolement des cas, et la mise en quarantaine des contacts, auraient probablement suffi à maîtriser l'épidémie. L'absence de mesures de contrôle, en revanche, a permis la diffusion du virus et son adaptation à l'homme, jusqu'à l'émergence d'un phénomène épidémique facilité par quelques sujets très contagieux, les « *superspreaders* » (Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium, 2004 ; Antia *et al.*, 2003). La transmissibilité et la virulence accrues des souches adaptées à l'homme sont d'ailleurs bien illustrées par les épisodes de contamination de laboratoire impliquant des souches prélevées sur des patients de la période tardive de l'épidémie de 2003. À Pékin, en 2004, une contamination dans un laboratoire a été à l'origine de plusieurs chaînes de transmission secondaire, accompagnées de cas graves dont un décès (WHO, 2004).

►► La grippe aviaire

Aujourd'hui, le SRAS n'est plus d'actualité, remplacé par des menaces émergentes plus inquiétantes liées au virus influenza A. Une fois encore, la question fondamentale est celle de l'adaptation du virus à l'homme, à savoir le franchissement de la barrière interespèces. Lors de la crise de 2006, plus de deux cents cas humains ont été recensés, le plus souvent infectés au contact des volailles (WHO, 2006). La létalité est très élevée, supérieure à 50 %. La transmission interhumaine, à ce jour, est restée limitée. Si le virus s'adaptait à l'homme, et devenait transmissible entre humains, l'épidémie prendrait une toute autre ampleur, avec le risque d'une pandémie semblable à celle de 1918-19, lequel a d'ailleurs été largement évoqué, en 2009, lors de la crise de la grippe mexicaine. Au-delà de son impact dramatique sur la filière avicole, la grippe aviaire pose donc la question cruciale du franchissement de la barrière interespèces. Dans ce processus d'adaptation du virus à l'homme, la capacité du virus à se fixer sur les cellules de l'épithélium respiratoire humain est essentielle. L'hémagglutinine des virus aviaires, point d'ancrage sur les récepteurs cellulaires, préfère les résidus d'acide sialique en liaison α -2,3 avec le galactose, alors que les virus humains préfèrent les résidus en liaison α -2,6. Des travaux ont mis en évidence la distribution prédominante des résidus en liaison α -2,3, adaptés aux virus aviaires, au niveau des bronchioles terminales et des alvéoles respiratoires, tandis que les résidus en liaison α -2,6, adaptés aux virus humains, seraient présents au niveau de la muqueuse nasale, du pharynx, de la trachée et des bronches (Van Riel *et al.*, 2006 ; Shinya *et al.*, 2006). Ceci expliquerait la survenue de pneumopathies sévères chez les sujets infectés par les virus aviaires, mais aussi l'absence de dissémination, du fait de la faible répllication virale au niveau du *tractus* respiratoire haut. L'acquisition d'une affinité des virus aviaires pour les récepteurs en liaison α -2,6 pourrait donc être l'étape critique nécessaire à l'apparition d'une transmission interhumaine (Neumann et Kawaoka, 2006). D'autres mutations pourraient être importantes également, notamment sur les gènes codant pour les polymérase PA, PB1 et PB2 du virus (Tautenberger *et al.*, 2005).

►► Perspectives

Finalement, il apparaît primordial de maintenir une surveillance épidémiologique étroite des cas de grippe aviaire dans le monde. Dans cette optique, il s'agit tout d'abord de mettre en évidence des cas groupés qui traduiraient une transmission interhumaine, et non plus des infections au contact des volailles. En pareil cas, les mesures d'isolement des cas, de quarantaine des contacts, et de protection du personnel médical, seraient hautement urgentes. La chimioprophylaxie des populations avoisinantes pourrait même être envisagée si le nombre de cas augmentait (Longini *et al.*, 2005 ; Ferguson *et al.*, 2005). L'efficacité de ces mesures serait d'autant meilleure qu'elles interviendraient sur une souche virale en période d'adaptation, et non encore largement transmissible entre humains. La surveillance des cas de grippe aviaire permet également l'étude des mutations virales sur les souches prélevées chez les patients, afin de suivre le processus d'adaptation du virus à l'homme, et de recueillir les souches circulantes pour la préparation des vaccins. La survenue en 2006 d'un *cluster* familial en Indonésie (Butler, 2006) pourrait être un signal, dont la signification reste à confirmer, du franchissement d'une étape supplémentaire dans le phénomène d'émergence.

Chapitre 5

Invasions biologiques et émergences de maladies

Marie-Laure DESPREZ-LOUSTAU

» Introduction

L'émergence de maladies et les invasions biologiques sont deux composantes importantes du changement global (Vitousek, 1994) (fig. 5.1), avec de fortes conséquences potentielles sur le bien-être des populations humaines (santé, nutrition) et leur environnement (biodiversité). La communauté scientifique des biologistes a été directement interpellée par ces questions et s'est fortement mobilisée. Bien que ces deux phénomènes soient fortement interconnectés, ils sont étudiés principalement dans deux champs disciplinaires différents : épidémiologie et écologie. Ce chapitre a pour objectif d'analyser les relations entre émergences et invasions, et de montrer l'intérêt de croiser concepts et outils de deux disciplines différentes pour une meilleure connaissance et gestion de ces phénomènes.

» Maladies émergentes et invasions biologiques : deux phénomènes interconnectés

La notion d'émergence a été définie précédemment (chapitre 1) comme un phénomène jusqu'alors jamais apparu, soit en tant qu'entité distincte (dimension événementielle), soit en termes quantitatifs (dimension statistique), ce qui se traduit, dans le cas des maladies, par une maladie nouvellement observée ou présentant soudainement un développement épidémique. Bien que la terminologie concernant les invasions biologiques ne soit pas fixée (Richardson *et al.*, 2000 ; Occhipinti-Ambrogi

et Galil, 2004), trois composantes sont généralement associées pour qualifier une invasion : (1) introduction d'une nouvelle espèce (ou sous-espèce) hors de son aire de répartition ou de son aire de dispersion potentielle (espèce dite exotique, ou allochtone, ou non indigène, ou « *alien* ») ; (2) établissement et dispersion de cette nouvelle espèce dans son aire d'introduction ; (3) impact écologique (perte de biodiversité), économique ou social de l'espèce introduite (d'après l'IUCN : <http://www.issg.org>, consulté le 14/05/2010). On voit clairement de fortes similitudes entre émergences et invasions (chapitre 20), même si le concept d'émergence semble plus explicitement lié à l'initiation d'un phénomène et celui d'invasion à ses conséquences. Dans les deux cas, il s'agit d'un phénomène nouveau (maladie nouvelle/espèce nouvelle dans l'aire d'introduction) qui présente une expansion spatio-temporelle et qui est caractérisé par un impact négatif, inhérent à la définition et transparaissant dans la terminologie (maladie/invasion).

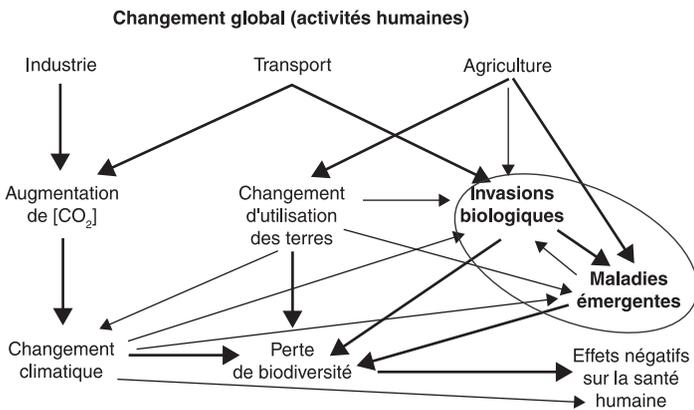


Figure 5.1. Principales relations entre maladies émergentes, invasions biologiques et les autres composantes et conséquences du changement global (modifié d'après Vitousek, 1994, reproduit avec l'autorisation de Ecological Society of America).

Au-delà de ces similitudes dans les processus, les deux phénomènes sont également liés par des relations de causalité. En effet, de nombreuses maladies émergentes sont causées par des organismes invasifs. L'introduction des agents de la variole et de la rougeole par les conquistadors espagnols en Amérique du Sud, avec des conséquences dramatiques sur les populations locales, est un exemple classique en épidémiologie humaine. Des analyses sur les causes probables de maladies émergentes des plantes ou des animaux sauvages récemment observées montrent que les introductions de pathogènes sont le facteur explicatif le plus fréquent, qui concernerait plus de 50 % des cas (Anderson *et al.*, 2004 ; Dobson et Foutopoulos, 2001). On peut citer comme exemples récents la rouille du soja aux États-Unis (chapitre 2) ou les épidémies dues au virus du West Nile (chapitre 23) dans différentes régions du monde (Petersen et Roehrig, 2001). Inversement, certaines maladies émergentes peuvent faciliter des invasions. L'avantage compétitif des écrevisses américaines ayant envahi de nombreuses zones en Europe et supplanté les espèces locales s'explique en grande partie par leur plus grande résistance à *Aphanomyces astaci*, parasite du groupe des oomycètes qu'elles portent de façon chronique et qu'elles ont transmis aux écrevisses européennes, qui se sont avérées très sensibles (Prenter *et al.*, 2004).

Bien qu'émergences et invasions ne soient pas des phénomènes nouveaux (Morens *et al.*, 2004 ; Tatem *et al.*, 2006), leur accélération récente, en lien avec le changement global (fig. 5.1), est fortement suggérée (chapitre 20). La relation étroite entre l'augmentation des échanges internationaux et l'accumulation d'espèces introduites est bien documentée (Tatem *et al.*, 2006 ; Levine et D'Antonio, 2003). L'augmentation récente des émergences de maladies, humaines, animales et végétales est plus difficile à établir mais suggérée par plusieurs études (Daszak *et al.*, 2000 ; Harvell *et al.*, 2002 et 2004). Le changement climatique, résultant de l'intensification des activités humaines produisant des gaz à effet de serre, est souvent impliqué comme facteur favorisant l'émergence de maladies ou le succès d'invasions biologiques (Anderson *et al.*, 2004 ; Harvell *et al.*, 2002 ; Dukes et Mooney, 1999 ; Epstein, 2001). Les zones tropicales constituent des réservoirs importants de biodiversité, y compris pour les espèces pathogènes (Guernier *et al.*, 2004) ; le relâchement des contraintes thermiques dans les zones tempérées pourrait favoriser l'établissement d'un plus grand nombre d'espèces introduites thermophiles (Bergot *et al.*, 2004). De même, la fragmentation des habitats naturels, résultant de l'agriculture et du développement urbain, est un facteur pouvant favoriser les invasions biologiques ou l'émergence de maladies. Les forêts urbaines, situées à proximité des sites d'introduction (ports, aéroports), comportant une forte proportion de lisières, et soumises à de nombreux stress, sont ainsi des sites particulièrement favorables pour l'établissement d'espèces introduites, en particulier pathogènes, et leur diffusion ultérieure vers des sites moins artificialisés. Le cas d'un virus introduit avec l'écureuil gris américain en Grande-Bretagne — et transmis à l'écureuil roux indigène — en est un bon exemple (Bradley et Altizer, 2007).

En conjonction avec les autres composantes du changement global, invasions biologiques et maladies émergentes sont des facteurs importants d'altération de l'environnement naturel (perte de biodiversité) et de la santé des populations humaines (Morens *et al.*, 2004). L'impact des invasions biologiques (hors maladies émergentes) concerne principalement les écosystèmes naturels ; la question des invasions biologiques est ainsi devenue un thème majeur en écologie. Les maladies émergentes sont par contre majoritairement étudiées d'un point de vue anthropique, en raison de leurs effets directs sur la santé pour les maladies humaines ou de leurs effets indirects (nutrition) pour les maladies affectant des espèces domestiquées, animales ou végétales. L'étude des maladies émergentes touchant des espèces sauvages menacées constitue un pont entre écologie et épidémiologie (Altizer *et al.*, 2003). Les interactions entre compartiments naturel et « humanisé » dans le développement des maladies, et plus généralement le lien entre conservation de la biodiversité et bien-être des populations humaines (« *human well-being* »), tendent également à être de plus en plus pris en compte (Daszak *et al.*, 2000).

► Maladies émergentes et invasions : des concepts et outils à partager

L'épidémiologie des maladies émergentes et l'écologie des invasions biologiques sont confrontées au même défi : prévenir ou limiter l'impact néfaste d'une maladie ou d'une espèce nouvelle, avec une pression croissante liée à l'accélération de ces

phénomènes. Répondre à ce défi suppose de résoudre des questions de biologie théorique et appliquée, dont plusieurs peuvent être communes aux deux phénomènes.

Dans les deux cas, la prévention, par blocage de l'entrée de nouvelles espèces, invasives ou pathogènes, apparaît la méthode la plus souhaitable de contrôle, même si elle s'avère difficile à mettre en œuvre. Les mesures de quarantaine contre l'entrée de parasites de plantes cultivées (chapitre 32) ont une longue histoire, initiée avec la Convention internationale sur la protection des plantes dans les années 1920, suite à plusieurs épidémies destructrices au XIX^e siècle, notamment le mildiou de la pomme de terre ayant entraîné la grande famine irlandaise (Schradler et Unger, 2003). Les méthodes actuelles, essentiellement basées sur des approches par espèce, trouvent toutefois leurs limites du fait de l'accroissement des échanges qui multiplie les potentialités d'introductions (Simberloff, 2005). Ainsi, de nouvelles méthodes de détection sont nécessaires (chapitres 9 et 10). De nouvelles approches basées sur des analyses de risque, associant des variables biologiques (assemblages d'espèces), climatiques et sociales (transports internationaux) devraient permettre de focaliser les efforts de prévention des invasions ou émergences (Tatem *et al.*, 2006 ; Worner et Gevrey, 2006).

L'écologie des invasions, plus sans doute que l'épidémiologie, s'est attachée à proposer des cadres conceptuels généraux à visée prédictive (Facon *et al.*, 2006 ; Shea et Chesson, 2002). En particulier, deux questions ont été formalisées et ont servi de base à de nombreuses études : peut-on prédire les organismes invasifs potentiels (« *invasiveness* ») (Kolar et Lodge, 2001 ; Sakai *et al.*, 2001) ? Peut-on prédire la sensibilité à l'invasion des écosystèmes (« *invasibility* ») (Lonsdale, 1999) ? Ces questions peuvent facilement être transposées pour l'émergence de maladies.

L'existence d'une relation entre certains traits d'histoire de vie des organismes et leur pouvoir invasif est une question largement débattue en écologie des invasions (Kolar et Lodge, 2001). Certaines études semblent conforter cette hypothèse, par exemple pour des traits liés à la reproduction et à la dispersion chez les plantes (Lloret *et al.*, 2005). Il est généralement prédit que les espèces généralistes en termes d'habitat ont de meilleures chances de succès invasif (Marvier *et al.*, 2004). Les agents pathogènes généralistes, c'est-à-dire à large gamme d'hôtes, sont effectivement sur-représentés dans les maladies émergentes humaines et animales (Cleaveland *et al.*, 2007). Toutefois, le potentiel évolutif des organismes introduits, notamment pour les agents pathogènes, et leur capacité à franchir la barrière d'espèces (chapitres 4 et 28) et à réaliser des sauts d'hôtes, est une autre caractéristique importante à considérer (Altizer *et al.*, 2003 ; Cleaveland *et al.*, 2007 ; Parker et Gilbert, 2004 ; Antia *et al.*, 2003). Ce type d'analyse nécessite au préalable le développement de bases de données associant un inventaire des organismes invasifs et agents pathogènes émergents (chapitre 2), et des données quantifiées sur plusieurs traits potentiellement associés à l'invasion/émergence. Les analyses portant sur les organismes invasifs concernent principalement les plantes et les oiseaux, avec des jeux de données à l'échelle régionale (Shea et Chesson, 2002). Des bases de données relativement exhaustives ont été constituées pour les agents pathogènes humains et animaux (Cleaveland *et al.*, 2007). En revanche, les champignons parasites de plantes sont peu représentés (Desprez-Loustau *et al.*, 2007). Le projet DAISIE¹ a

1. <http://www.europe-aliens.org/>, consulté le 29/06/2010.

pour objectif de créer un inventaire documenté pour l'ensemble des pays européens des organismes invasifs de différents groupes taxonomiques, y compris les champignons parasites de plantes et d'animaux.

Émergences et invasions se caractérisent par un processus de colonisation, par lequel une population (voire une métapopulation) est capable de s'établir à partir d'un faible nombre initial d'individus de l'agent pathogène émergent ou de l'espèce invasive. La notion de pression de propagule est fondamentale en écologie des invasions (Lockwood *et al.*, 2005), et trouve sa traduction immédiate en épidémiologie avec la pression d'*inoculum*. Plusieurs études récentes et convergentes en écologie des invasions et en épidémiologie ont appliqué les concepts théoriques de biologie des populations et la modélisation pour dériver des seuils d'invasion ou des probabilités d'établissement (Drake et Lodge, 2006 ; Gubbins *et al.*, 2000).

La notion d'« invasibilité », ou de sensibilité aux invasions, des communautés naturelles est un autre concept majeur d'écologie des invasions (Lonsdale, 1999). En particulier, l'idée que les communautés les plus riches sont les plus résistantes aux invasions a été émise dès les fondements de l'écologie des invasions (Elton, 1958) et continue à inspirer de nombreuses études. Il semble en fait que la relation entre diversité et invasibilité soit complexe et repose sur des mécanismes différents selon l'échelle spatiale (Kennedy *et al.*, 2002). Dans une étude comparant un grand nombre de sites à l'échelle mondiale, le nombre d'espèces exotiques apparaît positivement corrélé au nombre d'espèces indigènes, traduisant probablement la même réponse des deux groupes d'espèces à la richesse des habitats (Lonsdale, 1999). À l'inverse, une étude expérimentale avec introduction artificielle de graines dans des prairies naturelles montre que le succès d'établissement des nouvelles espèces est négativement corrélé à la richesse initiale des communautés (Tilman, 1997). D'autres expérimentations avec manipulation artificielle de la richesse spécifique locale d'espèces végétales concluent également à une augmentation du risque d'invasion avec la diminution de la diversité de la communauté (Knops *et al.*, 1999). La relation diversité-résistance aux maladies a été postulée par Elton en même temps que la relation diversité-résistance aux invasions. Une relation positive entre richesse spécifique des communautés et résistance aux maladies est effectivement généralement observée, en particulier pour les communautés végétales, et expliquerait la très forte sensibilité aux maladies des agro-écosystèmes (Pautasso *et al.*, 2005). De plus, la diversité génétique des populations des communautés envahies ou soumises à une maladie émergente pourrait, non seulement tamponner l'effet des introductions à court terme, mais également favoriser l'adaptation de ces populations à leur nouvel environnement biotique (Altizer *et al.*, 2003). La ré-introduction de diversité, spécifique ou génétique, dans les systèmes cultivés semble une voie prometteuse pour limiter l'impact des maladies dans des systèmes de gestion durable (Zhu *et al.*, 2000).

Les concepts associés de pouvoir invasif et d'invasibilité offrent souvent une interprétation limitée du succès des invasions. Ce sont en fait les conditions de succès de l'interaction entre l'espèce nouvelle et l'écosystème envahi qui sont fondamentales (Facon *et al.*, 2006). La notion d'interaction nouvelle ou de « nouvelle rencontre » est particulièrement pertinente en épidémiologie (Parker et Gilbert, 2004 ; Robinson, 1996). Les relations hôtes-parasites, qualifiées d'interactions durables

parmi l'ensemble des interactions biotiques (Combes, 2001) se caractérisent en effet par des processus de coévolution. Les maladies émergentes résultant de l'introduction d'agents pathogènes allopatriques s'expliqueraient ainsi par la forte sensibilité de populations naïves (non préalablement exposées à ces agents), n'ayant pas eu l'opportunité d'évoluer pour la résistance à ces organismes (Parker et Gilbert, 2004). Le même type de mécanisme (« nouvelles armes ») résultant de ruptures de trajectoires coévolutives a été plus récemment proposé pour les interactions entre plantes indigènes et invasives (Callaway et Ridenour, 2004). L'importance des phénomènes de coévolution explique l'intérêt des approches phylogéographiques pour tracer l'origine des agents infectieux ou invasifs, dont le développement s'est accéléré avec la mise à disposition de nouveaux outils moléculaires et méthodes d'analyse en génétique des populations (Miller *et al.*, 2005). Le fait de pouvoir trancher entre l'hypothèse d'un nouvel agent pathogène (émergence liée à une invasion) et l'hypothèse de changements environnementaux favorisant le caractère épidémique d'un pathogène endémique, peut avoir des conséquences importantes en termes de stratégie de gestion. L'épidémie de chytridiose décimant de nombreuses populations de batraciens dans différentes régions du monde en est une bonne illustration (Rachowicz *et al.*, 2005). Plus généralement, la prise en compte des facteurs (co)évolutifs, de leur structuration géographique et de l'interaction entre activités humaines et potentiel évolutif des espèces pathogènes émergentes ou invasives (*via* des changements affectant la dispersion/transmission, la taille des populations, etc.), apparaît essentielle (Altizer *et al.*, 2003).

Perspectives

Invasions biologiques et maladies émergentes sont deux phénomènes altérant gravement le fonctionnement des écosystèmes et la santé humaine, dont l'accélération récente est liée au changement global. Les questions posées par ces problèmes imposent une approche holistique, intégrant des dimensions biologiques, physiques (climatiques) et sociales. En particulier, l'épidémiologie, que certains qualifient d'écologie de la santé, est une discipline carrefour qui a beaucoup à gagner des échanges avec les autres disciplines de l'écologie au sens large (biologie évolutive, écologie des communautés...).

Références bibliographiques

A

- Agrios G.N., 2005. *Plant Pathology, Fifth Edition*. Amsterdam, Elsevier Academic Press.
- Altizer S., Harvell D., Friedle E., 2003. Rapid evolutionary dynamics and disease threats to biodiversity. *Trends in Ecology and Evolution*, 18 : 589-596.
- Anderson P.K., Cunningham A.A., Patel N.G., Morales F.J., Epstein P.R., Daszak P., 2004. Emerging infectious diseases of plants: pathogen pollution, climate change and agro-technology drivers. *Trends in Ecology and Evolution*, 19 : 535-544.
- Anderson W.A., 2000. The future relationship between the media, the food industry and the consumer. *British Medical Bulletin*, 56 : 254-268.
- Antia R., Regoes R.R., Koella J.C., Bergstrom C.T., 2003. The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature*, 426 : 658-661.
- Arnaud G., Arnaud M., 1931. *Traité de pathologie végétale. Tome 1*. Paris, Paul Lechevalier & Fils.
- Artois M., Bunn C., Caron A., Leighton F., Vallat B., 2006. La faune sauvage et les maladies émergentes. *Scientific and Technical Review of the OIE*, 25 : 897-912.

B

- Barnouin J., 2009. Perspectives pour les maladies animales. *Biofutur*, 297 : 40-44.

- Barnouin J., Verdura Barrios T., Chasagne M., Pérez Cristiá R., Arnaud J., Fleites Mestre P., Montoya M.E., Favier A., 2001. Nutritional and food protection against epidemic emerging neuropathy. Epidemiological findings in the unique disease-free urban area of Cuba. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 71 : 274-285.
- Barnouin J., Vourc'h G., 2004. Détection et analyse épidémiologique de la pathologie animale émergente à des fins de contrôle : comment relever le défi ? *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 157 : 59-65.
- Barnouin J., Vourc'h G., 2004. Les maladies émergentes : un défi pour le développement durable des productions animales ? *Inra Productions Animales*, 17 : 355-364.
- Bayles R.A., Flath K., Hovmøller M.S., De Vallaville-Pope C., 2000. Breakdown of the Yr17 resistance to yellow rust of wheat in northern Europe. *Agronomie*, 20 : 805-811.
- Bell D.M., Weifuse I.B., Hernandez-Vila M., Del Rio C., Bustamente X., Rodier G., 2009. Pandemic influenza as 21st century urban public health crisis. *Emerging Infectious Diseases*, 15 : 1963-1969.
- Bengis R.G., Kock R.A., Fischer J., 2002. Infectious animal diseases: the wildlife/livestock interface. *Scientific and Technical Review of the OIE*, 21 : 53-65.
- Bergot M., Cloppet E., Perarnaud V., Déqué M., Marçais B., Desprez-Loustau M.L., 2004. Simulation of potential range expansion of oak disease caused by *Phytophthora*

cinnamomi under climate change. *Global Change Biology*, 10 : 1-14.

Blaringhem L., 1914. Introduction. In Eriksson J., *Les maladies cryptogamiques des plantes agricoles et leur traitement* (traduction du suédois, Hagman S., 1913). Paris, Librairie agricole de la Maison rustique.

Bradley C.A., Altizer S., 2007. Urbanization and the ecology of wildlife diseases. *Trends in Ecology and Evolution*, 22 : 95-102.

Breitbart M., Felts B., Kelley S., Mahaffy J.M., Nulton J., Salamon P., Rohwer F., 2004. Diversity and population structure of a near-shore marine-sediment viral community. *Proceedings of the Royal Society of London. Biological Sciences*, 271 : 565-574.

Butler D., 2006. Pandemic "dry run" is cause of concern. *Nature News*, 441 : 554-555.

C

Callaway R.M., Ridenour W.M., 2004. Novel weapons: invasive success and the evolution of increased competitive ability. *Frontiers in Ecology and Environment*, 2 : 436-443.

Che X.Y., Di B., Zhao G.P., Wang Y.D., Qiu L.W., Hao W., Wang M., Qin P.Z., Liu Y.F., Chan K.H., Cheng V.C.C., Yuen K.Y., 2006. A patient with asymptomatic severe acute respiratory syndrome (SARS) and antigenemia from the 2003-2004 community outbreak of SARS in Guangzhou, China. *Clinical Infectious Diseases*, 43 : e1-e5.

Chinese SARS Molecular Epidemiology Consortium, 2004. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science*, 303 : 1666-1669.

Chua K.B., Crameri G., Hyatt A., Meng Y., Tompang M.R., Rosli J., McEachern J., Crameri S., Kumarasamy V., Eaton B.T., Wang L., 2007. A previously unknown reovirus of bat origin is associated with an acute respiratory disease in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 104 : 11424-11429.

Cleaveland S., Haydon D., Taylor L., 2007. Overviews of pathogen emergence: which pathogens emerge, when and why? *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 315 : 85-111.

Cleaveland S., Laurenson M.K., Taylor L.H., 2001. Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philosophical*

Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 356 : 991-999.

Combes C., 2001. *Les associations du vivant – L'art d'être parasite*. Paris, Flammarion.

Conly J.M., Johnston B.L., 2004. Avian influenza, the next pandemic? *Canadian Journal of Infectious Diseases*, 15 : 5.

Cummings A.M., Kavlock R.J., 2004. Gene-environment interactions: a review of effects on reproduction and development. *Critical Reviews in Toxicology*, 34 : 461-85.

D

Daszak P., Berger L., Cunningham A.A., Hyatt A.D., Green D.E., Speare R., 1999. Emerging infectious diseases and amphibian population declines. *Emerging Infectious Diseases*, 5 : 735-748.

Daszak P., Cunningham A.A., Hyatt A.D., 2000. Emerging infectious diseases of wildlife – Threats to biodiversity and human health. *Science*, 287 : 443-449.

Delgado C., Rosegrant M., Steinfeld H., Ehui S., Courbois C., 1999. *Livestock to 2020. The next food revolution. Food, Agriculture and the Environment*, Discussion Paper 28. Washington, International Food Policy Research Institute. Disponible sur : <<http://www.ifpri.org/2020/dp/dp28.pdf>>, consulté le 29/06/2010.

Desprez-Loustau M.L., Robin C., Buée M., Courtecuisse R., Garbaye J., Suffert F., Sache I., Rizzo D., 2007. The fungal dimension of biological invasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 22 : 472-480.

Diamond J., 2002. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*, 418 : 700-707.

Dobson A., Foufopoulos J., 2001. Emerging infectious pathogens of wildlife. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356 : 1001-1012.

Drake J.M., Lodge D.M., 2006. Allee effects, propagule pressure and the probability of establishment: risk analysis for biological invasions. *Biological Invasions*, 8 : 365-375.

Dukes J.S., Mooney H.A., 1999. Does global change increase the success of biological invaders? *Trends in Ecology and Evolution*, 14 : 135-139.

E

Elton C.S., 1958. *The ecology of invasions by animals and plants*. Londres, T. Methuen and Co.

Epstein P.R., 2001. Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes and Infection*, 3 : 747-754.

Eriksson J., 1913. *Les maladies cryptogamiques des plantes agricoles et leur traitement* (traduction du suédois, Hagman S., 1913). Paris, Librairie agricole de la Maison rustique.

F

Facon B., Genton B.J., Shykoff J., Jarne P., Estoup A., David P., 2006. A general eco-evolutionary framework for understanding bioinvasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 21 : 130-135.

FAO, 2007. *Un ennemi du blé s'infiltré au Yémen en provenance d'Afrique de l'Est. Nouveau partenariat pour surveiller et empêcher la propagation d'un dangereux champignon*. FAO Salle de Presse, 12 avril 2007. Disponible sur : <<http://www.fao.org/newsroom/fr/news/2007/1000537/index.html>>, consulté le 29/06/2010.

FAO, 2008. *Ennemi du blé détecté en Iran. Un dangereux champignon se propage d'Afrique de l'Est au Moyen-Orient*. FAO Salle de Presse, 5 mars 2008. Disponible sur : <<http://www.fao.org/newsroom/fr/news/2008/1000805/index.html>>, consulté le 29/06/2010.

Ferguson N.M., Cummings D.A.T., Cauchemez S., Fraser C., Riley S., Meeyal A., Iamsiritharwn S., Burke D.S., 2005. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 437 : 209-214.

Foxwell J., 2001. Current trends in agroterrorism (antilivestock, anticrop and antisoil bioagricultural terrorism) and their potential impact on food security. *Studies in Conflict and Terrorism*, 24 : 107-129.

G

Georgé J.P., Gleizes M.-P., Glize P., 2003. Conception de systèmes adaptatifs à fonctionnalité émergente : la théorie AMAS. *Revue d'Intelligence artificielle*, 17 : 591-626.

Ghittino C., Latini M., Agnetti F., Panzieri C., Lauro L., Ciappelloni R., Petracca G., 2003. Emerging pathologies in aquaculture: Effects on production and food safety. *Veterinary Research Communications*, 27 : 471-479.

Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L., Luo S.W., Li P.H., Zhang L.J., Guan Y.J., Butt K.M., Wong K.L., Chan K.W., Lim W., Shortridge K.F., Yuen K.Y., Peiris J.S., Poon L.L., 2003. Isolation and characterization of viruses related

to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*, 302 : 276-278.

Gubbins S., Gilligan C.A., Kleczkowski A., 2000. Population dynamics of plant-parasite interactions: thresholds for invasion. *Theoretical Population Biology*, 57 : 219-233.

Guernier V., Hochberg M.E., Guegan J.F., 2004. Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLOS Biology*, 2 : 740-746.

Guillaumin J.J., Pierson J., 1976. Le tournesol, une culture en extension et ses maladies cryptogamiques. *Phytoma – Défense des Cultures*, 278 : 5-11.

H

Halsberger A.G., 2006. Need for an « Integrated Safety Assessment » of GMOs, linking food safety and environmental considerations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 : 3173-3180.

Harmon C.L., Harmon P.F., Mueller T.A., Marois J.J., Hartman G.L., 2006. First report of *Phakopsora pachyrhizi* telia on kudzu in the United States. *Plant Disease*, 90 : 380.

Harvell C.D., Kim K., Burkholder J.M., Colwell R.R., Epstein P.R., Grimes D.J., Hofmann E.E., Lipp E.K., Osterhaus A.D.M.E., Overstreet R.M., Porter J.W., Smith G.W., Vasta G.R., 1999. Emerging marine diseases – Climate links and anthropogenic factors. *Science*, 285 : 1505-1510.

Harvell C.D., Mitchell C.E., Ward J.R., Altizer S., Dobson A.P., Ostfeld R.S., Samuel M.D., 2002. Climate warming and disease risks for terrestrial and marine biota. *Science*, 296 : 2158-2162.

Harvell D., Aronson R., Baron N., Connell J., Dobson A., Ellner S., Gerber L., Kim K., Kuris A., McCallum H., Lafferty K., McKay B., Porter J., Pascual M., Smith G., Sutherland K., Ward J., 2004. The rising tide of ocean diseases: unsolved problems and research priorities. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 2 : 375-382.

Hendrikx P., 2003. Adaptation des réseaux de surveillance épidémiologique aux conditions de l'émergence. *Épidémiologie et Santé animale*, 44 : 51-59.

J

Jones D.R., Baker R.H.A., 2007. Introductions of non-native plant pathogens into Great Britain, 1970-2004. *Plant Pathology*, 56 : 891-910.

Jones J.B., Jackson L.E., Balogh B., Obradovic A., Iriarte F.B., Momol M.T., 2007. Bacteriophages for plant disease control. *Annual Review of Phytopathology*, 45 : 245-262.

Jones K.A., Patel N.G., Levy M.A., Storeygard A., Balk D., Gittleman J.L., Daszak P., 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451 : 990-994.

K

Kennedy T.A., Naeem S., Howe K.M., Knops J.M.H., Tilman D., Reich P., 2002. Biodiversity as a barrier to ecological invasion. *Nature*, 417 : 636-638.

Kiyosawa S., 1989. Breakdown of blast resistance in rice in relation to general strategies of resistance gene deployment to prolong effectiveness of disease resistance in plants. In Leonard K.J., Mundt C.C. (dir.), *Plant Disease Epidemiology, Vol. 1: Genetics, Resistance and Management*. New York, Macmillan Publishing Company, 251-283.

Knops J.M.H., Tilman D., Haddad N.M., Naeem S., Mitchell C.E., Haarstad J., Ritchie M.E., Howe K.M., Reich P.B., Siemann E., Groth J., 1999. Effects of plant species richness on invasion dynamics, disease outbreaks, insect abundances and diversity. *Ecology Letters*, 2 : 286-293.

Kolar C.S., Lodge D.M., 2001. Progress in invasion biology: predicting invaders. *Trends in Ecology and Evolution*, 16 : 199-205.

Kovats R.S., Campbell-Lendrum D.H., McMichael A.J., Woodward A., Cox J.S.H., 2001. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356 : 1057-1068.

Krzyszyniak K., Tryphonas H., Fournier M., 1995. Approaches to the evaluation of chemical-induced immunotoxicity. *Environmental Health Perspectives*, 103 : 17-22.

L

Large E.C., 1940. *The Advance of Fungi*. Londres, Jonathan Cape Ltd. (réimpression, St. Paul (États-Unis), APS Press, 2003).

Latxague E., Sache I., Pinon J., Andrivon D., Barbier M., Suffert F., 2007. A methodology for assessing the risk posed by the deliberate and harmful use of plant pathogens in Europe. *EPPO Bulletin*, 37 : 427-435.

Lederberg J., 1998. Emerging infections: an evolutionary perspective. *Emerging Infectious Diseases*, 4 : 366-371.

Leung P.S.C., Quan C., Park O., Van De Water J., Kurth M.J., Nantz M.H., Ansari A.A., Coppel R.L., Lam K.S., Gershwin M.E., 2003. Immunization with a xenobiotic 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces antimitochondrial antibodies. *Journal of Immunology*, 170 : 5326-5332.

Levine J.M., D'Antonio C.M., 2003. Forecasting biological invasions with increasing international trade. *Conservation Biology*, 17 : 322-326.

Lewes G.H., 1879. *Problems of life and mind: the foundations of a creed*. Londres (Royaume-Uni)/Whitefish (États-Unis), Trübner/Kessinger Publishing's Rare Reprints, 2004, 198 p.

Lherminier P., Solignac M., 2005. *De l'espèce*. Paris, Syllepse.

Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., Wang H., Crameri G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S., Wang L.F., 2005. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 310 : 676-679.

Lloret F., Médail F., Brundu G., Camarda I., Moragues E., Rita J., Lambdon P., Hulme P.E., 2005. Species attributes and invasion success by alien plants on Mediterranean islands. *Journal of Ecology*, 93 : 512-520.

Lockwood J.L., Cassey P., Bloschburn T., 2005. The role of propagule pressure in explaining species invasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 20 : 23-28.

Longini I.M. Jr., Nizam A., Xu S., Ungchusak K., Hanshaworakul W., Cummings D.A., Halloran M.E., 2005. Containing pandemic influenza at the source. *Science*, 309 : 1083-1087.

Lonsdale W.M., 1999. Global patterns of plant invasions and the concept of invasibility. *Ecology*, 80 : 1522-1538.

M

Marvier M., Kareiva P., Neubert M.G., 2004. Habitat destruction, fragmentation and disturbance promote invasion by habitat generalists in a multispecies metapopulation. *Risk Analysis*, 24 : 869-878.

Maurer F.D., 1962. Equine piroplasmiasis – Another emerging disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 141 : 699-702.

McMichael A.J., Woodruff R.E., Hales S., 2006. Climate change and human health: present and future risks. *The Lancet*, 367 : 859-869.

Miller N., Estoup A., Toepfer S., Bourguet D., Lapchin L., Derridj S., Kim K.S., Reynaud P., Furlan L., Guillemaud T., 2005. Multiple transatlantic introductions of the western corn rootworm. *Science*, 310 : 992.

Mintiens K., Meroc E., Mellor P.S., Staubach C., Gerbier G., Elbers A.R.W., Hendrickx G., De Clercq K., 2008. Possible routes of introduction of bluetongue virus serotype 8 into the epicentre of the 2006 epidemic in North-Western Europe. *Preventive Veterinary Medicine*, 87 : 131-144.

Moleón M., Almaraz P., Sánchez-Zapata J.A., 2008. An emerging infectious disease triggering large-scale hyperpredation. *PLoS ONE*, 3(6) : e2307.

Morens D.M., Folkers G.K., Fauci A.S., 2004. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, 430 : 242-249.

Morse S.S., 1989. Emerging viruses. *American Society for Microbiology News*, 55 : 358-360.

Morse S.S., 1995. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1 : 7-15.

Morse S.S., 2004. Factors and determinants of disease emergence. *Scientific and Technical Review of the OIE*, 23 : 443-451.

N

Neumann G., Kawaoka Y., 2006. Host range restriction and pathogenicity in the context of influenza pandemic. *Emerging Infectious Diseases*, 12 : 881-886.

O

O'Brien S.J., Evermann J.F., 1988. Interactive influence of infectious disease and genetic diversity in natural populations. *Trends in Ecology and Evolution*, 3 : 254-259.

Occhipinti-Ambrogi A., Galil B.S., 2004. A uniform terminology on bioinvasions: a chimera or an operative tool? *Marine Pollution Bulletin*, 49 : 688-694.

P

Parker I.M., Gilbert G.S., 2004. The evolutionary ecology of novel plant-pathogen interactions. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics*, 35 : 675-70.

Pascal M., Lorvelec O., Vigne J.D., 2006. *Invasions biologiques et extinctions. 11 000 ans d'histoire des vertébrés en France*. Versailles, Quae, 352 p.

Paul M., Abrial D., Jarrige N., Rican S., Garrido M., Calavas D., Ducrot C., 2007. Bovine spongiform encephalopathy and spatial analysis of the feed industry. *Emerging Infectious Diseases*, 13 : 867-872.

Pautasso M., Holdenrieder O., Stenlid J., 2005. Susceptibility to fungal pathogens of forests differing in tree diversity. In Scherer-Lorenzen M., Körner C., Schulze E.D. (dir.), *Forest diversity and function*. Berlin et Heidelberg, Springer, 263-289.

Peiris J.S.M., Guan Y., Yuen K.Y., 2004. Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine*, 10 : S88-S97.

Pépin M., Boireau P., Boué F., Castric J., Cliquet F., Douzal Y., Jestin A., Moutou F., Zientara S., 2007. Émergence des maladies infectieuses animales et humaines. *Inra Productions Animales*, 20 : 199-206.

Petersen L.R., Roehrig J.T., 2001. West Nile Virus: a reemerging global pathogen. *Emerging Infectious Diseases*, 7 : 611-614.

Prenter J., MacNeil C., Dick J.T.A., Dunn A.M., 2004. Roles of parasites in animal invasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 19 : 385-390.

Purdy L.H., Krupa S.V., Dean J.L., 1985. Introduction of sugarcane rust into the Americas and its spread to Florida. *Plant Disease*, 69 : 689-693.

Q

Qu X.X., Hao P., Song X.J., Jiang S.M., Liu Y.X., Wang P.G., Rao X., Song H.D., Wang S.Y., Zuo Y., Zheng A.H., Luo M., Wang H.L., Deng F., Wang H.Z., Hu Z.H., Ding M.X., Zhao G.P., Deng H., 2005. Identification of two critical amino acid residues of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for its variation in zoonotic tropism transition via a double substitution strategy. *Journal of Biological Chemistry*, 280 : 29588-29595.

R

Rachowicz L.J., Hero J.M., Ross A.A., Taylor J.W., Morgan J.A.T., Vredenburg V.T., Collins J.P., Briggs C.J., 2005. The novel and endemic pathogen hypotheses: Competing explanations for the origin of emerging infectious diseases of wildlife. *Conservation Biology*, 19 : 1441-1448.

Richardson D.M., Pysek P., Rejmanek M., Barbour M.G., Panetta F.D., West C.J., 2000. Naturalization and invasion of alien plants: concepts and definitions. *Diversity and Distributions*, 6 : 93-107.

Robinson R.A., 1996. *Return to Resistance*. Davis, agAccess, 480 p.

Rodhain F., 2003. Émergences de maladies à transmission vectorielle. *Épidémiologie et Santé animale*, 44 : 33-49.

Roelke-Parker M.E., Munson L., Paccker C., Kock R., Cleaveland S., Carpenter M., O'Brien S.J., Pospischil A., Hofmann-Lehmann R., Lutz H., Mwamengele G.L.M., Mgasia M.N., Machange G.A., Summers B.A., Appel M.J.G., 1996. A canine distemper virus epidemic in Serengeti lions (*Panthera leo*). *Nature*, 379 : 441-445.

S

Sakai A.K., Allendorf F.W., Holt J.S., Lodge D.M., Molofsky J., With K.A., Baughman S., Cabin R.J., Cohen J.E., Ellstrand N.C., McCauley D.E., O'Neil P., Parker I.M., Thompson J.N., Weller S.G., 2001. The population biology of invasive species. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 32 : 305-335.

Salman M.D., 2004. Controlling emerging diseases in the 21st century. *Preventive Veterinary Medicine*, 62 : 177-184.

Schneider R.W., Hollier C.A., Whitham H.K., Palm M.E., McKerny J.M., Hernandez J.R., Levy L., DeVries-Patterson R., 2005. First report of soybean rust caused by *Phakopsora pachyrhizi* in the Continental United States. *Plant Disease*, 89 : 774.

Schrader G., Unger J.G., 2003. Plant quarantine as a measure against invasive alien species: the framework of the International Plant Protection Convention and the plant health regulations in the European Union. *Biological Invasions*, 5 : 357-364.

Sève S., Charlionet R., Gascuel P., Gaudin F., Guespin-Michel J., Gayoso J., Ripoll C., 2005. *Émergence, complexité et dialectique*. Paris, Odile Jacob, 297 p.

Shea K., Chesson P., 2002. Community ecology theory as a framework for biological invasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 17 : 170-176.

Shinya K., Ebina M., Yamada S., Ono M., Kasai N., Kawaoka Y., 2006. Avian flu: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature*, 440 : 435-436.

Simberloff D., 2005. The politics of assessing risk for biological invasions: the USA as a case study. *Trends in Ecology and Evolution*, 20 : 216-222.

Smith I.M., Dunez J., Lelliott R.A., Phillips D.H., Archer S.A. (dir.), 1988. *European Handbook of Plant Diseases*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 583 p.

Song H.D., Tu C.C., Zhang G.W., Wang S.Y., Zheng K., Lei L.C., Chen Q.X., Gao Y.W., Zhou H.Q., Xiang H., Zheng H.J., Chern S.W., Cheng F., Pan C.M., Xuan H., Chen S.J., Luo H.M., Zhou D.H., Liu Y.F., He J.F., Qin P.Z., Li L.H., Ren Y.Q., Liang W.J., Yu Y.D., Anderson L., Wang M., Xu R.H., Wu X.W., Zheng H.Y., Chen J.D., Liang G., Gao Y., Liao M., Fang L., Jiang L.Y., Li H., Chen F., Di B., He L.J., Lin J.Y., Tong S., Kong X., Du L., Hao P., Tang H., Bernini A., Yu X.J., Spiga O., Guo Z.M., Pan H.Y., He W.Z., Manuguerra J.C., Fontanet A., Danchin A., Niccolai N., Li Y.X., Wu C.I., Zhao G.P., 2005. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 102 : 2430-2435.

Stevens M., Van Borm S., Boschmans M., Van Den Berg T., 2007. Lethality and molecular characterization of an HPAI H5N1 virus isolated from eagles smuggled from Thailand into Europe. *Avian Diseases*, 51 (Suppl. 1) : 401-407.

Stephens D.S., Moxon E.R., Adams J., Altizer S., Antonovics J., Aral S., Berkelman R., Bond E., Bull J., Cauthen G., Farley M.M., Glasgow A., Glasser J.W., Katner H.P., Kelley S., Mittler J., Nahmias A.J., Nichol S., Perrot V., Pinner R.W., Schrag S., Small P., Thrall P. H., 1998. Emerging and reemerging diseases: a multidisciplinary perspective. *American Journal of the Medical Sciences*, 315 : 64-75.

Sumilo D., Asokliene L., Bormane A., Vasilenko V., Golovljova I., Randolph S.E., 2007. Climate change cannot explain the upsurge of tick-borne encephalitis in the Baltics. *Plos Biology*, 2 : e500. Doi:510.1371/journal.pone.0000500.

T

Tatem A.J., Hay S.I., Rogers D.J., 2006. Global traffic and disease vector dispersal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 103 : 6242-6247.

Taubenberger J.K., Morens D.M., 2006. Influenza revisited. *Emerging Infectious Diseases* [serial on the Internet]. Disponible sur : <<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1442.htm>>, consulté le 29/06/2010.

Taubenberger J.K., Reid A.H., Lourens R.M., Wang R., Jin G., Fanning T.G., 2005. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*, 437 : 889-893.

Taylor L.H., Latham S.M., Woolhouse M.J.E., 2001. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356 : 983-989.

Tilman D., 1997. Community invasibility, recruitment limitation and grassland biodiversity. *Ecology*, 78 : 81-92.

Toma B., Thiry E., 2003. Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? *Épidémiologie et Santé animale*, 44 : 1-11.

U

United Nations, 2004. *World population prospects: The 2004 revision analytical report*. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Disponible sur : <http://www.un.org/esa/population/publications/WPP2004/WPP2004_Volume3.htm>, consulté le 29/06/2010.

V

Van Riel D., Munster V.J., de Wit E., Rimmelzwaan G.F., Fouchier R.A., Osterhaus A.D., Kuiken T., 2006. H5N1 attachment to lower respiratory tract. *Science*, 312 : 399.

Viennot-Bourgin G., 1949. *Les champignons parasites des plantes cultivées*. Paris, Masson.

Vitousek P.M., 1994. Beyond global warming: Ecology and global change ecology. *Ecology*, 84 : 468-478.

Vourc'h G., Bridges V.E., Gibbens J., De Groot B.D., McIntyre L., Poland R., Barnouin J., 2006. Detecting emerging diseases in farm animals through clinical observations. *Emerging Infectious Diseases*, 12 : 204-210.

Vourc'h G., Marmet J., Chassagne M., Bord S., Chapuis J.-L., 2007. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Siberian chipmunks (*Tamias sibiricus*) introduced in suburban forests in France. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 7 : 637-641.

W

Wallis J., Lee D.R., 1999. The prevention of disease transmission. *International Journal of Primatology*, 20 : 803-820.

Wang M., Yan M., Xu H., Liang W., Kan B., Zheng B., Chen H., Zheng H., Xu Y., Zhang E., Wang H., Ye J., Li G., Li M., Cui Z., Liu Y.F., Guo R.T., Liu X.N., Zhan L.H., Zhou D.H., Zhao A., Hai R., Yu D., Guan Y., Xu J., 2005. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerging Infectious Diseases*, 11 : 1860-1865.

Wellings C.R., Mc Intosh R.A., 1990. *Puccinia striiformis* f. sp. *tritici* in Australasia: pathogenic changes during the first 10 years. *Plant Pathology*, 39 : 316-325.

Woolhouse M.E.J., 2002. Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends in Microbiology*, 10 : S3-S7.

Woolhouse M.E.J., Gowtage-Sequeria S., 2005. Host range and emerging and re-emerging pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 11 : 1842-1845.

World Health Organization. Avian Influenza, 2006. Nombre cumulé de cas confirmés de grippe aviaire H5N1 au 29 mai 2006. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_05_29/en/index.html>, consulté le 14/05/2010.

World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), 2004. Archives. Situation updates – SARS. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/severe_acute_respiratory_syndrome/en/index.html>, consulté le 14/05/2010.

Worner S.P., Gevrey M., 2006. Modelling global insect pest species assemblages to determine risk of invasion. *Journal of Applied Ecology*, 75 : 1862-1876.

X

Xu R.H., He J.F., Evans M.R., Peng G.W., Field H.E., Yu D.W., Lee C.K., Luo H.M., Lin W.S., Lin P., Li L.H., Liang W.J., Lin J. Y., Schnur A., 2004. Epidemiological clues to SARS origin in China. *Emerging Infectious Diseases*, 10 : 1030-1037.

Z

Zhang T., Breitbart M., Lee W.H., Run J.-Q., Wei C.L., Soh S.W.L., Hibberd M.L., Liu E.T., Rohwer F., Ruan Y., 2006. RNA

Les maladies émergentes

viral community in human feces: Prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biology*, 4 : 108-118.

Zhu Y., Chen H., Fan J., Wang Y., Li Y., Chen J., Fan J.X., Yang S., Hu L., Leung H., Mew T.W., Teng P.S., Wang Z., Mundt C.C., 2000. Genetic diversity and control disease in rice. *Nature*, 406 : 718-722.

Deuxième partie

Détection et analyse biologiques des émergences

L'épidémiologie est la discipline scientifique qui analyse le mode de fonctionnement des maladies, notamment émergentes, au sein des populations végétales, animales ou humaines. À ce titre, l'épidémiologie vise à une meilleure connaissance des interactions entre les facteurs de pathogénicité, les populations hôtes et leur environnement. Mais l'épidémiologie est aussi une science de l'action, dont l'objectif est la maîtrise des conséquences sanitaires, économiques et sociales délétères des maladies.

La première phase de l'action épidémiologique, en matière d'émergence, est la détection biologique de la maladie et/ou du facteur de pathogénicité, qui doit être la plus précoce et la plus experte possible. Afin d'être opérationnelle, cette détection doit faire appel à des méthodes d'analyse « sans *a priori* » des maladies (détection clinique) et de leurs agents (détection biomoléculaire) basées sur les systèmes d'information (échelle principale d'investigation : population) et la biologie moléculaire (échelle principale d'investigation : cellule/molécule). Cette partie de l'ouvrage ne se veut pas un catalogue exhaustif, qui serait vite obsolète, des méthodes spécifiques de détection et de diagnostic, mais se focalise sur les méthodes de détection « sans *a priori* », replacées dans le contexte de l'émergence.

Les cinq contributions constituant la deuxième partie de l'ouvrage présentent l'actualité des méthodes « sans *a priori* », au travers notamment des recherches menées dans le cadre de la transversalité Inra « ÉpiÉmerge ». Ainsi, des procédures et des outils ont été conçus et testés, dont certains vont être utilisés dans le cadre de la surveillance sanitaire et du diagnostic. Trois contributions présentent des systèmes d'observation et d'information utilisables au sein des troupeaux à diverses échelles et

de façon plus ou moins spécifique (Barnouin *et al.*, chapitre 6, signalement et analyse en temps réel de cas cliniques ; Ducos *et al.*, chapitre 7, observatoire des anomalies génétiques ; Seegers *et al.*, chapitre 8, détection des troubles respiratoires). Godon *et al.* (chapitre 9) font une analyse critique de la gamme des méthodes disponibles pour une détection « sans *a priori* » d'agents pathogènes. L'application de certaines de ces techniques en pathologie et entomologie forestière est décrite par Desprez-Loustau *et al.* (chapitre 9).

En contrepoint aux avancées présentées, il convient de noter qu'une somme de travaux reste encore à accomplir pour être à même de disposer de procédures, d'une part génériques et de l'autre spécifiques, aptes à aboutir au contrôle global des maladies émergentes, quels que soient les déterminants de ces maladies (infectieux, génétiques, nutritionnels, toxiques).

Détection et analyse en temps réel des maladies animales émergentes

Jacques BARNOUIN, Gwenaël VOURC'H,
Jocelyn de GOER, Nelly DORR

» Détection précoce et prévention des émergences

Les principes de lutte contre tout agresseur potentiel sont basés sur la connaissance la plus précoce possible de son identité, de ses motivations, de ses armes et de sa stratégie d'intervention. Disposer en la matière de procédures d'action et d'un service d'information spécifique fait partie des conditions généralement nécessaires à la prise de contre-mesures aptes à déjouer les plans de l'agresseur. Le contrôle des maladies animales émergentes (CDC, 1998) et de leurs potentialités agressives, qui n'apparaît pas devoir échapper à cette règle générale, devrait pouvoir s'appuyer sur des systèmes d'information dédiés au dépistage et à l'analyse des risques émergents.

L'émergence épidémiologique (chapitre 1) est en particulier reliée à des changements (biologiques, environnementaux, politiques, techniques, d'habitudes de vie) agissant sur les équilibres de santé et induisant de nouvelles formes pathologiques ou de nouveaux cas de formes pathologiques connues. La chaîne des déterminants aboutissant à l'émergence (Morse, 2004) est plus ou moins longue et complexe. Dans le cas de l'ESB (encéphalopathie spongiforme bovine), prise en tant qu'exemple emblématique (chapitre 39), le changement de pratique à la base de l'émergence aurait été l'incorporation, dans les rations des bovins, de farines animales issues du recyclage de sous-produits d'abattoir d'origine bovine. Cette pratique, dont l'intérêt potentiel avait été mis en avant dès le milieu du XIX^e siècle, s'est développée, notamment en France, en relation avec : a) l'existence d'un surplus de sous-produits animaux peu chers, découlant de l'augmentation de la production de viande au cours des années 1960 ;

b) l'adéquation de ces sous-produits avec les besoins nutritionnels des élevages bovins intensifs, en termes de proportion d'acides aminés indispensables ; c) la recherche d'une indépendance alimentaire protéique vis-à-vis du soja américain, dont les importations ont été limitées dans les années 1970 (Dériot et Bizet, 2001). La seconde pratique ayant conduit à l'émergence de l'ESB a consisté en l'adoption, par certains industriels britanniques de l'alimentation animale, de procédures de désinfection des matériaux d'équarrissage — à des fins de fabrication des farines animales — ne garantissant pas la destruction de la protéine prion. Ces procédures étaient basées sur de bas niveaux de température et de pression permettant de produire des farines animales à bonne valeur protéique de manière plus simple et à moindre coût. L'étape suivante du processus d'émergence a consisté en la contamination massive des bovins par le prion *via* les farines animales, puis à une phase de latence liée au cheminement du prion vers le cerveau et au délai d'établissement des lésions conduisant aux symptômes (durée moyenne d'incubation de l'ESB : 4-5 ans). La dernière phase de l'émergence a concerné le délai entre les premiers cas réels et les premiers cas dépistés, puis entre les premiers cas dépistés et la reconnaissance de la maladie conduisant *in fine* à l'adoption de procédures de lutte. En Grande-Bretagne, alors que les premiers cas d'ESB ont été décrits par un vétérinaire praticien en 1985, les « cas initiaux vrais » pourraient dater de la fin des années 1970 (Cohen et Valleron, 1999) et l'interdiction des farines animales a été prononcée en 1988. Ainsi, le processus d'émergence de l'ESB s'est déroulé sur environ 25 ans, en dehors de l'existence de processus de veille concernant d'une part, les facteurs ayant rendu possible l'émergence (évolution des pratiques d'élevage et des méthodes de fabrication des aliments du bétail) et de l'autre, le dépistage précoce des émergences cliniques. Au final, on peut considérer que l'ESB aurait dû rester la maladie rare qu'elle semble avoir toujours été jusqu'à la « crise de la vache folle » (Sarradet, 1883).

Les maladies émergentes à longue incubation posent des problèmes majeurs de contrôle, liés à la difficulté de leur détection précoce. Elles sont particulièrement redoutables quand elles peuvent se transmettre, comme dans le cas du Sida, au sein de la population-cible au cours de la phase d'incubation. Aux États-Unis, où les premiers cas de Sida ont été diagnostiqués en 1981, la maladie aurait commencé à sévir au cours des années 1970, la durée d'incubation moyenne étant de 8-10 ans, et pouvant aller jusqu'à 15 ans (Bachetti, 1989). Néanmoins, l'augmentation d'incidence d'infections opportunistes, par exemple respiratoires, peut être un signe associé à l'émergence de maladies entraînant une immunodépression (Sida chez l'homme, infection à FIV chez le chat) (Courchamp *et al.*, 1997). Ainsi, l'observation précoce des atypies cliniques, des pathologies et des syndromes dont l'incidence s'accroît fait-elle partie des défis épidémiologiques à relever, une telle capacité d'observation pouvant aider à transformer une pandémie en simple épidémie, et une épidémie difficile à maîtriser en épidémie maîtrisable.

►► Un système d'information dédié à l'émergence

En vue d'une meilleure gestion des émergences, il apparaît nécessaire de disposer de systèmes d'information ayant une capacité d'action en temps réel (chapitre 16) et dont les caractéristiques soient dédiées à la détection et l'analyse épidémiologique

de l'émergence clinique (Vourc'h et Barnouin, 2004 ; Vourc'h *et al.*, 2006). Dans ce cadre, il convient de s'interroger sur les qualités souhaitables d'un tel système d'information. Celles-ci sont, selon nous, les suivantes :

- permettre la notification, d'une part, de « syndromes atypiques » (tableaux cliniques ne semblant correspondre à aucune maladie répertoriée, ou semblant correspondre à une maladie connue se présentant sous une forme inhabituelle/inattendue en référence aux espèces/types de sujets atteints, à la gravité, à la zone d'apparition/de développement ou à la non-réponse à un traitement habituellement efficace), et d'autre part, de maladies connues considérées comme potentiellement émergentes ;
- avoir des capacités d'échange instantané d'informations, pour être à même de faire connaître à l'ensemble des observateurs impliqués dans le système d'information, les observations de chacun, dans le but de favoriser le croisement des expériences et de contribuer à créer une expertise collective autour de l'émergence ;
- être à visée générique, c'est-à-dire être notamment utilisable en référence à toutes les espèces, toutes les maladies, tous les pays et toutes les langues ;
- être réalisé à partir d'un dialogue actif avec les utilisateurs du système ;
- comporter des fonctionnalités d'analyse en temps réel (statistiques descriptives : incidence et évolution spatio-temporelle, cartographie dynamique, questionnaires épidémiologiques à la demande, catégorisation automatique des syndromes atypiques par analyse contextuelle) ;
- favoriser la notification des cas par l'utilisation possible d'une variété d'outils de communication (ordinateur, téléphone) au choix de l'utilisateur, ainsi que par l'ouverture possible du système à diverses catégories d'observateurs (vétérinaires, éleveurs, techniciens de la santé) ;
- faciliter l'utilisation du système *via* l'adoption de technologies informatiques permettant de le diffuser avec le moins de contraintes possibles (adaptation à tous les systèmes d'exploitation, technologies « *open source* ») ;
- pouvoir s'appuyer, en contrepoint aux notifications cliniques, sur la mise en œuvre d'analyses biologiques permettant d'évaluer la pertinence des observations et d'alimenter des banques d'échantillons ;
- être connecté à un réseau d'experts, vers lequel des alertes automatiques peuvent être lancées quand une maladie potentiellement émergente et/ou mal cernée, semble en phase de début d'extension.

C'est en s'appuyant sur ces caractéristiques qu'a été conçu le système d'information « émergences ».

►► « émergences » : un regroupement de technologies

En tant que système d'information interactif¹ (Barnouin *et al.*, 2003), « émergences » est un projet informatique structuré autour de technologies Java (JSP, Java Servlets) implémentées sous un environnement WebSphere Studio Application Developer® (IBM) et mises en œuvre *via* un serveur Apache Tomcat (Barnouin *et al.*, 2003). Outre cette base, des applications de téléphonie cellulaire ont été mises au point *via* WML (version WAP) et J2ME sous environnement Éclipse (version Java). Une

1. Voir <http://www.inra.fr/maladies-emergentes>, consulté le 30/06/2010.

application sous Windows permet, par ailleurs, de notifier les événements cliniques sur un ordinateur portable et de transférer les notifications vers la base de données centrale. Des outils d'analyse cartographique ont en outre été créés *via* Java et Flash, à partir de la suite ArcView® (coordonnées vectorielles) et de données Insee (découpage géographique).

La partie base de données d'« émergences » fonctionne à partir d'Oracle version 8 (base centrale), d'HyperSonic SQL (base locale : transmission de données *via* internet à partir d'un PC portable) et d'Access® 2000 (résultats d'analyse). L'évolution de ces technologies, dans l'optique de la mise au point d'une application de seconde génération, doit aller dans le sens d'une intégration optimisée des parties du système et de l'utilisation d'outils « *open source* ». Outre l'UR d'Épidémiologie animale de l'Inra, les sociétés informatiques Link'Age (Clermont-Ferrand) et Prylos (Paris), ainsi que l'Isima (Institut supérieur d'informatique et de modélisation, Clermont-Ferrand), ont participé à la mise au point d'« émergences ». Cette mise au point a par ailleurs intéressé la division des nouvelles maladies du Defra (ministère de l'Agriculture du Royaume-Uni) et le *Center for Emerging Issues* de Fort Collins (Vourc'h et Barnouin, 2004), avec lesquels se sont noués des échanges scientifiques autour de la question de l'émergence. Quant à l'application d'« émergences » à un niveau national, elle a été mise en chantier en 2008 *via* l'initiation d'un « émergences 2 » autour de collaborations européennes. Ce système de seconde génération qui permet la « clustérisation » automatisée des cas suspects ainsi que l'expertise et l'analyse informationnelle en temps réel des *clusters* susceptibles de signer une émergence, a été mis en place en 2010 en Belgique *via* l'Inra et le Cerva (Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques), l'adoption du système par d'autres pays européens étant à l'ordre du jour à partir de 2011. Par ailleurs, l'adaptation du système à l'épidémiologie végétale et humaine pourrait être envisagée.

En pratique, « émergences » se présente sous la forme d'un site internet, dont la page d'accueil (fig. 6.1) comporte une partie publique et une partie réservée aux membres du réseau (notification de cas, questionnaires, statistiques descriptives, cartes, téléchargements d'informations et d'applications logicielles). Une autre page d'accueil, non apparente, est dédiée à l'administration du système. La définition, large, adoptée dans « émergences » pour préciser la notion de syndrome atypique, est destinée à favoriser l'expression des notificateurs testeurs. Ceux-ci, un échantillon de vétérinaires praticiens appartenant à des cabinets vétérinaires de l'Allier (zone d'élevage allaitant) et des Côtes-d'Armor (zone d'élevage laitier), ont été partenaires d'« émergences » *via* le programme Épidem (2005-07). Dans ce programme, la notification des cas de syndromes atypiques et de maladies modèles (ehrlichiose-anaplasmose à *Anaplasma phagocytophilum*, maladie de Lyme à *Borrelia burgdorferi*, babésiose à *Babesia divergens* et tumeurs) a été réalisée chez les bovins, en tant qu'espèce bénéficiant d'un bon suivi vétérinaire. Quant aux maladies suivies, elles ont été choisies en référence à des considérations de santé publique et à leurs potentialités d'émergence.

Une procédure de rappel automatique, élaborée à partir de l'idée d'un vétérinaire testeur, permet aux administrateurs d'« émergences » de savoir si une absence de notification — au cours d'un certain mois — est due à un oubli ou au fait que le notificateur n'a réellement observé aucun cas au cours du mois. La mise au point des

formulaire de notification des cas cliniques a d'ailleurs bénéficié, dès l'origine, de la collaboration des GTV (Groupements techniques vétérinaires). Ces formulaires comportent une partie fixe (champs fermés) et une partie libre (champs ouverts) (fig. 6.2) et sont conçus pour permettre une notification rapide (15 minutes) et précise des cas. Les formulaires développés sur téléphone cellulaire (fig. 6.3), qui concernent un nombre restreint de champs, correspondent à une pré-notification, à transférer en temps réel ou en différé dans la base Oracle, puis à compléter ultérieurement *via* internet. Par ailleurs, des tableaux statistiques permettent à chaque cabinet de gérer ses propres notifications et de visualiser l'ensemble des cas qu'il a notifiés *via* ses membres. Une application de cartographie dynamique permet, en outre, d'évaluer la distance spatio-temporelle entre les cas (fig. 6.4). En effet, l'évaluation de la distance kilométrique entre cas successifs, ainsi que la connaissance du délai de temps ayant séparé les cas successifs, peuvent aider à bâtir une hypothèse de travail sur l'indépendance ou la liaison apparente existant entre un ensemble de cas.

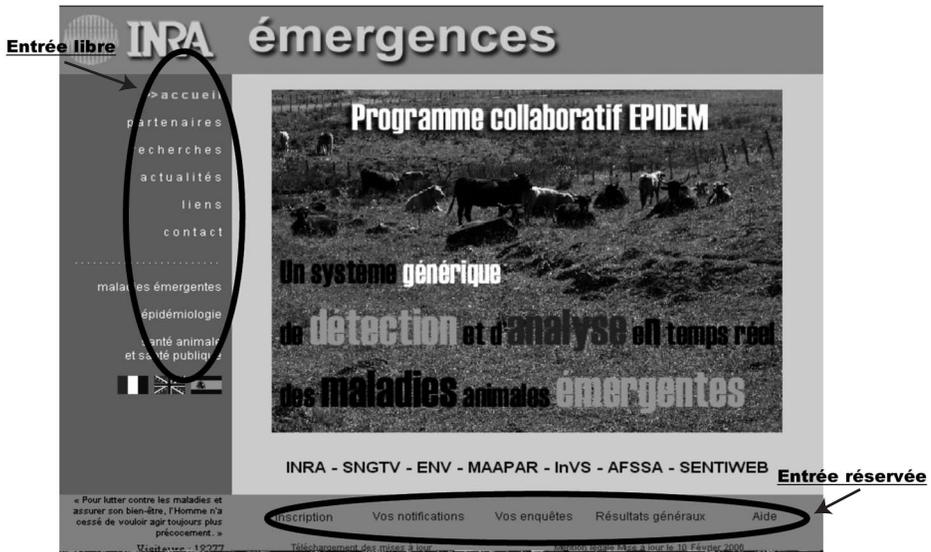


Figure 6.1. Écran d'accueil de la version française du système d'information « émergences », avec entrées vers les parties à « accès libre » et à « accès réservé » (Barnouin *et al.*, 2003).

En fonction du type de pathologie, une procédure comportant des prélèvements biologiques (sang, organes), une mise en banque d'échantillons et la réalisation d'autopsies est appliquée par les praticiens notificateurs. Les analyses correspondantes sont effectuées par des laboratoires départementaux d'analyses (LDA), ainsi que des laboratoires spécialisés des Écoles nationales vétérinaires (UMR « Biologie moléculaire et immunologie parasitaires et fongiques », Maisons-Alfort ; laboratoires d'histopathologie animale, d'immunopathologie et de parasitologie, Nantes).

NOTIFICATION D'UN SYNDROME ATYPIQUE

Notification n° 3555

Le cas est-il : observé par vous ?
 observé par un autre vétérinaire (y compris de votre cabinet) ?
 rapporté par un éleveur ?

Espèce concernée : Bovine

Date d'apparition des premiers symptômes Jour : 30 Mois : Août Année : 2006

Effectif total des animaux de l'espèce dans l'élevage * : 0

Orientation de l'élevage * : Choisir SVP

Syndrome déjà mentionné par vous comme atypique : Ne sais pas

* Elevage = lieu d'entretien d'un ou plusieurs animaux à des fins économiques ou de plaisir

Localisation de l'élevage

Pays : FRANCE
 Localisation : AIN
 Ville : AMAREINS
 Code de l'élevage :

Code de l'élevage = Les quatre premières lettres du nom du responsable de l'élevage, suivies des quatre premières lettres de son prénom (NB: "code de l'élevage" correspond à "Numéro/nom" sur l'application PC).

Tableau clinique
Éléments ayant conduit à la notification

Observation d'un signe clinique très particulier ou bizarre :
 Tableau clinique non attribué à une maladie répertoriée :
 Expression atypique d'une maladie répertoriée :
 - Nom de la maladie :
 - Maladie non connue ou rare dans la région :
 - Maladie non connue ou rare dans l'espèce :
 - Gravité exceptionnelle de la maladie :
 - Aucune réponse à un traitement normalement très efficace :
 Autre atypicité :

Figure 6.2. Extrait de l'écran du système d'information « émergences » dédié à la notification des syndromes atypiques (version française) (Barnouin *et al.*, 2003).

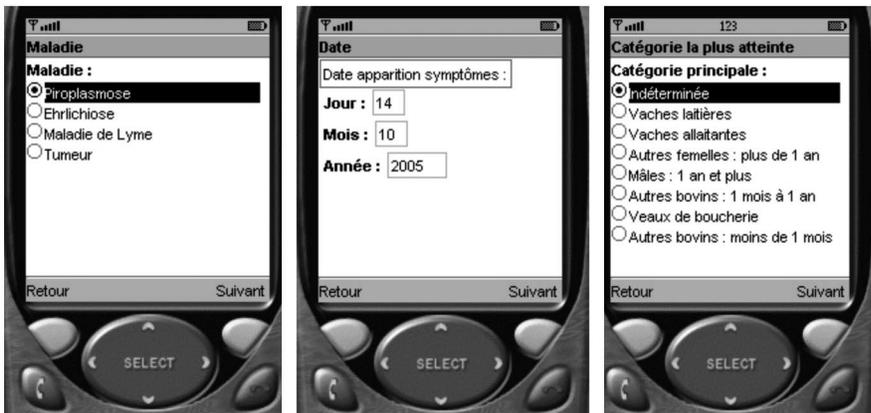


Figure 6.3. Notification de cas de maladies surveillées *via* le téléphone cellulaire dans le système d'information « émergences » : écrans de saisie de cas de maladies surveillées, avec la date de notification et la catégorie animale la plus atteinte par la maladie (Barnouin *et al.*, 2003).

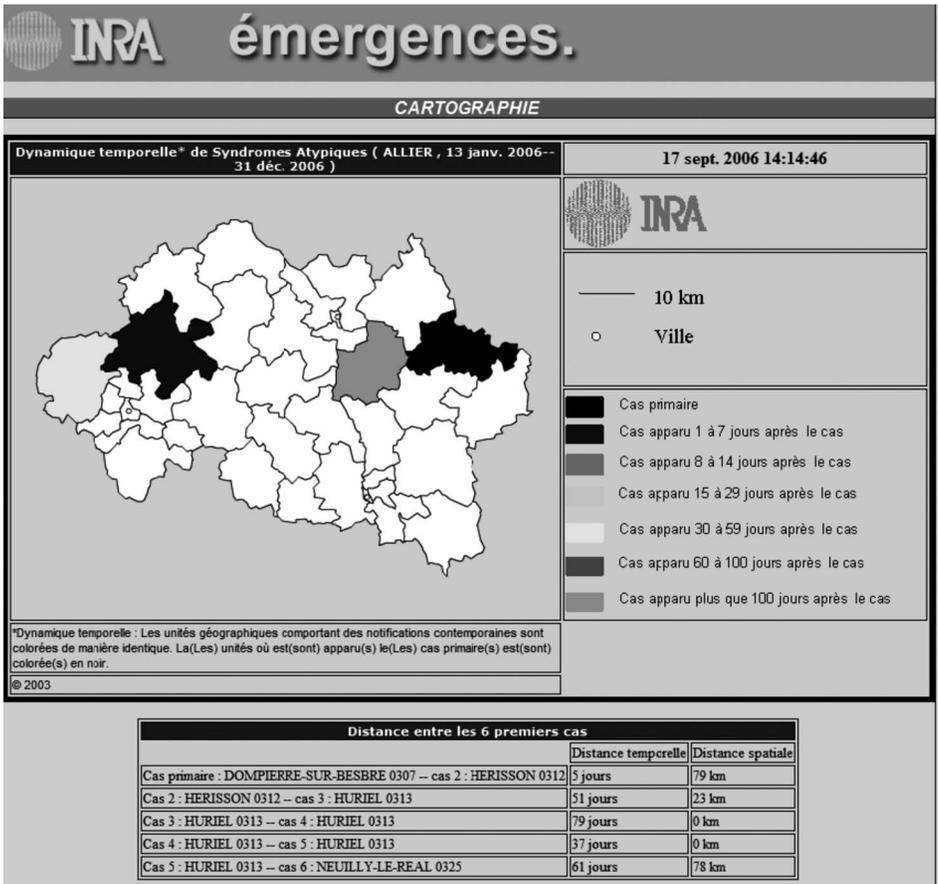


Figure 6.4. Écran de visualisation de la dynamique spatio-temporelle des cas de syndrome atypique dans le système « émergences » (version française). La distance en jours et en kilomètres entre les premiers cas permet d'apprécier leurs éventuels liens épidémiologiques (Barnouin *et al.*, 2003).

» Évaluation du système « émergences »

Le fonctionnement expérimental d'« émergences », qui a concerné 25 cabinets vétérinaires au travers d'exploitations bovines, a abouti aux enseignements suivants :

- le système apparaît globalement opérationnel ;
 - la notion de syndrome atypique trouve un écho chez les vétérinaires praticiens.
- Les cas de syndrome atypique ont en effet concerné 46 élevages (majoritairement allaitants et situés dans le département de l'Allier). Sur ces notifications, 38 ont correspondu à des maladies ou des syndromes connus, en majorité parasitaires ou potentiellement liés au parasitisme (17 notifications d'anaplasmose à *Anaplasma marginale* ou d'infestation mixte à *Anaplasma marginale* et à *Babesia divergens*, motif de notification : maladie rare dans la région et/ou gravité exceptionnelle) ;

8 notifications de syndrome allergique ou photosensibilisation (motif de notification : tableau clinique particulier) ; 5 notifications concernant des cas d'oesophagostomose larvaire (*Oesophagostomum* spp.) (motif de notification : maladie rare dans la région). Par ailleurs, les notifications ont concerné : 5 cas d'eczéma facial (maladie rare dans l'espèce) ; 6 cas de kérato-conjonctivite à *Neisseria ovis* (maladie rare dans l'espèce et/ou gravité exceptionnelle de la maladie) ; 2 cas d'infections par le virus respiratoire syncytial (gravité exceptionnelle de la maladie) ; et enfin, le premier cas de fièvre catarrhale ovine (*Blue Tongue*) observé dans l'Allier sur une vache allaitante (date de l'observation : 20 septembre 2007) (fig. 6.5) et qui correspond à la récente émergence de la maladie en France (chapitre 24). Aucun des 8 syndromes atypiques notifiés, dont le tableau clinique n'a pas semblé relié à une maladie connue, n'a été décrit « à l'identique » dans au moins deux élevages. Aussi, aucun *screening* n'a été réalisé pour tenter d'appréhender les facteurs de pathogénicité en cause (selon le protocole d'Épidem, l'étude approfondie d'une atypie clinique n'était entreprise que si elle avait concerné au moins deux élevages indépendants). Un des syndromes atypiques a correspondu à des signes nerveux et à la mort de l'animal ; un second, à des signes nerveux et oculaires ; un troisième, à une cataracte congénitale ; un autre syndrome s'est traduit par une boiterie bilatérale associée à une bronchopneumonie ; une autre atypicité a concerné une atteinte générale, des dépilations sur le chanfrein et les extrémités, et s'est soldée par la mort de l'animal ; une autre s'est manifestée par une hyperthermie 8 jours après la naissance, une raideur et une atteinte urinaire ; un autre syndrome atypique a correspondu à un problème circulatoire avec hémorragies à la mise-bas ; enfin, une dernière pathologie, considérée comme cliniquement atypique, a été marquée par une forte anémie sans fièvre et par des pétéchies aux niveaux buccal et oculaire ;

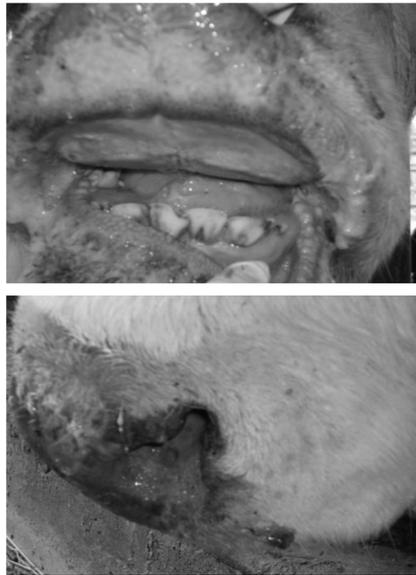


Figure 6.5. Photos du cas émergent de fièvre catarrhale (*Blue Tongue*) notifié le 20 septembre 2007 sur le système « émergences » et ayant concerné une vache allaitante d'un élevage du département de l'Allier (clichés représentant les érosions buccales et le catarrhe nasal) (photos docteur Jérôme Chantreau, GTV 03).

– pour ce qui concerne les maladies connues, sur les 32 suspicions d'ehrlichiose, 10 ont correspondu à une PCR positive. Par ailleurs, sur les 17 notifications de tumeurs, 4 ont été reliées à une dermatite éosinophilique profonde et 1 à une nécrose aiguë de la caillette, et non à une tumeur. Les tumeurs vraies ont concerné, quant à elles, mélanomes, sarcomes et métastases séreuses d'adénocarcinome. Par ailleurs, 8 cas de suspicion de maladie de Lyme ont été notifiés, cas qui ont tous donné lieu à des recherches sérologiques négatives (immuno-fluorescence indirecte : anti-IgG et anti-IgM) ;

– les notifications ne concernent pas la masse des praticiens, mais les vétérinaires les plus motivés par l'expertise clinique. La qualité de prise en charge d'Épidem par l'équipe d'animation départementale paraît avoir joué un rôle très important sur l'appropriation du système par les praticiens, laquelle s'est révélée satisfaisante dans un département et insatisfaisante dans un autre. Au final, il s'avère que le manque d'habitude des praticiens à consigner des données épidémiologiques, leur plus ou moins bonne appropriation des outils informatiques et la difficulté d'intégration d'Épidem dans leur travail quotidien, ont pu être des freins à l'engagement de certains vétérinaires ;

– l'articulation praticiens-LDA se révèle opérationnelle. Le LDA apparaît tout à fait apte, dans un système de type « émergences », à jouer un rôle de plaque tournante en matière de mise en œuvre et de diffusion des informations concernant les analyses biologiques ;

– si, en « temps normal », un système de type « émergences » est relativement dormant (il n'engendre qu'un nombre limité de notifications, dont l'intérêt peut néanmoins s'avérer décisif), il apparaît avoir une capacité de réveil rapide compatible avec l'analyse — en temps quasi réel — des cas princeps d'une émergence (voir ci-avant l'exemple de l'émergence de la fièvre catarrhale dans l'Allier en 2007). Or, une telle capacité d'analyse rapide, qui peut s'appuyer sur l'étude de la dynamique spatio-temporelle des cas, sur la détermination de marqueurs biologiques, sur des avis d'experts et sur des résultats d'enquêtes cas-témoins, fait partie des conditions à réaliser pour espérer aboutir à la compréhension d'une émergence dans un délai permettant de la contrôler avec les meilleures chances de succès.

» Perspectives

Bien que le système « émergences » apparaisse tout à fait opérant, une limitation de l'application est liée au fait que le regroupement des « syndromes atypiques identiques » doit être effectué « manuellement » à travers les questionnaires du système. Cette manière d'opérer, tout à fait réalisable dans un cadre restreint, deviendrait plus délicate si le nombre de notifications de syndromes atypiques augmentait fortement. Aussi, il convient de réfléchir à la possibilité, *via* des procédures d'analyse contextuelle (Rossignol et Sébillot, 2002) et de classification, de bâtir un système automatisé de catégorisation des syndromes apparaissant identiques en première analyse. Cette catégorisation automatisée aboutirait au lancement direct d'alertes vers des experts, en particulier des spécialistes du diagnostic différentiel (Saegerman *et al.*, 2003), chargés d'analyser la pertinence des atypies et de proposer — en quasi temps réel — une conduite à tenir (études complémentaires, mesures de contrôle,

conseils de communication). Par ailleurs, l'adaptation d'« émergences » à l'observation des pathologies potentiellement émergentes chez les animaux sauvages serait le gage d'une meilleure efficacité du système d'information, au vu du rôle joué par la faune sauvage dans l'émergence des maladies (Artois *et al.*, 2003 ; Haydon *et al.*, 2002). Toutes ces évolutions méthodologiques et d'autres, concernant les outils cartographiques de repérage des « *clusters* atypiques », seront implémentées au travers du système « émergences 2 », dont l'opérationnalité est dorénavant complète (<http://epia-web.clermont.inra.fr/emergences/main.php>, consulté le 12/10/2010).

Les études que nous avons menées en matière de détection et d'analyse des émergences cliniques, *via* le système « émergences » et, par ailleurs, à travers des dispositifs d'enquête utilisant les échantillons représentatifs d'élevages suivis par le SCEES (Service central des enquêtes et études statistiques, ministère de l'Agriculture) (Barnouin, 1988 ; Gay et Barnouin, 2009), donnent à penser que les pays intéressés ont dorénavant les moyens de se doter d'un système, n'existant pas encore aujourd'hui (Elsen et Aumont, 2005), de veille avancée sur la dynamique des maladies animales.

Un tel système de veille, qui devrait être défini et fonctionner avec le concours de tous les acteurs concernés (vétérinaires, éleveurs, laboratoires départementaux et nationaux, administration de la santé animale et de la santé publique, recherche épidémiologique, acteurs de la faune sauvage), pourrait être basé sur :

– un système d'information utilisant une technologie de type « émergences ». Ce système, qui concernerait les principales espèces animales domestiques et sauvages, pourrait être activé *via* des « praticiens épidémiologistes » (un à cinq par département, travaillant à temps partiel pour le compte de la puissance publique). Ces praticiens, assistés d'observateurs patentés volontaires (par exemple, éleveurs, naturalistes), auraient pour tâche d'animer le réseau constitué de l'ensemble des cabinets vétérinaires agissant au niveau départemental ;

– une enquête téléphonique annuelle auprès des chefs d'exploitation, portant sur des échantillons représentatifs d'élevages. Cette enquête aurait pour objectif de mettre en lumière les maladies apparues pour la première fois dans les élevages, ainsi que celles dont l'incidence aurait semblé s'être accrue — ou au contraire avoir décru — depuis l'année précédente. En complément, une enquête de même nature pourrait être menée au niveau de l'ensemble des cabinets vétérinaires.

La réalisation de procédures d'information épidémiologique telles que celles qui viennent d'être suggérées, aiderait à instituer un lien structurel, fort et pertinent entre les acteurs de terrain (praticiens, éleveurs, observateurs de la faune sauvage, laboratoires départementaux d'analyses), les gestionnaires de la santé (administration centrale et services régionaux) et les chercheurs. C'est sur l'institutionnalisation d'un tel trépied que devrait reposer, à notre sens, la veille vis-à-vis des maladies émergentes. Un trépied à partir duquel la société mondialisée pourrait construire la mentalité de « vigilance sanitaire ouverte et sans *a priori* » (Barnouin et Vourc'h, 2004) qui serait à développer de manière urgente pour être en capacité de répondre aux risques émergents qui nous menacent.

Chapitre 7

L'observatoire national des anomalies bovines : objectifs, actions et premiers résultats

Alain DUCOS, Luc MANCIAUX, Amandine DUCHESNE,
Alain MALAFOSSE, André EGGEN

► Motivations et objectifs

Les anomalies morphologiques, neurologiques ou métaboliques, sont connues et étudiées depuis plusieurs dizaines d'années chez les bovins. Leurs causes et leurs conséquences cliniques sont très variées (Huston, 1993). Les causes environnementales (infectieuses, toxicologiques, traumatiques...) sont très nombreuses et probablement responsables de la majorité des cas d'anomalies constatés dans les élevages. On recense aujourd'hui environ 400 anomalies pour lesquelles une origine héréditaire a été envisagée, dont une quarantaine seulement pour lesquelles l'origine génétique précise (la mutation causale) a été identifiée¹. En comparaison avec les milliers d'anomalies héréditaires décrites et étudiées chez l'homme, nos connaissances dans l'espèce bovine restent très fragmentaires. La fréquence des mutations responsables d'anomalies dans les populations est, en règle générale, faible à très faible. Cependant, du fait de la structure génétique particulière des populations bovines sélectionnées (utilisation parfois massive de certains reproducteurs générant d'importants goulets d'étranglement [Boichard *et al.*, 1997]), la fréquence de certaines mutations peut évoluer de façon très rapide à certaines périodes et être ainsi à la base d'émergences (chapitre 3). C'est ce qui a été observé, par exemple dans

1. Voir la base de données OMIA : <http://omia.angis.org.au/>, consultée le 30/06/2010.

le cas des anomalies BLAD² (1989-92) ou CVM³ (1999-2001) en race Prim'Holstein (Nagahata, 2004 ; Thomsen *et al.*, 2006). Dans ce type de situation, une identification précoce du problème et la mise en place de moyens importants permettant de disposer à brève échéance de tests moléculaires utilisables à des fins d'éradication des mutations responsables sont nécessaires pour éviter des pertes économiques importantes pour les filières. La première condition ne peut être satisfaite que si l'on dispose de programmes structurés et d'outils efficaces de surveillance. Plusieurs pays se sont dotés de tels programmes. Le Danemark est probablement celui qui bénéficie de la plus grande antériorité dans ce domaine (Agerholm *et al.*, 1993). En France, un projet « d'observatoire des anomalies bovines » a été initié par le département de génétique animale de l'Inra et ses partenaires professionnels. Ce chapitre présente les actions mises en œuvre au cours des cinq premières années de fonctionnement et les résultats obtenus dans le cadre de l'observatoire des anomalies bovines.

► Méthodologie et résultats

À ce jour, des actions ont été engagées dans trois principales directions :

- veille scientifique et technique : formation et information des partenaires professionnels ;
- épidémiosurveillance des anomalies congénitales : élaboration d'une fiche standardisée de description des anomalies, diffusion auprès des centres d'insémination artificielle et des vétérinaires adhérents des Groupements techniques vétérinaires (fiche également disponible sur le site internet de l'unité⁴), recueil en élevage d'informations cliniques détaillées concernant les anomalies constatées sur les veaux morts en période périnatale (extension envisagée aux anomalies à déclaration plus tardive) ; centralisation de ces informations et constitution d'une base de données nationale ;
- gestion d'anomalies émergentes : caractérisation clinique fine, recueil d'échantillons biologiques et initiation de travaux visant à localiser, puis à identifier d'éventuels gènes responsables d'anomalies particulières.

Plusieurs campagnes de vêlages complètes ont été suivies à l'aide du dispositif décrit ci-dessus. Le nombre total de déclarations d'anomalies reçues, qui a culminé à 550 lors de la campagne 2004-05, s'est ensuite stabilisé autour de 350 par an. Environ 80 % des déclarations qui nous sont parvenues concernent la race Prim'Holstein.

Le nombre total d'anomalies déclarées est important. Cent-dix anomalies potentiellement différentes ont, par exemple, été déclarées lors de la campagne de vêlages 2004-05 (année de référence) pour la seule race Prim'Holstein : 40 concernaient principalement la tête, 33 principalement le corps et 20 principalement les membres (+ 17 anomalies qualifiées de « diverses »). La très grande majorité des anomalies semble sporadique (un à cinq cas déclarés annuellement) (tabl. 7.1).

2. *Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency*.

3. *Complex Vertebral Malformation*.

4. <http://www.cytogenetique.envt.fr>, rubrique *Les Activités de l'Unité/Observatoire des anomalies bovines/ Fiches de déclarations*, consulté le 30/06/2010.

Tableau 7.1. Bilan des déclarations concernant trois périodes annuelles en race Prim'Holstein.

	Période de déclaration		
	Année de référence n	Année n + 1	Année n + 2
Nombre total de déclarations	446	311	263
Anomalies différentes	110	96	70
Anomalies > 10 déclarations			
– anomalies de la queue	11	16	5
– fentes palatines/labiales	14	14	13
– anomalies oculaires	16	21	11
– bulldog	15	7	7
– atrésie du côlon	223 (50 %)	175 (56 %)	149 (57 %)

Un type particulier d'anomalie semble, à l'inverse, relativement fréquent en race Prim'Holstein. Il correspond aux déclarations « d'anus présent non fonctionnel ». Les veaux entrant dans cette catégorie naissaient avec un poids et une taille généralement normaux. Ils effectuaient leurs premières buvées de façon normale mais sans excréter aucune matière fécale (veaux « bouchés » — présence de mucus dans l'ampoule rectale). Ils présentaient par conséquent un gonflement de l'abdomen dès les premiers jours et mourraient pour la plupart (sauf cas d'euthanasie) par auto-intoxication ou septicémie entre 2 et 10 jours après la naissance. Ces symptômes nous conduisent à penser que la quasi-totalité de ces déclarations correspondent à une anomalie particulière dénommée « atrésie du côlon » (tabl. 7.1). Sept cent trente déclarations d'atrésie du côlon ont été faites depuis la mise en place de l'action « observatoire », ce qui représente un peu plus du tiers du nombre total de déclarations reçues. 95 % de ces déclarations concernaient des veaux purs Prim'Holstein, les autres correspondant essentiellement à des veaux croisés Holstein. Quelques rares cas ont également été rapportés en races Normande et Montbéliarde. Cette anomalie est connue d'assez longue date en race Holstein, une origine génétique ayant été envisagée à son sujet il y a une dizaine d'années aux États-Unis (Syed et Shanks, 1992), mais d'autres facteurs de risque ont également été mis en évidence (en particulier le constat de gestation effectué par palper rectal avant 42 jours post insémination [Brenner et Orgad, 2003]). Au final, une fiche spécifique de déclaration « atrésie du côlon » a été rédigée et diffusée par les mêmes canaux que la fiche générale. Cette fiche permettait de renseigner la réalisation ou non d'un constat de gestation par palper rectal avant 42 jours post insémination. Dans la très grande majorité des cas déclarés (plus de 70 %), ce type de constat de gestation précoce n'a pas été pratiqué. L'origine familiale des cas est, par ailleurs, extrêmement variable. Les 700 cas d'atrésie du côlon déclarés à ce jour en race Prim'Holstein sont issus de 321 taureaux différents. Dix taureaux seulement ont dix descendants atteints ou plus (maximum 57 pour un même taureau). Des échantillons biologiques (sang et/ou fragment d'oreille) ont été prélevés sur les veaux atteints et leurs mères, et nous avons disposé d'une collection d'échantillons pour 314 couples « veau atteint + mère ». Des études moléculaires préliminaires ont été réalisées : 35 marqueurs localisés sur 15 autosomes (dont 19 sur les chromosomes 5, 13 et 15, susceptibles, selon une

étude allemande antérieure, de porter des gènes de prédisposition à cette affection — résultats non publiés) ont été génotypés sur un échantillon de 459 individus (veaux atteints + parents). Aucune liaison n'a été détectée. Une nouvelle étude d'ampleur beaucoup plus importante, basée sur le génotypage à très haut débit (puce 60 K SNP) des animaux de nos familles, a été programmée. Elle devrait permettre de valider ou d'invalider définitivement l'hypothèse de transmission héréditaire de cette anomalie dans la population Prim'Holstein française.

Pour la race Montbéliarde, l'Umotest⁵ et la CEIA⁶ du Doubs et Territoire de Belfort (la plus dense des coopératives adhérentes de l'Union) se sont portées volontaires pour tester et faire remonter les fiches de description. C'est ainsi que plusieurs cas d'une anomalie d'insuffisance musculaire prononcée ont été détectés avec l'appui de l'observatoire. Cette anomalie a été appelée « syndrome d'hypoplasie généralisée capréoliforme » ou SHGC (forte insuffisance musculaire et phénotype de « chevreuil : *Capreolus* »). Elle se transmet selon un mode autosomique récessif. D'un point de vue clinique, les veaux SHGC se caractérisent par un faible poids à la naissance (30 à 35 kg) et un retard de développement se poursuivant durant toute la vie de l'animal, et cela même si les animaux atteints vivent normalement et semblent présenter une résistance plutôt bonne aux pathologies digestives. L'amyotrophie marquée est principalement observée sur les membres postérieurs. Les veaux se lèvent difficilement et généralement plusieurs jours (2 à 4 en moyenne) après la naissance. Ils présentent une tête allongée (« tête de chevreuil ») et une dépigmentation partielle des zones rouges du pelage (les oreilles toutes blanches sont très caractéristiques et constituent le principal signe d'appel). La variabilité de ces signes cliniques est néanmoins relativement importante d'un individu à l'autre. Les femelles sont capables de se reproduire et, jusqu'à présent, toutes ont donné naissance à des veaux normaux. Leur production laitière est réduite, mais elles présentent une très bonne qualité de mamelle. Même si l'anomalie a des répercussions biologiques modérées, elle est susceptible d'avoir des répercussions économiques élevées dans la mesure où la valeur commerciale des animaux atteints est très réduite. L'incidence globale estimée est faible, de l'ordre de 7 cas pour 10 000 IAP⁷ pour la campagne de référence 2004-05. Par ailleurs, un lot expérimental de 6 animaux atteints de SHGC a été hospitalisé à l'École nationale vétérinaire de Toulouse pour examens cliniques approfondis et autopsies. Les analyses réalisées (biochimiques, hématologiques, parasitologiques, infectiologiques, urinaires, histologiques) n'ont révélé aucune modification des paramètres étudiés à l'exception d'une carence prononcée en certains oligoéléments, notamment en sélénium. Suite à ces premiers résultats, la CEIA du Doubs et Territoire de Belfort et Umotest ont réalisé de nouvelles analyses biochimiques dans 10 élevages naisseurs. Les résultats ont montré une carence globale en sélénium dans la majorité des élevages étudiés. Les analyses de fourrages effectuées semblent indiquer que ces carences sont d'origine alimentaire, car la teneur des foins analysés était sensiblement en dessous de la limite inférieure. Les animaux atteints de SHGC se sont avérés globalement plus carencés en sélénium (et en zinc) que leurs contemporains normaux et une fréquence supérieure a été observée sur certains secteurs

5. Union montbéliarde de testage.

6. Coopérative d'élevage et d'insémination artificielle.

7. Inséminations animales premières.

géographiques. Parallèlement, des échantillons biologiques ont été collectés sur des veaux atteints et sur leurs mères, et un programme de localisation d'éventuel(s) gène(s) de prédisposition a été entrepris. Un premier « *genome scan* » classique a été mis en œuvre à partir de l'ADN extrait pour 116 individus (onze pères + couples mère/produit). Cent-quarante-trois marqueurs ont été typés sur l'ensemble des individus de ces familles, ce qui a permis de détecter une première liaison avec deux marqueurs du chromosome 13 distants de 30-35 centimorgans. Suite à cette primo-localisation, de nouveaux marqueurs (18 microsatellites sur 36 cM) ont été typés, cette fois sur l'ensemble des 300 animaux disponibles. Les analyses d'haplotypes effectuées ont permis de réduire la zone contenant la mutation responsable du SHGC à un intervalle d'environ 6 cM (Duchesne *et al.*, 2008). Quatre cent soixante-trois taureaux représentatifs de la race ont été génotypés pour les 18 marqueurs de la région critique. De 4,5 % à 8,6 % seraient porteurs de l'haplotype SHGC. Cette fréquence relativement faible devrait permettre une éradication rapide du gène de prédisposition de la population Montbéliarde.

► Discussion

Les éleveurs du monde entier ont, de tout temps et quelle que soit la race exploitée, été confrontés à la naissance de veaux « anormaux » dans leurs élevages. Cependant, le nombre de cas constatés par élevage est en général très faible. Les conséquences économiques des anomalies, en situation normale, sont donc elles aussi très faibles. Dans un tel contexte, il pourrait paraître inopportun de consacrer des moyens importants à la surveillance et à l'étude de telles anomalies (recherche des causes notamment). Par ailleurs, la communication sur ce sujet est toujours délicate. On peut comprendre aisément que nul propriétaire ou gestionnaire de « génétique » ne soit enclin à spontanément déclarer les anomalies constatées dans la population dont il a la responsabilité, et ce d'autant plus qu'à d'assez rares exceptions près, de nombreux doutes subsistent quant à l'origine exacte des dites anomalies. Toutefois, un fait est aujourd'hui bien établi : tout individu est porteur hétérozygote (en un seul exemplaire) d'une ou plusieurs mutations récessives (quatre à cinq en moyenne). Le reproducteur « zéro-défaut » n'existe donc pas ! Tout individu utilisé pour la reproduction diffuse inéluctablement les mutations qu'il porte à la moitié de ses produits. L'utilisation massive de certains reproducteurs, justifiée dans une perspective de maximisation du progrès génétique et dans un contexte de très forte concurrence entre organisations de sélection, peut donc être la source d'une augmentation très rapide de la fréquence de certains gènes délétères et conduire assez rapidement à une situation génétiquement et économiquement difficile et coûteuse à gérer. L'analyse de l'histoire génétique récente de certaines races montre clairement que ce risque n'est pas que théorique. En Prim'Holstein par exemple, trois épisodes délicats ont dû être gérés en à peine plus de dix ans (BLAD, achondroplasie, CVM). Dans ces trois cas de figure, la réactivité des organisations professionnelles, l'efficacité des laboratoires de génétique moléculaire, et peut-être aussi une certaine part de chance, ont permis le développement de tests de génotypage dans des délais relativement courts, ce qui a évité des coûts très importants pour les filières (coûts économiques, génétiques et coûts en termes d'image de la sélection). La modification en cours

de certaines pratiques de sélection visant à une exploitation plus équilibrée des ressources génétiques (Colleau *et al.*, 2004), est une première stratégie permettant de limiter le risque. Cependant, certains pays comme le Danemark considèrent depuis longtemps que la gestion efficace de ce risque passe nécessairement par la mise en place de structures et de moyens complémentaires permettant une surveillance organisée et rigoureuse des anomalies dans les populations sélectionnées. L'un des objectifs importants des programmes d'épidémiosurveillance est de détecter le plus précocement possible, voire d'anticiper, l'augmentation de fréquence d'anomalies héréditaires pour en limiter au maximum les impacts.

►► Perspectives

En France, la nécessité de se doter d'outils de surveillance est apparue clairement au début des années 2000, en pleine émergence de la « crise CVM ». Des moyens limités ont été mis en œuvre pour initier le projet d'« observatoire national des anomalies bovines ». Les résultats présentés montrent que l'implication des différents partenaires dans ce projet a été relativement satisfaisante. L'exemple de l'anomalie SHGC est une première réussite à porter au crédit de l'observatoire et des organisations professionnelles impliquées, et montre l'intérêt et la pertinence d'une gestion active et volontaire des problèmes qui peuvent se poser dans une population animale. Le souhait que l'on peut émettre, à ce stade, est que ce type d'approche des problèmes devienne progressivement la règle et que « l'action observatoire » atteigne dans les années qui viennent une dimension plus importante que celle qui est la sienne aujourd'hui, au bénéfice des éleveurs.

Pour un système d'information sur les troubles respiratoires des veaux en troupeaux de bovins à viande

Henri SEEGERs, Sébastien ASSIÉ, François BEAUDEAU,
Nathalie BAREILLE

► Motivations et objectifs

Les troubles respiratoires sont fréquents chez les bovins, en particulier chez les veaux (Donovan *et al.*, 1998 ; Ganaba *et al.*, 1995). Les deux formes épidémiologiques les plus répandues sont classiquement nommées « broncho-pneumonie enzootique » (*enzootic pneumonia*), maladie qui touche la plupart des cheptels naisseurs-engraisseurs à des degrés très divers, et « fièvre des transports » (*shipping fever*), affection qui touche les jeunes récemment transportés et allotés, en particulier dans les ateliers d'engraissement spécialisés. L'impact économique des retards de croissance et mortalités induits par ces troubles est considéré comme particulièrement fort par les acteurs (éleveurs, vétérinaires, techniciens). Ceux-ci se disent aussi « mal armés », en raison de la protection bien incomplète que peuvent conférer les vaccins actuels dans leurs conditions d'utilisation et du caractère décevant de certains traitements antibiotiques (Schmitt-Van de Leemput *et al.*, 2007).

Sur le terrain, il est souvent difficile de quantifier et de qualifier convenablement l'occurrence des troubles respiratoires des jeunes bovins (variations importantes de durée d'exposition au risque dans les populations concernées, phases réfractaires post-infectieuses), et donc de mettre en évidence d'éventuelles émergences (chapitre 3). De plus, il est aussi souvent délicat d'identifier rapidement et de manière fiable l'agent pathogène en cause dans un épisode. Les techniques diagnostiques

directes ne sont pas disponibles pour tous les agents et demandent des prélèvements de matériels biologiques adaptés (produits de lavage bronchio-alvéolaire ou aspiration trans-trachéale). Les techniques indirectes (sérologie) ne sont pas toujours disponibles, mais le prélèvement sanguin pose moins de problèmes. En revanche, les marqueurs sérologiques posent des problèmes d'interprétation, notamment en période de présence possible d'anticorps maternels, transférés aux veaux *via* le *colostrum*. En effet, les agents pathogènes potentiellement impliqués dans les troubles respiratoires des veaux comprennent de multiples espèces virales et bactériennes, agissant plus ou moins en synergie et conditionnellement à des facteurs de risque environnementaux (Bryson, 1985 ; Kiorpes *et al.*, 1988). Ainsi, est-il quelquefois très délicat d'attribuer causalement un épisode à un agent. De plus, certains agents, tels que le virus respiratoire syncytial bovin (BRSV), possèdent des capacités d'évolution non négligeables (Valarcher *et al.*, 2000). Pour pouvoir analyser les occurrences dans le temps et l'espace, ou détecter l'émergence d'agents pathogènes nouveaux ou modifiés associés à de telles variations inhabituelles, il est nécessaire de disposer d'un système d'information alliant la détection de cas en conditions courantes d'élevage et l'identification/discrimination rapide des agents pathogènes impliqués, à l'instar de ce qui a pu être proposé pour les maladies respiratoires de l'homme (Ecker *et al.*, 2005).

L'objectif de notre travail était de produire des bases méthodologiques pour discuter la faisabilité d'un système d'information dans le domaine des maladies respiratoires des veaux en troupeaux de bovins à viande. Dans un premier temps, une quantification de l'occurrence, tenant compte des disparités de temps d'exposition des veaux, était nécessaire. Ensuite, une qualification de la détection clinique des cas de maladie par les éleveurs était à conduire. En effet, toute quantification des cas nécessite, en conditions courantes d'élevage, de s'appuyer sur l'éleveur qui observe quotidiennement ses animaux. Dans une dernière étape, des bases pour l'identification — à grande échelle et en conditions courantes d'élevage — des agents pathogènes associés à l'apparition des signes cliniques ont été explorées.

► Méthodologie et résultats

Expression de l'occurrence par densité d'incidence

L'objectif était de formuler et d'appliquer un descripteur d'incidence apte à prendre en compte la durée variable d'exposition des veaux, selon leur période de naissance et selon leur atteinte antérieure par la maladie. En référence à des éléments bibliographiques, il a été opté pour un ratio de densité d'incidence exprimant les cas pour 1 000 jours-veaux soumis au risque (seuls les veaux non encore malades, ou dont le traitement suite à maladie est interrompu depuis plus de 14 jours, sont considérés). Appliqué à la période automne-hiver (15 octobre-15 mars), et sur la base de l'assimilation entre cas et traitement enregistré par les éleveurs, ce descripteur s'est montré apte à réaliser cette quantification discriminante dans le temps, à l'échelle d'un échantillon régional pour les Pays de la Loire (fig. 8.1).

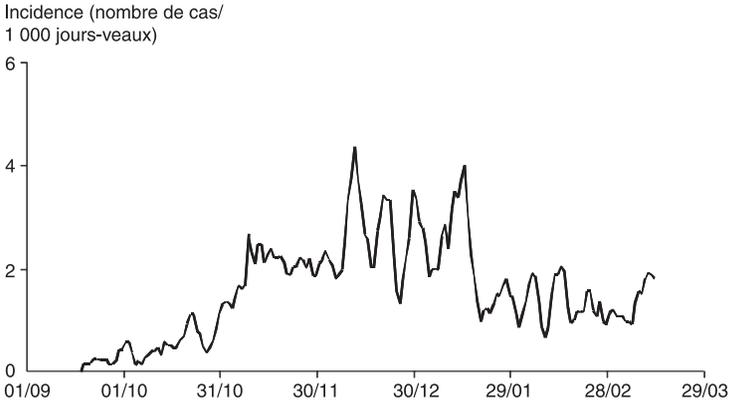


Figure 8.1. Variation journalière de l'incidence des maladies respiratoires des veaux sur un échantillon régional (Pays de la Loire).

Délectabilité des tableaux cliniques en conditions courantes d'élevage

Approche clinique

L'objectif était de décrire les tableaux de signes cliniques rencontrés sur les veaux, notamment les formes cliniques frustes. Cinq cent quarante-neuf veaux charolais non sevrés, répartis dans 51 lots, ont fait l'objet d'un examen clinique standardisé pendant trois « automnes-hivers », lors de la survenue d'épisodes de maladies respiratoires détectés par les éleveurs. Au niveau individuel, les signes cliniques associés aux maladies respiratoires ont été très variables et peuvent être agrégés en 7 tableaux cliniques différents. La proportion de veaux présentant ces tableaux cliniques était très variable entre lots. Elle était liée à l'âge des veaux du lot, mais ni à leur période de naissance, ni à la vaccination contre les troubles respiratoires. La proportion globale de veaux dans les lots présentant des signes cliniques discrets, *a priori* peu détectables par les éleveurs, était assez élevée (35 %).

Approche par les performances de croissance

L'objectif était d'évaluer les performances de croissance des veaux repérés comme atteints par l'éleveur, ainsi que celles de leurs contemporains de lot (tabl. 8.1). Les données proviennent d'une enquête réalisée sur un échantillon de 3 516 veaux. Les paramètres de croissance des veaux sont issus du contrôle officiel des performances. Par rapport à des animaux non malades élevés dans des bâtiments sans veau malade (témoins), les veaux malades accusaient un retard de 1,6 à 7,5 kg pour des maladies intervenant, respectivement, avant l'âge de 45 jours, entre 45 et 90 jours, et entre 90 et 150 jours. Les veaux contemporains de malades dans le même bâtiment présentaient aussi un retard de 5 kg, par rapport aux témoins. Au final, un défaut important de sensibilité dans l'identification des cas existe donc : tous les veaux malades ne

sont pas détectables et/ou détectés par les éleveurs, ce qui induit que les estimations d'incidence et de prévalence seront *a priori* biaisées.

Tableau 8.1. Effet associé à l'occurrence des troubles respiratoires sur la vitesse de croissance des veaux (en kg de poids vif à 5 mois et en écart à la performance des veaux non malades de lots sans traitement).

Catégorie de veau	% de veaux	Retard estimé (kg)	P
Traité entre 0 et 45 j.	5	- 15,8	< 0,0001
Traité entre 45 et 90 j.	6	- 9,4	< 0,0001
Traité entre 90 et 150 j.	5	- 7,4	0,0038
Non traité : lot atteint	63	- 5,1	0,0002
Non traité : lot sans traitement	21	référence	-

Investigations étiologiques sur prélèvements en conditions courantes d'élevage

Type de prélèvement acceptable par les éleveurs

Le dispositif de prélèvement doit être accepté facilement par les éleveurs. Ceux-ci refusent *a priori* les approches invasives et coûteuses en temps, tels que les aspirations trans-trachéales ou les lavages bronchio-alvéolaires profonds, hormis ponctuellement sur quelques animaux en cas de problèmes graves. À côté des prises de sang, seule la réalisation d'écouvillons nasaux est bien acceptée.

Technique indirecte compatible avec les anticorps maternels

Une étude a été réalisée pour évaluer les capacités d'un test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), en vue de la mise en évidence rétrospective de la circulation du VRSB au sein d'un lot de veaux non sevrés. L'intérêt potentiel de cette technique, basée sur la détection d'immunoglobulines de type G2, provient de la quasi-absence de cet isotype dans le *colostrum*. Ainsi, la technique permettrait de mettre en évidence uniquement une réponse immunitaire post-infectieuse de la part du jeune veau, à l'aide d'un seul prélèvement de sérum, à la différence des techniques usuelles (Uttenthal *et al.*, 2000 ; Virtala *et al.*, 2000). Lors d'une première étape, une valeur seuil a été proposée pour discriminer des individus infectés et non infectés, à partir d'une population non infectée de référence (veaux nouveau-nés). Ensuite, la valeur informative de ce test, à des fins de repérage des individus présumés infectés et non infectés au sein de populations supposées respectivement infectées et non infectées, a été étudiée. Les présomptions reposaient sur les méthodes classiques (évolution des immunoglobulines G totales, ELISA antigène sur écouvillons nasaux). Sur 570 veaux supposés non infectés, seulement 11 % présentaient un résultat discordant supérieur au seuil, et il s'agissait principalement de veaux vaccinés. Sur 158 veaux supposés infectés, 23 % présentaient un résultat discordant inférieur au seuil, et il s'agissait principalement de veaux âgés de moins de 150 jours lors du prélèvement et/ou issus de vaches multipares. Les résultats obtenus amènent à recommander

de prélever des veaux non vaccinés environ 70 jours après un épisode clinique, en privilégiant si possible les veaux issus de vaches primipares et âgés de plus de cinq mois. Ce test, appliqué sur des sérums individuels provenant d'un échantillon de 120 lots de veaux non sevrés dans des troupeaux Charolais, a permis d'établir une incidence de l'infection par le VRSB de 68 % (contre 39 % avec les tests usuels !). Ce niveau d'infection ressort comme plus cohérent avec la séroprévalence connue sur les bovins de un à deux ans (Uttenthal *et al.*, 2000). Le test offre finalement un gain de sensibilité et de praticité important par rapport aux techniques usuelles.

Exposition aux pathogènes à l'échelle des lots

En considérant plusieurs agents pathogènes candidats simultanément, le défaut de sensibilité des tests appliqués à l'individu apparaît comme trop important. Il est donc légitime de postuler une communauté d'exposition au niveau d'un lot hébergé dans une même case et de chercher à associer exposition et atteinte clinique à cette échelle. L'objectif était de décrire les expositions à certains virus et à *Mycoplasma bovis*, à l'échelle de lots de veaux non sevrés en région Pays de la Loire. Un lot de 10 veaux a été placé sous suivi (trois prélèvements sanguins) dans 120 exploitations. Le statut des lots, vis-à-vis de 4 agents pathogènes, est présenté dans le tableau 8.2. Le VRSB et le PI3 (parainfluenza type 3) circulent très tôt sur les bovins non sevrés, dans une grande majorité de troupeaux, et souvent en association (6 fois sur 10). Seul, le virus IBR (rhinotrachéite infectieuse bovine) fait exception. De plus, la présence de *Mycoplasma bovis* est bien supérieure aux valeurs classiquement décrites dans les autres études françaises et européennes.

Tableau 8.2. Répartition des lots de veaux, selon leur exposition sérologiquement positive (+) vis-à-vis du virus respiratoire syncytial bovin (VRSB), du virus parainfluenza type 3 (PI3), du virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR) et de *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*).

Statut des lots	% des lots
RSB +, PI3 +	37
RSB +, PI3 +, <i>M. bovis</i> +	17
PI3 +	16
PI3 +, <i>M. bovis</i> +	12
RSB +, PI3 +, <i>M. bovis</i> +, IBR +	5
RSB +	5
Négatif pour tous les agents	3
<i>M. bovis</i> +	1
RSB +, <i>M. bovis</i> +	1
PI3 +, IBR +	1
RSB +, IBR +	1
RSB +, PI3 +, IBR +	1

►► Débat

La quantification de l'incidence ou de la prévalence nécessite de déterminer les « cas ». Pour les troubles respiratoires, en conditions courantes d'élevage, il est exclu de faire réaliser des diagnostics systématiques tous les jours par un vétérinaire. Dans ce contexte, il faut considérer les limites très importantes qui résultent de la très grande diversité des formes cliniques. Certains tableaux cliniques sont frustes et non détectés, ou seulement détectés de manière irrégulière par les éleveurs. Ceci est confirmé par l'existence de retards de croissance constatés chez des veaux pourtant non vus malades par les éleveurs.

L'identification, voire la caractérisation de l'émergence des agents pathogènes associés à l'apparition des signes cliniques, rencontre de multiples obstacles méthodologiques et de faisabilité opérationnelle sur le terrain. Le recours à des approches reposant sur un petit nombre de prélèvements (de plus, non invasifs) est une condition *sine qua non* pour l'acceptabilité de l'approche à grande échelle en conditions classiques d'élevage. En outre, il s'agit de veaux possédant encore des anticorps colostraux, ce qui limite *a priori* l'intérêt des techniques de mise en évidence indirecte de type sérologique (repérage par « séroconversion »). Dans ce contexte, l'identification rétrospective de circulations virales par le dosage des IgG2 du sérum offre des perspectives intéressantes. Les méthodes de mise en évidence directe sur des écouvillons nasaux (prélèvements faisables et acceptés par les éleveurs) exposent, quant à elles, à de larges défauts de sensibilité à l'échelle individuelle, mais aussi encore probablement à l'échelle du lot. Elles ne constituent donc pas un outil bien adapté. De plus, il n'existe pas, pour le moment, de test rapide multiplexe (multi-agents ou distinguant différentes souches) permettant d'aboutir à un diagnostic à partir d'un(e) seul(e) analyse/prélèvement.

L'attribution des manifestations cliniques à un agent pathogène donné pose aussi problème. En effet, les circulations virales (ou l'exposition à *Mycoplasma bovis*) sont multiples sur presque tous les lots. La mise en relation — d'épisodes cliniques détectés et/ou pénalisants sur le plan zootechnique — avec la circulation d'un agent ou de deux agents particulier(s), reste alors parfois incertaine en raison d'une pression de mesure qui ne peut guère dépasser trois prélèvements de sang par veau-sentinelle et par saison, pour un travail à grande échelle.

►► Perspectives

La première recommandation opérationnelle, qui découle du défaut de sensibilité de la détection, est de privilégier un abord au niveau du lot, et non de l'individu, pour quantifier l'occurrence, ou alors de se concentrer sur la seule occurrence des formes cliniques sévères graves (avec difficulté de standardisation de la « forme grave »). Possiblement, à l'avenir, la mise en place de capteurs directement sur l'animal (*bolus* ou puce pour *monitoring* de la température interne) constituera un moyen de détection plus précoce et plus exhaustif des cas cliniques. La deuxième recommandation opérationnelle, cette fois en matière de connaissance des agents pathogènes, notamment ceux qui apparaissent émergents, est de privilégier un abord au niveau du lot et

ex-post, pour l'identification des expositions aux agents pathogènes, en privilégiant actuellement le recours aux IgG2 pour les veaux encore susceptibles d'avoir des anticorps maternels. En effet, les techniques de mise en évidence des agents doivent s'appuyer sur des prélèvements facilement acceptables par les éleveurs (écouvillons nasaux et prises de sang) et restent donc plutôt assez peu sensibles au niveau de l'individu. La mauvaise faisabilité de prélèvements exploitables pour la mise en évidence directe et plus sensible des agents pathogènes (sur produits d'aspirations trans-trachéales ou lavages bronchio-alvéolaires) ne permet pas d'envisager un dispositif de collecte quantitativement représentatif pour des travaux d'épidémiologie moléculaire. Toutefois, sur les seuls épisodes graves, une telle approche reste envisageable sur des bases qualitatives (études de cas notifiés) et non quantitatives (échantillonnage représentatif).

Au total, les éléments rapportés sont donc peu compatibles avec l'objectif d'élaborer un système d'information et d'alerte sur des bases quantitatives, mais restent compatibles avec un suivi de l'évolution quantitative interannuelle de l'incidence d'épisodes cliniques sévères au niveau des lots et avec un suivi qualitatif ex-post d'exposition aux agents pathogènes.

Chapitre 9

Actualités des méthodes d'analyses sans *a priori* pour l'étude des émergences

Jean-Jacques GODON, Patrick DABERT, Nathalie WÉRY,
Valérie BRU-ADAN, Jean-Philippe DELGENÈS

► Motivations et objectifs

L'émergence de nouveaux micro-organismes (bactéries, champignons, protozoaires, virus, etc.) ne peut pas, contrairement à celle de macro-organismes, être observée directement. Jusqu'à présent, les observations sont nécessairement indirectes : par exemple, on peut observer l'apparition ou la réapparition d'une nouvelle maladie, mais pas directement l'apparition ou la réapparition des microbes.

Ainsi, par défaut, les microbiologistes ont développé des outils, des tests pour rechercher, diagnostiquer ce que l'on connaît. Le microscope, seul outil d'observation directe disponible, ne permet pas de réelle identification face à l'immense diversité du monde microbien. Aujourd'hui, les différentes techniques de *fingerprints* permettent une autre vision des micro-organismes, au final assez semblable à celle des macro-organismes. On obtient ainsi une image totale d'une « catégorie » de micro-organismes correspondant à la photographie d'un paysage. Cette façon de faire, cette façon de voir est radicalement nouvelle et bouleverse nos habitudes. Elle est riche de potentiels, mais nécessite une autre façon de penser la microbiologie, en particulier l'émergence en microbiologie. L'objectif de cet article est de présenter les différentes techniques de *fingerprints*, leur potentiel, mais aussi d'en discuter leurs limites.

La microbiologie s'est construite depuis plus de cent ans sur l'isolement et les souches pures. Ces paradigmes étaient si prégnants que les outils de la biologie

moléculaire se sont longtemps cantonnés aux souches pures isolées, alors qu'aucune limitation technique n'empêche d'étudier la complexité microbienne *in situ* dans l'environnement. C'est seulement dans les années 1990 que les études basées sur l'ADNr 16S (gènes codant pour la petite sous-unité ribosome) ont débuté, d'abord par du clonage et du séquençage (Olsen *et al.*, 1986 ; Giovanonni *et al.*, 1990 ; Ward *et al.*, 1990), puis par les techniques de *fingerprints* (Muyzer *et al.*, 1993) (fig. 9.1). Cette révolution a tout de suite mis en évidence de fortes différences entre les deux images du monde microbien (la culture-isolément et les techniques moléculaires sans *a priori*) (Amman *et al.*, 1995).

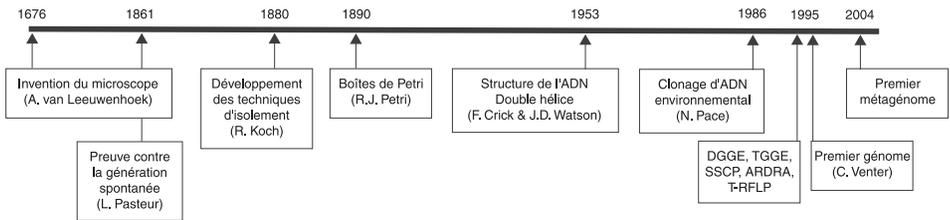


Figure 9.1. Chronologie de quelques événements marquants en microbiologie.

► Méthodologie

Les différentes techniques

Le principe

L'objectif des techniques de *fingerprints* moléculaires est de séparer une population de fragments d'ADN sur la base de leurs séquences plutôt que sur la base de leur taille, ce qui est classiquement fait avec les outils de la biologie moléculaire. La population de fragments d'ADN est généralement constituée de fragments d'ADNr 16S amplifiés par PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'ADN extrait d'un *consortium* de micro-organismes.

Les différences selon les techniques

Les principales différences entre techniques de *fingerprint* moléculaire viennent de la manière dont sont séparés les différents fragments d'ADN. Le tableau 9.1 résume les techniques de *fingerprint* avec leurs acronymes. La figure 9.2 (planche couleur 2) illustre les différents types de séparation (site de restriction, dénaturation, conformation du simple brin d'ADN, longueur de l'intergène ribosomique) des différentes molécules d'ADN. Ces différents types de séparation définissent *de facto* des entités biologiques différentes.

Tableau 9.1. Présentation des différentes techniques de *fingerprints* moléculaires.

Sigle	Nom	Principe
DGGE	<i>Denaturing Gradient Gel Electrophoresis</i>	Séparation d'ADN double brin en fonction de la séquence (GC %) dans un gel présentant un gradient spatial de dénaturation chimique
TGGE	<i>Temperature Gradient Gel Electrophoresis</i>	Séparation d'ADN double brin en fonction de la séquence (GC %) dans un gel présentant un gradient spatial de dénaturation thermique
D-HPLC	<i>Denaturing High Performance Liquid Chromatography</i>	Séparation d'ADN double brin en fonction de la séquence (GC %) dans une colonne présentant un gradient temporel dénaturant ou thermique
SSCP	<i>Single Strand Conformation Polymorphism</i>	Séparation d'ADN simple brin en fonction de sa structure secondaire (GC %) dans un gel non dénaturant. Un des simples brins d'ADN est hydrolysé
CE-SSCP	<i>Capillary Electrophoresis Single Strand Conformation Polymorphism</i>	Version automatisée sur séquenceur d'ADN de la SSCP. Un seul simple brin est marqué avec un fluorophore
T-RFLP	<i>Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism</i>	L'ADNr 16S est marqué par un fluorophore et découpé par une enzyme de restriction. Les fragments d'ADN double brin sont séparés dans un gel dénaturant en fonction de la taille. Seuls les fragments marqués sont observés
RISA	<i>rRNA Intergenic Spacer Analysis</i>	Séparation d'ADN double brin dans un gel dénaturant en fonction de la taille de l'intergène entre l'ADNr 16S et l'ADNr 23S
ARISA	<i>Automated rRNA Intergenic Spacer Analysis</i>	Version automatisée sur séquenceur d'ADN de la RISA

Avantages et inconvénients des différentes techniques

De manière récurrente, chaque nouvel utilisateur s'interroge sur le choix optimal d'une technique en termes d'avantages et d'inconvénients (tabl. 9.2). Les techniques automatisables (utilisant un séquenceur d'ADN ou HPLC : SSCP, ARISA, D-HPLC, T-RFLP) permettent l'analyse en moyen débit d'un grand nombre d'échantillons, mais elles requièrent un investissement plus important. Par contre, la possibilité de « découper » les bandes dominantes du gel pour les identifier *via* la séquence d'ADN n'est possible qu'avec certaines techniques (DGGE, TGGE, D-HPLC). La figure 9.3, qui recense l'utilisation des différentes techniques *via* les publications scientifiques, met en évidence l'utilisation majoritaire des techniques de dénaturation (DGGE, TGGE).

Tableau 9.2. Comparaison des différentes techniques de *fingerprints* moléculaires.

Sigle	Séparation de l'ADN		Définition de l'entité biologique			Identification des entités dominantes	Auto-matisable
	Taille	Séquence	Sites de restriction	Taille ADN	Séquence ADN		
DGGE		x			x	Découpe bande	
TGGE		x			x	Découpe bande	
D-HPLC		x			x	Collecte fraction	x
SSCP		x			x		
CE-SSCP		x			x	Clonage	x
T-RFLP		x	x			Base de données	x
RISA	x			x			
ARISA	x			x			x

Les limitations

La grande diversité

Les techniques de culture étaient limitées à la fraction cultivable des micro-organismes, soit souvent à moins de 1 % de la totalité des espèces. La possibilité d'observer une plus grande fraction par les techniques d'empreinte a mis en évidence une diversité beaucoup plus grande qu'attendue, que ce soit pour les procaryotes ou pour les eucaryotes. De plus, le signal est très souvent composé d'un nombre important d'espèces dominantes clairement visibles, mais aussi d'un nombre très important d'espèces faiblement abondantes, dont la présence vient complexifier le signal (Loisel *et al.*, 2006).

La dynamique

Les observations issues des *fingerprints* ont montré une dynamique structurelle importante des communautés de micro-organismes (Fernández *et al.*, 1999 ; Zumstein *et al.*, 2000). Cette instabilité structurelle doit être prise en compte dans les dynamiques observées, les changements de structures des communautés de micro-organismes devant être interprétés à l'aune de cette dynamique permanente.

Les biais

Les empreintes moléculaires sont une image forcément déformée de la réalité. En effet, l'extraction d'ADN peut difficilement avoir le même rendement pour tout type de micro-organisme. Les amorces « universelles » utilisées pour la PCR ne sont pas « parfaites » et ne représentent que l'état de nos connaissances. Enfin, les polymérases utilisées pour la PCR peuvent privilégier certaines matrices, en fonction de la composition de leur ADN ou de leur abondance.

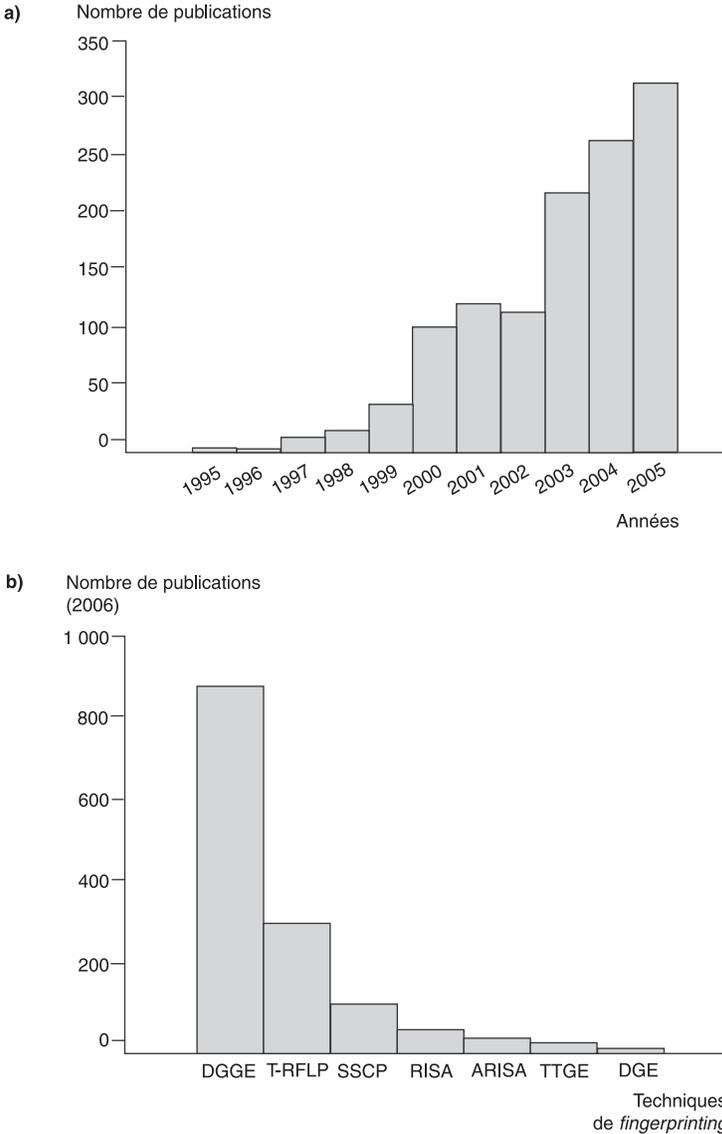


Figure 9.3. Étude bibliographique des publications utilisant des techniques de *fingerprint* sur des communautés microbiennes : a) nombre de publications en fonction des années ; b) nombre de publications en fonction des techniques.

Comparaison des images

Les empreintes moléculaires ne sont pas juste une nouvelle vision moléculaire de ce que l'on observe, ou ce que l'on a observé par culture. Les deux images d'une réalité non directement accessible sont souvent radicalement différentes (Orphan *et al.*, 2000). Dans un cas, on observe ce que l'on connaît avec le biais inconnu de la cultivabilité ; dans l'autre cas, on observe essentiellement les éléments plus abondants avec les biais inconnus dus notamment à l'extraction d'ADN et à la PCR.

Observations

Les entités observées

Le choix des amorces de PCR permet de spécifier l'ensemble des micro-organismes observés. Ainsi, les amorces les plus classiquement utilisées ciblent l'ensemble des bactéries. Mais il est possible de spécifier des sous-groupes phylogénétiques larges comme les Bacteroïdes (Orphan *et al.*, 2000), ou beaucoup plus restreints comme les légionnelles (Peu *et al.*, 2006), ou encore un sous-groupe précis d'Eucaryotes comme les *Phytospora* (Wéry *et al.*, 2008). Beaucoup de possibilités pour zoomer sur un « paysage » microbien pertinent sont encore inexploitées. De plus, l'ADNr 16S n'est pas, loin de là, le seul fragment d'ADN utilisable, même s'il est le plus utilisé. N'importe quel fragment d'ADN peut être en effet une cible, pour peu qu'il possède une région variable encadrée de régions conservées. Par exemple, des gènes codant pour une fonction conservée sont utilisés comme donnant une image d'une diversité « fonctionnelle » associant tous les organismes possédant le gène codant pour une fonction particulière.

Les questions en amont, les connaissances préalables

Les techniques de *fingerprint* ont essentiellement été développées dans la communauté scientifique des écologistes microbiens, qui ont acquis depuis quelques années et grâce à ces outils, une nouvelle vision du monde microbien. L'immense diversité, l'instabilité structurelle ont été admises et intégrées. Par contre, les microbiologistes qui étudient les micro-organismes pathogènes ont souvent conservé la vision des écosystèmes microbiens donnée par les approches culture-isolément. Ces différentes visions entraînent souvent des déceptions, car les deux visions ne sont pas strictement superposables. Ainsi, chaque expérience nécessite un préalable de connaissances sur la taille de la diversité et sur le niveau de stabilité et/ou d'instabilité temporelle. De plus, l'hétérogénéité spatiale doit aussi systématiquement être évaluée.

► Perspectives

Les techniques de *fingerprint* ne sont pas encore réellement utilisées pour identifier les risques infectieux émergents. Elles présentent néanmoins un énorme potentiel pour observer le monde microbien (chapitre 10) et devenir des outils essentiels d'approche des phénomènes d'émergence au sein des communautés microbiennes. En plus d'être un nouveau moyen d'investigation, elles représentent aussi une approche pluridisciplinaire de l'émergence. Les micro-organismes simplement émergents ou agents pathogènes émergents étudiés sont en effet re-inclus, *via* les techniques de *fingerprint*, dans leur contexte biologique, celui d'un écosystème microbien.

Méthodes innovantes pour la détection de champignons pathogènes forestiers émergents

Marie-Laure DESPREZ-LOUSTAU, Cécile ROBIN,
Marc BUÉE, Olivier FABREGUETTES, Claude HUSSON,
Brigitte LUNG-ESCArmANT, Annie YART,
Jean-Jacques GODON

► Motivations et objectifs

Les forêts françaises représentent une surface de plus de 15 millions d'hectares et constituent un patrimoine économique, écologique et social particulièrement important. Ces forêts, tout en étant majoritairement façonnées par l'action de l'homme et souvent gérées pour la production de ressources ligneuses, constituent des écosystèmes beaucoup moins artificialisés que les agrosystèmes, avec des essences pour la plupart indigènes et une forte biodiversité inter- et intraspécifique. Le suivi de la santé des forêts est assuré en France par le département Santé des forêts du ministère de l'Agriculture, notamment dans le cadre du Réseau européen de surveillance. Pour la période récente, le taux annuel de mortalité est globalement faible, de l'ordre de 0,2 % toutes essences confondues (MAP, 2000). Toutefois certaines pathologies peuvent occasionner, de façon conjoncturelle, des dégâts importants, et plusieurs épisodes catastrophiques conduisant à de fortes mortalités sur des essences particulières sont survenus au cours des siècles passés et en cours. Ces phénomènes sont souvent associés à des agents pathogènes « nouveaux » — parasites exotiques introduits (Delatour *et al.*, 1985) comme *Phytophthora cinnamomi* sur châtaigniers

et chênes, oïdium des chênes, *Cryphonectria parasitica* du châtaignier, graphiose de l'orme ou provenant de modifications génétiques —, races virulentes de rouille sur peuplier, dépérissement des aulnes lié à une espèce hybride de *Phytophthora* (Ioos *et al.*, 2006a). Plusieurs autres exemples d'épidémies forestières dévastatrices liées à des agents pathogènes d'origine exotique sont connus dans d'autres régions du monde, parmi lesquels les cas de *P. cinnamomi* dans les forêts d'Eucalyptus en Australie, de *C. parasitica* dans les forêts de châtaigniers du Nord-Est des États-Unis, et plus récemment de *P. ramorum* sur chênes en Californie, sont particulièrement documentés.

Les risques d'épidémies émergentes liés à des invasions de parasites pourraient fortement augmenter avec le changement global (Harvell *et al.*, 2002 ; chapitre 2). Dans le cas de la santé des forêts, une approche épidémiologique prévisionnelle incluant les risques d'émergence est d'autant plus justifiée que les ajustements de gestion à court terme — et les méthodes de lutte contre les maladies — sont très limités dans ces écosystèmes. Les capacités de détection de nouveaux agents pathogènes sont à la base de toute approche sur l'émergence. Les méthodes récemment développées faisant appel à des outils moléculaires, en particulier dans la région de l'ADN ribosomal (chapitre 9), offrent des perspectives particulièrement intéressantes par la possibilité de détections multiples et sans *a priori*. On peut ici rappeler que parmi les 1,5 million d'espèces de champignons supposées exister, seules 5 à 10 % sont connues (Hawksworth, 2001). Ainsi, de nombreux agents pathogènes introduits, à l'origine d'épidémies dévastatrices, étaient inconnus auparavant (Desprez-Loustau *et al.*, 2007). *Phytophthora ramorum*, récemment identifié à la fois en Californie (comme agent responsable de la mort subite des chênes) et en Europe (essentiellement comme agent de taches foliaires sur arbustes en pépinières), en est un bon exemple. Les études génétiques suggèrent très fortement son introduction dans les deux zones, mais son origine demeure inconnue. L'Asie et les zones tropicales pourraient ainsi constituer des zones réservoirs d'un grand nombre d'espèces pathogènes constituant des menaces non identifiées pour les écosystèmes tempérés, notamment européens.

Dans ce contexte, l'approche conventionnelle de détection des parasites, basée sur une identification spécifique, avec une application dans les réglementations de quarantaine sous la forme de listes d'espèces (chapitre 32), apparaît insuffisante et inefficace pour prévenir l'arrivée de nouveaux agents pathogènes. Ainsi, le développement d'outils de détection multispécifiques aptes à mettre en évidence des organismes recherchés, mais aussi des espèces non identifiées, semble indispensable.

L'objectif du projet était de développer deux types d'outils basés sur la détection de séquences multiples de l'ADN ribosomal : une biopuce ou TIM (*Taxonomic Identification Microarray*) ; une méthodologie basée sur l'analyse de profils SSCP (*Single Strand Conformation Polymorphism*). Le potentiel des biopuces (*Microarrays*) comme outils de détection simultanée de plusieurs agents pathogènes a été souligné, mais les applications actuelles concernent surtout les bactéries (Vora *et al.*, 2004). La méthode SSCP a été développée au départ pour l'étude du polymorphisme des gènes. Elle a été utilisée de façon plus récente en écologie microbienne, essentiellement encore pour l'étude des communautés bactériennes (Godon *et al.*, 2001 ; Leclerc *et al.*, 2004 ; Loisel *et al.*, 2006). Deux groupes de champignons (*sensu lato*)

pathogènes forestiers importants et représentatifs de grands modes de dissémination, sont ciblés dans le projet : *Phytophthora* spp. et ascomycètes véhiculés par les scolytes, en particulier Ophiostomatales et Microascales. Le genre *Phytophthora*, appartenant au phylum des *Oomycota* (*Chromista*, et donc non « champignons vrais »), comprend quelques dizaines d'espèces, dont plusieurs agents pathogènes de plantes ayant occasionné des dégâts sévères (*P. ramorum* et *P. cinnamomi* déjà cités, ou *P. infestans*, agent du mildiou de la pomme de terre). De nombreuses espèces ont été décrites récemment dans ce genre, en lien avec l'émergence de nouvelles maladies, comme *P. quercina* et d'autres espèces impliquées dans les dépérissements de chênes (Delatour *et al.*, 2001) ou encore *P. alni*, responsable d'un dépérissement des aulnes depuis les années 1990 en Europe (Ioos *et al.*, 2006a). De nombreux *Phytophthora* sont telluriques (disséminés à longue distance via le matériel végétal infecté en pépinière) et véhiculés par l'eau. Les ascomycètes (*Eumycota*) vectorisés par des scolytes constituent un autre groupe de champignons pathogènes forestiers importants, à l'origine de flétrissements des arbres (par occlusion du système vasculaire ; exemple de *Ophiostoma novo-ulmi*, agent de la graphiose de l'orme) ou de colorations anormales du bois.

► Méthodologie et résultats

Mise au point de la biopuce

Le séquençage de l'ITS complet (espaceur interne transcrit, ITS1 et ITS2) des 27 espèces de la collection de *Phytophthora* du Laboratoire national de la protection des végétaux (LNPV, Nancy) a été réalisé en utilisant la paire d'amorces ITS6-ITS4. Le polymorphisme des séquences ainsi obtenues a été analysé, en élargissant à d'autres espèces de *Phytophthora*, à partir des séquences collectées sur le site du NCBI¹. L'objectif était d'abord d'identifier une région consensus des *Phytophthora* au niveau de l'ITS (classe I), en vue de produire un oligonucléotide dégénéré pour détecter la présence d'espèces de *Phytophthora* dans le sol. Dans un deuxième temps, le polymorphisme interspécifique a été recherché en vue de la caractérisation de chaque espèce.

Pour la majorité des espèces de *Phytophthora*, nous avons clairement confirmé que les deux régions ITS (ITS1 et ITS2) présentent suffisamment de polymorphisme dans leurs séquences pour pouvoir discriminer spécifiquement les *Phytophthora*, en accord avec de récents travaux (Cooke *et al.*, 2000). Ces polymorphismes permettent de dessiner des séquences oligonucléotides de faible taille (25 à 50 mer) pour le développement de la puce (membrane) taxonomique. Cependant, quelques espèces comme *P. ilicis* et *P. pseudosyringae* ou différentes sous-espèces de *P. alni*, offrent très peu de variabilité interspécifique dans leurs séquences ITS. Dans ce cas, des oligonucléotides fusionnés ont été définis, correspondant à l'assemblage de deux régions (environ 20 à 30 mer chacune) localement distinctes sur l'ITS, avec une ou deux bases spécifiques de l'espèce étudiée.

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, consulté le 1^{er} juillet 2010.

Tous les oligonucléotides ont été validés *in silico*, à partir de 75 séquences correspondant à trente espèces distinctes. Certains de ces oligonucléotides ont également été validés en Dot-Blot. Les deux lots d'oligonucléotides, simples et fusionnés, ont été synthétisés par la société Opéron Biotechnologie et « spottés » sur membrane de Nylon. La validation de la membrane a été réalisée par hybridation avec les régions [33P]ITS ou [33P]ITS2 amplifiées à partir de l'ADN génomique des cultures pures issues de la collection du laboratoire LNPV. Malheureusement, de nombreux cas d'hybridations croisées ont été observés dès ces premières étapes de validation de la puce.

Analyse de profils SSCP

Choix des amorces

La première étape a été le choix des amorces pour l'amplification de séquences d'ADN ribosomal, selon les critères suivants :

- sensibilité et sélectivité par rapport aux groupes de champignons d'intérêt ;
- taille du fragment amplifié : dans le cas des SSCP et compte tenu de la méthodologie utilisée (séquenceur ABI moncapillaire avec le logiciel ABI Prism 310), le fragment ne doit pas excéder 350 pb (paires de base), de façon à ce que le pic soit dans la fenêtre lisible avec un marqueur à 100 pb.

Pour les *Phytophthora*, la paire d'amorces ITS6-ITS7, mise au point pour favoriser l'amplification de l'ADNr des oomycètes (Cooke *et al.*, 2000), a été choisie. La région amplifiée se situe dans l'ITS1 ; le produit d'amplification est d'environ 300 pb et a permis la discrimination de 29 espèces de *Phytophthora* par la méthode SSCP sur gel d'acrylamide (Kong *et al.*, 2003).

Pour les champignons ascomycètes véhiculés par les scolytes, les amorces NL1-NL2 ont été choisies, car elles ont été utilisées avec succès chez un grand nombre de champignons de bleuissement du bois véhiculés par les insectes et particulièrement les Ophiostomatales (Kim *et al.*, 1999), tout en générant un produit de 350 pb (situé dans le gène du 28S rRNA).

Validation de la spécificité des pics

Les produits amplifiés, incluant les amorces dont une marquée avec un fluorophore, ont été séparés sur un séquenceur avec une sortie sous forme de profils constitué de pics. L'utilisation de la méthode SSCP pour caractériser la diversité fongique d'un échantillon repose sur le postulat que chaque pic correspond à une séquence et, par extension, à une espèce. Afin de vérifier ce postulat, la méthode a été appliquée aux amplifiats obtenus à partir de cultures pures de 27 espèces de *Phytophthora* (fournies par le LNPV) et de cinq espèces d'ascomycètes vectorisées par des scolytes : *Aureobasidium pullulans*, *Ceratocystis pilifera*, *Ophiostoma brunneo-ciliatum*, *O. ips* et *Sphaeropsis sapinea* (cultures fournies par l'Inra Orléans et le Centre technique du bois et de l'ameublement).

L'aptitude de la méthode à produire des profils spécifiques (une signature = un pic par espèce) a été vérifiée dans la plupart des cas. Pour les espèces associées aux insectes, quatre pics différents ont été obtenus pour les cinq espèces testées, *O. ips*

et *O. brunneo-ciliatum* n'étant pas différenciés (fig. 10.1, planche couleur 3). Dans le cas des *Phytophthora*, 24 pics ont été obtenus pour 27 espèces testées ; il existe deux pics communs à plusieurs espèces : un pour *P. lateralis*, *P. pseudosyringae* et *P. alni* subsp. *uniformis*, un autre pour *P. fragariae* var. *rubi* et *P. psychrophila*. Dans quelques cas (6 espèces), le pic principal est accompagné d'un pic secondaire. La reproductibilité des résultats, y compris le pic secondaire, a été vérifiée pour *P. cinnamomi* (fig. 10.2, planche couleur 3). L'absence de variabilité au sein d'une espèce a été vérifiée en comparant les profils de cinq souches différentes de *P. cinnamomi* et de trois souches différentes de *Sphaeropsis sapinea*.

Application de la méthode à des échantillons biologiques

L'aptitude de la méthode à détecter une espèce de *Phytophthora* inoculée sur feuilles a été vérifiée (fig. 10.2, planche couleur 3).

La méthode a ensuite été appliquée à des échantillons biologiques « naturels », contenant les organismes d'intérêt :

- sols supposés naturellement infectés (provenant d'aulnaies ou de chênaies dépérissantes) ou artificiellement contaminés par des *Phytophthora* : détection directement à partir des sols ou après un filtre biologique (feuilles de rhododendron, considéré comme « hôte universel », exposées comme pièges sur les suspensions de sols) ;
- insectes (*Ips sexdentatus*) naturellement infectés, piégés dans des billons de pins, et galeries maternelles correspondantes.

Les profils obtenus à partir d'ADN extraits de sols sont relativement complexes. À partir de cinq sols étudiés, 17 pics principaux ont été obtenus, dont quatre seulement communs à deux ou trois sols, et de nombreux pics secondaires (fig. 10.3, planche couleur 4). Deux des pics principaux seraient assignables à *P. quercina* et *P. megasperma* respectivement, d'après la comparaison des pics obtenus à partir des cultures pures. *P. quercina* est couramment isolé en chênaies. Par contre, *P. alni* n'a pas été retrouvé, y compris dans certains échantillons de sols d'aulnaie, où sa présence a été révélée par amplification spécifique.

Dans le cas des échantillons de feuilles utilisées comme pièges biologiques pour des sols contaminés artificiellement ou naturellement, des profils relativement simples et homogènes ont été observés, avec trois pics principaux communs, présents également chez les feuilles exposées à des sols « témoins » (non artificiellement contaminés). Un pic supplémentaire était présent chez l'échantillon exposé à un sol naturellement contaminé (fig. 10.4, planche couleur 5). Aucun de ces pics ne correspondait à une des 2 espèces utilisées pour contaminer le sol, *P. cinnamomi* et *P. citricola*, ou naturellement présente (*P. cinnamomi*), alors que celles-ci avaient été réisolées à partir d'échantillons de feuilles placées dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les extractions d'ADN. On peut toutefois mentionner la présence d'un pic d'amplitude faible co-localisé avec celui de *P. cinnamomi* pour le sol naturellement infecté.

Les profils obtenus à partir d'ADN de scolytes présentaient un petit nombre de pics bien distincts (deux à quatre pour neuf des dix insectes étudiés). Au total, sept pics principaux ont été identifiés, dont quatre communs à la plupart des insectes (cinq à neuf cas sur dix), les trois autres n'étant observés que pour un seul insecte. Aucun de ces pics n'a pu être assigné à une espèce testée en culture pure (fig. 10.5, planche couleur 5).

De même, l'ADN extrait du bois entourant les galeries présentait un profil avec deux à quatre pics, dont un commun à sept galeries sur huit, et deux communs à quatre galeries et également présents chez les insectes (fig. 10.6 et 10.7, planche couleur 6). Huit autres pics ne se trouvaient que dans une galerie ; l'un de ceux-ci pourrait être assigné à *A. pullulans*, *O. ips* et *O. brunneo-ciliatum* n'ayant pas été retrouvés par SSCP, alors que les deux espèces ont été isolées à partir de sept échantillons sur dix (insecte et/ou galerie : quatre fois *O. ips*, quatre fois *O. brunneo-ciliatum*).

Au total, les profils SSCP ont permis de révéler la présence de cinq espèces de champignons couramment associées aux insectes et/ou à leurs galeries : deux espèces portées par les insectes mais ne se développant pas dans le bois, deux espèces vectorisées par les insectes, et se développant dans le bois (mais n'appartenant pas aux espèces de références testées), et enfin une espèce présente dans le bois mais pas sur les insectes.

►► Discussion

Ces résultats préliminaires montrent le potentiel des deux méthodologies testées, biopuce et analyse des profils SSCP, pour la détection multiple de deux groupes de champignons parasites forestiers : *Phytophthora* spp. et ascomycètes vectorisés par scolytes. Toutefois, l'application de ces méthodes bute encore sur deux principales limites, qui devront faire l'objet d'études complémentaires.

Résolution spécifique par l'ADN ribosomique

Pour les deux méthodes, puce taxonomique et SSCP, nous nous sommes basés sur l'utilisation de l'ADN ribosomique pour différencier les espèces à l'intérieur d'échantillons complexes. Bien que l'intérêt de cette région génomique pour une caractérisation spécifique ait été confirmé, en accord avec des travaux antérieurs, et notamment l'utilisation de l'ITS en phylogénie (Cooke *et al.*, 2000 ; De Beer *et al.*, 2003), son polymorphisme est parfois insuffisant pour une utilisation sur une puce taxonomique ou pour des profils SSCP, reposant sur des séquences amplifiées ou hybridées relativement courtes. Des problèmes d'hybridations croisées ont également été observés pour des champignons ascomycètes et basidiomycètes (El Karkouri *et al.*, 2007). Il semble donc indispensable, au moins pour la biopuce, d'élargir le spectre de marqueurs génétiques potentiels pour permettre l'identification de *Phytophthora* issus d'échantillons naturels. Certains gènes fonctionnels, comme ceux codant les élicitines, la β -tubuline ou le facteur d'élongation EF1 alpha (Blair *et al.*, 2008 ; Ioos *et al.*, 2006b), devraient permettre d'améliorer la spécificité d'un tel outil de diagnostic moléculaire.

Représentativité des résultats

Comme déjà rapporté dans la littérature (Nikolcheva *et al.*, 2003), les résultats en termes de présence d'espèces sont différents par empreinte génétique (SSCP) et par les méthodes traditionnelles d'isolement. Ces deux types de méthodes donnent en fait deux images différentes d'une même réalité invisible, avec le biais de la

dominance pour les SSCP (seuls les pics dominants peuvent être identifiés et éventuellement assignés à des espèces) et le biais de la culture pour les isolements. Dans le cas des feuilles de rhododendron utilisées comme pièges par exemple (fig. 10.4, planche couleur 5), le pic commun (y compris dans le cas des sols témoins) pourrait être lié à une contamination asymptomatique des feuilles avant ou pendant le piégeage. L'espèce responsable de ces contaminations serait mieux amplifiée que *P. cinnamomi* et *P. citricola*, mais plus difficilement isolable sur notre milieu sélectif. Le pic obtenu à partir du sol naturellement infecté pourrait correspondre à une espèce de *Phytophthora* (ou de *Pythium*) non identifiée avec nos références SSCP, capable d'infecter les feuilles de rhododendron, mais non détectée par isolement.

Dans le cas de la biopuce, les problèmes d'hybridations variables et non reproductibles entre sondes d'une même membrane que nous avons rencontrés, paraissent relativement inhérents à la méthode et aux marqueurs moléculaires étudiés. Des améliorations sont envisageables en combinant l'utilisation de nouveaux oligonucléotides (non seulement dans d'autres régions génomiques mais également plus longs, à température de fusion des amorces élevée et homogène), l'optimisation des conditions d'hybridation et de nouvelles méthodes d'analyse (Anderson *et al.*, 2006).

Le problème de la qualité des extractions d'ADN à partir d'échantillons issus de milieux naturels hétérogènes, tels que les sols forestiers et les biais d'échantillonnage, sont un autre aspect à considérer. De très petites quantités de sol (ou d'un autre matériel) sont utilisées dans le cas des méthodes moléculaires. La représentativité de ces très petits échantillons semblant encore plus problématique dans le cas des communautés fongiques que pour les communautés bactériennes (Ranjard *et al.*, 2003), justifiera donc un effort particulier dans les stratégies d'échantillonnage.

►► Perspectives

La détection d'organismes pathogènes ciblés au niveau spécifique a montré ses limites dans la prévention des maladies émergentes. Le développement d'outils de détection de type multiplex (amplification en un seul tube d'au moins deux fragments d'ADN différents) ciblant un groupe d'espèces défini (biopuce) ou un groupe d'espèces sans *a priori* (analyse de profils moléculaires, type SSCP), devient une nécessité. Des améliorations méthodologiques restent nécessaires pour accroître la représentativité des résultats fournis par les outils présentés ici. Toutefois, ces résultats permettent de suggérer deux types d'utilisation, en particulier pour la SSCP. Pour des substrats relativement simples, tels que feuilles, insectes ou bois, l'analyse de profils SSCP pourrait permettre de caractériser et de comparer différents assemblages d'espèces parmi un groupe d'espèces identifiées, et par ailleurs l'émergence éventuelle d'espèces initialement non caractérisées. Pour des milieux complexes tels que les sols, l'utilisation des profils ne peut pas être interprétée en nombre de pics, et donc d'espèces (éventuellement identifiables), mais permet de disposer d'indicateurs de diversité des communautés (Loisel *et al.*, 2006). L'optimisation de la méthode constituerait ainsi une avancée très intéressante dans une perspective d'étude écologique des communautés fongiques, notamment pour les champignons pathogènes des arbres forestiers.

Références bibliographiques

A

Agerholm J.S., Basse A., Christensen K., 1993. Investigations on the occurrence of hereditary diseases in the Danish cattle population 1989-1991. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 34 : 245-253.

Amann R.I., Ludwig W., Schleifer K.-H., 1995. Phylogenetic identification and *in situ* detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiological Reviews*, 59 : 143-69.

Anderson N., Szemes M., O'Brien P., De Weerd M., Schoen C., Boender P., Bonants P., 2006. Use of hybridization melting kinetics for detecting *Phytophthora* species using three-dimensional microarrays: demonstration of a novel concept for the differentiation of detection targets. *Mycological Research*, 110 : 664-671.

Artois M., Fromont E., Hars J., 2003. La faune sauvage, indicateur possible du risque de maladie émergente ? *Épidémiologie et Santé animale*, 44 : 21-31.

B

Bachetti P., 1989. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, 338 : 251.

Barnouin J., 1988. Pathologie des vaches laitières en Bretagne. Relations avec l'alimentation et le logement. *Cahiers de Statistique agricole*, 2 : 35-48.

Barnouin J., Vourc'h G., Dorr N., Baldo S., 2003. *Système d'Information Oracle-Internet-Java « émergences »*. Accessible à l'adresse :

<<http://www.inra.fr/maladies-emergentes>>, consulté le 16/09/2010.

Barnouin J., Vourc'h G., 2004. Les maladies émergentes : un défi pour le développement durable des productions animales. *Inra Productions Animales*, 17 : 355-336.

Blair J.E., Coffey M.D., Park S.Y., Geiser D.M., Kang S., 2008. A multi-locus phylogeny for *Phytophthora* utilizing markers derived from complete genome sequences. *Fungal Genetics and Biology*, 45 : 266-277.

Boichard D., Maignel L., Verrier E., 1997. The value of using probabilities of gene origin to measure genetic variability in a population. *Genetics Selection Evolution*, 29 : 5-23.

Brenner J., Orgad U., 2003. Epidemiological investigations of an outbreak of intestinal atresia in two Israeli dairy herds. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65 : 141-143.

Bryson D.G., 1985. Calf pneumonia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 1 : 237-257.

C

CDC, 1998. Preventing emerging infectious diseases: a strategy for the 21st century. Overview of the updated CDC Plan. *MMWR Recommendations and Reports*, 47 : 1-14.

Cohen C., Valleron A.J., 1999. When did bovine spongiform encephalopathy (BSE) start? Implications on the prediction of a new variant of Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD) epidemic. *International Journal of Epidemiology*, 28 : 526-531.

Colleau J.J., Moureaux S., Briend M., Bechu J., 2004. A method for the dynamic management of genetic variability in dairy cattle. *Genetic Selection Evolution*, 36 : 373-394.

Cooke D.E.L., Drenth A., Duncan J.M., Wagels G., Brasier C.M., 2000. A molecular phylogeny of *Phytophthora* and related Oomycetes. *Fungal Genetics and Biology*, 30 : 17-32.

Courchamp F., Suppo C., Fromont E., Bou-loux C., 1997. Dynamics of two feline retroviruses (FIV and FeLV) within one population of cats. *Proceedings of the Royal Society of London. Biological Sciences*, 264 : 785-794.

D

De Beer Z.W., Wingfield B.D., Wingfield M.J., 2003. The Ophiostomapeiceae complex in the Southern Hemisphere: a phylogenetic study. *Mycological Research*, 107 : 469-476.

Delatour C., Anselmi N., Barzanti P., Bianco M.C., Blaschke H., Brasier C.M., Capretti P., Desprez-Loustau M.L., Dreyer E., Hansen E.M., Heyne C., Jung T., Luisi N., Marçais B., Matyssek R., Maurel M., Oßwald W., Paoletti E., Ragazzi A., Robin C., Vannini A., Vettraino A.M., 2001. *Phytophthora* in the European oak forest: results of a European union research project. *Second International IUFRO Meeting on Phytophthora in Forests and Natural Ecosystems*. 30 September – 5 October 2001 in Perth and Albany, Western Australia.

Delatour C., Pinon J., Morelet M., 1985. Histoire et avenir de la pathologie forestière en France. *Revue Forestière Française*, 37 : 65-82.

Dériot G., Bizet J., 2001. Farines : l'alimentation animale au cœur de la sécurité sanitaire – 2 tomes. *Rapport de la Commission d'enquête du Sénat n° 321*. Paris, Sénat, 353 p.

Desprez-Loustau M.L., Robin C., Buée M., Courtecuisse R., Garbaye J., Suffert F., Sache I., Rizzo D., 2007. The fungal dimension of biological invasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 22 : 472-480.

Donovan G.A., Dohoo I.R., Montgomery D.M., Bennett F.L., 1998. Calf and disease factors affecting growth in female Holstein calves in Florida, USA. *Preventive Veterinary Medicine*, 33 : 1-10.

Duchesne A., Manciaux L., Gautier M., Floriot S., Grohs C., Fritz S., Druet T., Schelcher F., Ducos A., Eggen A., 2008. A generalized

caprine-like hypoplasia syndrome is localized within a 6-cM interval on bovine chromosome 13 in the Montbéliarde breed. *Animal Genetics*, 39 : 112-120.

E

Ecker D.J., Sampath R., Blyn L.B., Eshoo M.W., Ivy C., Ecker J.A., Libby B., Samant V., Sannes-Lowery K.A., Melton R.E., Russell K., Freed N., Barrozo C., Wu J., Rudnick K., Desai A., Moradi E., Knize D.J., Robbins D.W., Hannis J.C., Harrell P.M., Massire C., Hall T.A., Jiang Y., Ranken R., Drader J.J., White N., McNeil J.A., Crooke S.T., Hofstadler S.A., 2005. Rapid identification and strain-typing of respiratory pathogens for epidemic surveillance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 102 : 8012-8017.

El Karkouri K., Murat C., Zampieri E., Bonfante P., 2007. Identification of ITS sequence motifs in truffles: a first step toward their DNA barcoding. *Applied and Environmental Microbiology*, 73 : 5320-5330.

Elsen J.M., Aumont G., 2005. Organiser la recherche sur les maladies émergentes en France. *Inra Mensuel*, numéro spécial « Les zoonoses, recherches à l'Inra », 123 : 38-46.

F

Fernández A., Huang S.Y., Seston S., Xing J., Hickey R., Criddle C., Tiedje J., 1999. How stable is stable? Function versus community composition. *Applied and Environmental Microbiology*, 65 : 3697-3704.

G

Ganaba R., Bigras-Poulin M., Bélanger D., Couture Y., 1995. Description of cow-calf productivity in Northwestern Quebec and path models for calf mortality and growth. *Preventive Veterinary Medicine*, 24 : 31-42.

Gay E., Barnouin J., 2009. A nation-wide epidemiological study of acute bovine respiratory disease in France. *Preventive Veterinary Medicine*, 89 : 265-271.

Giovannoni S.J., Britschgi T.B., Moyer C.L., Field K.G., 1990. Genetic diversity in Sargasso Sea bacterioplankton. *Nature*, 345 : 60-63.

Godon J.J., Duthoit F., Delbes C., Millet L., Montel M.C., 2001. Use of molecular fingerprint for the study of complex microbial

ecosystem. Application to AOC Salers cheese. *Lait*, 81 : 257-262.

H

Harvell C.D., Mitchell C.E., Ward J.R., Altizer S., Dobson A.P., Ostfeld R.S., Samuel M.D., 2002. Climate warming and disease risks for terrestrial and marine biota. *Science*, 296 : 2158-2162.

Hawksworth D.L., 2001. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycological Research*, 105 : 1422-1432.

Haydon D.T., Cleaveland S., Taylor L.H., Laurenson K., 2002. Identifying reservoirs of infection: a conceptual and practical challenge. *Emerging Infectious Diseases*, 8 : 1468-1473.

Huston K., 1993. Heritability and diagnosis of congenital abnormalities in food animals. *Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice*, 9 : 1-9.

I

Ioos R., Andrieux A., Marçais B., Frey P., 2006a. Genetic characterization of the natural hybrid species *Phytophthora alni* as inferred from nuclear and mitochondrial DNA analyses. *Fungal Genetics and Biology*, 43 : 511-529.

Ioos R., Laugustin L., Schenck N., Rose S., Husson C., Frey P., 2006b. Usefulness of single copy genes containing introns in *Phytophthora* for the development of detection tools for the regulated species *P. ramorum* and *P. fragariae*. *European Journal of Plant Pathology*, 116 : 171-176.

K

Kim S.H., Han A., Uzunovic A., Breuil C., 1999. Specificity of the universal ribosomal DNA primers against softwood sapstain fungi. *Material und Organismen*, 32 : 183-193.

Kiorpes A.L., Butler D.G., Dubielzig R.R., Beck K.A., 1988. Enzootic pneumonia in calves: clinical and morphologic features. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 10 : 248-260.

Kong P., Hong C.X., Richardson P.A., Gallegly M.E., 2003. Single-strand-conformation polymorphism of ribosomal DNA for rapid

species differentiation in genus *Phytophthora*. *Fungal Genetics and Biology*, 39 : 238-249.

L

Leclerc M., Delgenès J.P., Godon J.J., 2004. Diversity of the archaeal community in 44 anaerobic digesters as determined by single strand conformation polymorphism analysis and 16S rDNA sequencing. *Environmental Microbiology*, 6 : 809-819.

Loisel P., Harmand J., Zemb O., Latrille E., Lobry C., Delgenès J.P., Godon J.J., 2006. Denaturing gradient electrophoresis (DGE) and single-strand conformation polymorphism (SSCP) molecular fingerprintings revisited by simulation and used as a tool to measure microbial diversity. *Environmental Microbiology*, 8 : 720-731.

M

Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, 2001. *Les indicateurs de gestion durable des forêts françaises (édition 2000)*. Paris, MAP, 129 p.

Morse S.S., 2004. Factors and determinants of disease emergence. *Scientific and Technical Review of the OIE*, 23 : 443-451.

Muyzer G., de Waal E.C., Uitterlinden A.G., 1993. Profiling of complex microbial populations by denaturing gradient gel electrophoresis analysis of polymerase chain reaction-amplified genes coding for 16S rRNA. *Applied and Environmental Microbiology*, 59 : 695-700.

N

Nagahata H., 2004. Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency (BLAD): A review. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66 : 1475-1482.

Nikolcheva L.G., Cockshutt A.M., Bärlocher F., 2003. Determining diversity of freshwater fungi on decaying leaves: comparison of traditional and molecular approaches. *Applied and Environmental Microbiology*, 69 : 2548-2554.

O

Olsen G.J., Lane D.L., Giovannoni S.J., Pace N.R., 1986. Microbial ecology and evolution: a ribosomal RNA approach. *Annual Review of Microbiology*, 40 : 337-365.

Orphan V.J., Taylor L.T., Hafenbradl D., DeLong E.F., 2000. Culture-dependent and culture-independent characterization of microbial assemblages associated with high-temperature petroleum reservoirs. *Applied and Environmental Microbiology*, 66 : 700-711.

P

Peu P., Brugère H., Pourcher A.M., Kérou-rédan M., Godon J.J., Delgenès J.P., Dabert P., 2006. Dynamics of a pig slurry microbial community during anaerobic storage and management. *Applied and Environmental Microbiology*, 72 : 3578-3585.

R

Ranjard L., Lejon D.P.H., Mougél C., Scher-rer L., Merdinoglu D., Chaussod R., 2003. Sampling strategy in molecular microbial ecology: influence of soil sample size on DNA fingerprinting analysis of fungal and bacterial communities. *Environnemental Microbiology*, 5 : 1111-1120.

Rossignol M., Sébillot P., 2002. Automatic generation of sets of keywords for theme characterization and detection. In Morin A., Sébillot P. (dir.), *Actes des 6^{es} Journées internationales d'analyse statistique des données textuelles*. Saint-Malo, 653-664.

S

Saegerman C., Claes C., Dewaele A., Des-mecht D., Rollin F., Hamoir J., Gustin P., Czaplicki G., Bughin J., Wullepit J., Laureys J., Roels S., Berkvens D., Vanopdenbosch E., Thiry E., 2003. Diagnostic différentiel des troubles à expression nerveuse dans l'espèce bovine en Europe occidentale. *Scientific and Technical Review of the OIE*, 22 : 61-82.

Sarradet M., 1883. Un cas de tremblante sur un bœuf. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 7 : 310-312.

Schmitt-Van de Leemput E., Assié S., Gesché H., Roch N., Salat O., Seegers H., Timsit E., 2007. Consensus sur l'abord des maladies respiratoires. *Le Point Vétérinaire*, 38 : 281.

Syed M., Shanks R.D., 1992. *Atresia coli* inherited in cattle. *Journal of Dairy Science*, 75 : 1105-1111.

T

Thomsen B., Horn P., Panitz F., Bendixen E., Petersen A.H., Holm L.E., Nielsen V.H., Age-rholm J.S., Arnbjerg J., Bendixen C., 2006. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP- N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Research*, 16 : 97-105.

U

Uttenthal A., Larsen L.E., Philipsen J.S., Tjørnehoj K., Viuff B., Nielsen K.H., Nielsen T.K., 2000. Antibody dynamics in BRSV-infected Danish dairy herds as determined by isotype-specific immunoglobulins. *Veterinary Microbiology*, 76 : 329-341.

V

Valarcher J.F., Schelcher F., Bourhy H., 2000. Evolution of bovine respiratory syncytial virus. *Journal of Virology*, 74 : 10714-10728.

Virtala A.M.K., Gröhn Y.T., Mechor G.D., Dubovi E.J., 2000. Association of seroconversion with isolation of agents in transtracheal wash fluids collected from pneumonic calves less than three months of age. *Bovine Practitioner*, 34 : 77-80.

Vora G.J., Meador C.E., Stenger D.A., Andreadis J.D., 2004. Pathogen detection. *Applied and Environmental Microbiology*, 70 : 3047-3054.

Vourc'h G., Barnouin J., 2004. *Detection of animal emerging diseases through atypical syndromes: the "emergences" system*. Lecture in the frame of the "Emerging Animal Health Issues Identification and Analysis Training Course", Center for Emerging Issues, September 2004, Fort Collins.

Vourc'h G., Bridges V.E., Gibbens J., De Groot B.D., McIntyre L., Poland R., Barnouin J., 2006. Detecting emerging diseases in farm animals through clinical observations. *Emerging Infectious Diseases*, 12 : 204-210.

W

Ward D.M., Weller R., Bateson M.M., 1990. 16S rRNA sequences reveal numerous uncultured microorganisms in a natural community. *Nature*, 345 : 63-65.

Wéry N., Bru-Adan V., Minervini C., Delgènes J.P., Garrelly L., Godon J.J., 2008. Dynamics of *Legionella* spp. and bacterial populations during invasion by *L. pneumophila* in a cooling towers installation. *Applied and Environmental Microbiology*, 74 : 3030-3037.

Z

Zumstein E., Moletta R., Godon J.J., 2000. Examination of two years of community dynamics in an anaerobic bioreactor using fluorescence polymerase chain reaction (PCR) single-strand conformation polymorphism analysis. *Environmental Microbiology*, 2 : 69-78.

Troisième partie

Détection statistique et modélisation de la dynamique des émergences

La caractérisation biomathématique de l'émergence est un passage nécessaire à son analyse, le développement d'une maladie émergente impliquant une dynamique de diffusion plus ou moins rapide au sein d'un espace donné sous la dépendance d'un ensemble de facteurs de risque intervenant à diverses échelles. Ainsi l'émergence, qui concerne initialement un faible nombre de cas, doit pouvoir être notamment différenciée de la maladie sporadique. Par ailleurs, des maladies se présentant sous une forme endémique peuvent présenter des émergences localisées (conséquences, par exemple, du développement d'un variant très pathogène d'un germe), qu'il convient de détecter et d'expliquer. L'étude des conditions systémiques présidant à l'émergence — et à sa diffusion au sein d'un champ ou d'un élevage — ainsi que l'évaluation du potentiel épidémique d'une maladie émergente au niveau de la population générale, sont également nécessaires à réaliser pour pouvoir décider à bon escient de la conduite à tenir pour lutter contre les risques émergents. Ces défis supposent l'existence de méthodes adaptées à la modélisation des événements rares, à la détection spatio-temporelle de *clusters*, ainsi qu'à l'analyse de la dissémination des agents pathogènes au sein d'un organisme et de l'environnement.

Dans cette perspective, les contributions qui suivent seront l'occasion pour le lecteur d'appréhender les approches de statistique et de modélisation aptes à faire de

l'émergence, en tant que phénomène biologique complexe, un objet biomathématique à part entière. Dans une première contribution, Senoussi *et al.* (chapitre 11) présentent les méthodologies d'analyse statistique des « anomalies », qui sont ensuite appliquées par Charras-Garrido *et al.* (chapitre 12) et par Gay *et al.* (chapitre 13). Des cadres de modélisation de propagation de maladies au sein de peuplements végétaux sont ensuite présentés, à partir d'une étude de cas (Soubeyrand et Sache, chapitre 14) ou de façon totalement générique (Franc et Peyrard, chapitre 15). Le potentiel épidémique d'une maladie émergente est discuté dans le cadre des maladies humaines (Boëlle, chapitre 16). Les ultimes contributions de la troisième partie de l'ouvrage, qui font la part belle aux situations « réelles », artificielles (Glize *et al.*, chapitre 17) ou naturelles (Chevalier *et al.*, chapitre 18 ; Souris *et al.*, chapitre 19), rassureront le lecteur rebuté par les développements théoriques ; au final, les applications à la fièvre de la vallée du Rift (chapitre 18) et à l'influenza aviaire en Thaïlande (chapitre 19) démontrent la puissance et la nécessité, en matière d'étude de l'émergence, de l'association entre approches de modélisation et travaux de terrain.

Méthodes statistiques de détection d'anomalies spatio-temporelles en épidémiologie

Rachid SENOUSSI, Émilie GAY, Christine JACOB

► Motivations et objectifs

La notion d'émergence en épidémiologie fait appel à un ensemble de concepts interdépendants, aux frontières souvent floues et pas toujours consensuelles. Par ailleurs, l'utilisation de méthodes mathématiques/statistiques pour la détection d'émergences exige des définitions précises de ce qui doit être détecté. Un consensus dans la définition de l'émergence peut être aidé, mais non construit par le seul modélisateur. Un retard dans le consensus ne doit pas cependant empêcher l'utilisation de méthodes statistiques variées pour éclairer les diverses facettes de l'émergence (chapitre 1). Il faut seulement veiller à l'adéquation entre la question posée et la méthode proposée.

La définition de l'émergence comme « augmentation significative de l'incidence d'une maladie dans un cadre spatio-temporel donné » peut sembler suffire en soi. Elle se décline pourtant en une multitude de sous-questions afférentes au type de dynamique, aux conditions environnantes, et aux échelles considérées (intensité des événements, de l'espace, de la durée). Nous compléterons pourtant très peu cette définition globale, en parlant surtout de la présence « d'anomalies » et des méthodes statistiques assez génériques pour détecter la survenue et/ou la distribution d'événements d'intérêt. Le développement de ces méthodes est d'autant plus nécessaire que l'installation croissante de réseaux de surveillance et de la vigilance dans le domaine de la santé publique fournit des quantités imposantes de données à analyser en temps réel.

► Méthodologie et résultats

Les méthodes d'inférence statistique en épidémiologie impliquent l'usage de modèles sous-jacents pour la comparaison entre données passées et données actuelles. En ce qui concerne les émergences, ces méthodes supposent généralement que la maladie observée est ancienne, et qu'il s'agit de déceler l'amplification soudaine de l'endémie. Développées initialement pour des séries temporelles, on trouve dans la littérature (Bailey, 1986 ; Castillo-Chavez, 2002) plusieurs méthodes basées sur différentes conceptions de l'agrégation, comme :

- le changement de régime ou de rupture de modèle sous-jacent aux observations (de moyennes, de fréquences dans des séries chronologiques) ;
- la loi de l'intervalle de temps entre événements successifs ;
- le taux de génération de nouveaux cas par cas (nombre reproductif de base R_0) ;
- le maximum de cas dans des intervalles de temps (notion d'agrégat) ;
- l'accroissement significatif de la somme cumulée ;
- le dépassement de seuils ;
- l'existence de tendances globales à la croissance du processus.

Il s'agit dans tous les cas de détecter différents types « d'anomalies » de comportement dans une suite d'événements temporels. Toutefois, mis à part le caractère causal du temps, ces approches restent valables non seulement pour la dimension spatiale ou spatio-temporelle mais aussi pour étudier des dépendances vis-à-vis de variables facteurs de risques (environnement, caractères...).

Parmi les types d'anomalies observées lors de l'émergence d'événements particuliers, on s'intéresse très fréquemment au type « *clusters* » de cas. Aussi, existe-t-il un grand nombre de méthodes reposant sur différentes notions de proximité et d'interaction entre cas pour différents contextes. Nous allons maintenant présenter succinctement l'esprit de ces méthodes et en détailler deux exemples assez illustratifs.

Un cadre formel de travail

La modélisation de la présence « d'anomalies » dans la distribution des cas d'une maladie suppose :

- *une population de référence* (ou en conditions normales). Celle-ci peut être connue à des degrés divers : par échantillonnage, par extrapolation sur d'autres maladies, ou de façon théorique (par hypothèses). Elle se distribue en général de façon *hétérogène* dans l'espace, le temps mais aussi vis-à-vis des autres composantes (facteurs de risque). Elle sera décrite par le biais d'une *intensité* (ou densité de présence) $\lambda_0(x, t, z)$ où x désigne les coordonnées spatiales, t le temps et z le vecteur des covariables par rapport à une mesure standard sur l'ensemble (espace, temps, covariables) $X \times T \times Z$. Pour des hypothèses de travail plus complexes, telle que la nature contagieuse de la maladie, on précisera la structure des interactions entre individus pour les variables x, t, z par la donnée d'une fonction du 2^e ordre $\rho_0(\omega, \omega')$, où ω et ω' sont des triplets de $X \times T \times Z$. La fonction ρ_0 décrit globalement la densité de probabilité de trouver simultanément un individu de coordonnées $\omega' = (x', t', z')$ sachant qu'il existe un individu de coordonnées $\omega = (x, t, z)$;

– un processus de points (les cas ou événements), en juxtaposition à la population de base, ayant une intensité propre $\lambda_1(x, t, z)$ et/ou une structure d'interaction $\rho_1(\omega, \omega')$.

Modèles

La question posée est de savoir si le processus de points possède la même structure que la population de base (intensité et/ou interaction) et de détecter ensuite s'il y a lieu, les « zones » de l'ensemble (espace \times temps \times covariables) où s'observe une différence ou une anomalie statistiquement significative. Par exemple, on écrit pour l'intensité :

$$\lambda_1(x, t, z) = \alpha(x, t, z) \cdot \lambda_0(x, t, z)$$

et on propose une gamme de modèles paramétriques où l'on spécifie les hypothèses de travail, comme l'introduction de covariables, de foyers d'infection, d'interactions entre les cas, des indépendances entre espace et temps, de présence de gradients dans la fonction α , *i.e.*

$$\alpha(x, t, z) = \text{constante}, \quad \alpha(x, t, z) = \alpha(t), \quad \alpha(x, t, z) = \alpha(t, x), \quad \alpha(x, t, z) = \alpha_1(t) \cdot \alpha_2(x) \dots$$

On peut ajouter aussi une couche *d'a priori* bayésien sur les paramètres, souvent mais pas toujours justifiée, selon les cas. Le choix d'un modèle particulier n'est jamais évident, aussi se contente-t-on le plus souvent de méthodes non paramétriques « aveugles » en testant l'existence globale d'anomalies avant de tenter de les localiser.

►► Détection d'anomalies de type agrégats

On distingue globalement deux types de méthodes (Elliot *et al.*, 2000 ; Lawson *et al.*, 1999) :

- les méthodes « non spécifiques », qui mettent simplement en évidence le caractère agrégatif des cas (sans les localiser) et s'appuient en général sur des statistiques de distances entre les points ;
- les méthodes « spécifiques », qui cherchent à localiser les agrégats et à calculer leur significativité, et se basent sur le comptage relatif des cas par zone (fig. 11.1).

Deux exemples représentatifs de méthodes

Test d'agrégation globale par proches voisins

La méthode (Cuzick et Edwards, 1990) concerne une population de cas et de témoins : $\delta_i = 1$ ou 0 selon que l'individu i est un cas ou un témoin. On mesure pour chaque individu, le nombre d_i^m de cas parmi ses m plus proches voisins et on calcule la statistique $T_m = \sum_i \delta_i d_i^m$. De façon plus générale, on construit des statistiques $\sum_i \sum_j \delta_i \delta_j a_{ij}^m$ où les a_{ij}^m peuvent dénoter la présence ou la distance des cas par rapport aux autres dans un voisinage. La significativité de la valeur de la statistique observée est évaluée par des méthodes de permutations ou par des méthodes MCMC (Monte Carlo Markov Chains).

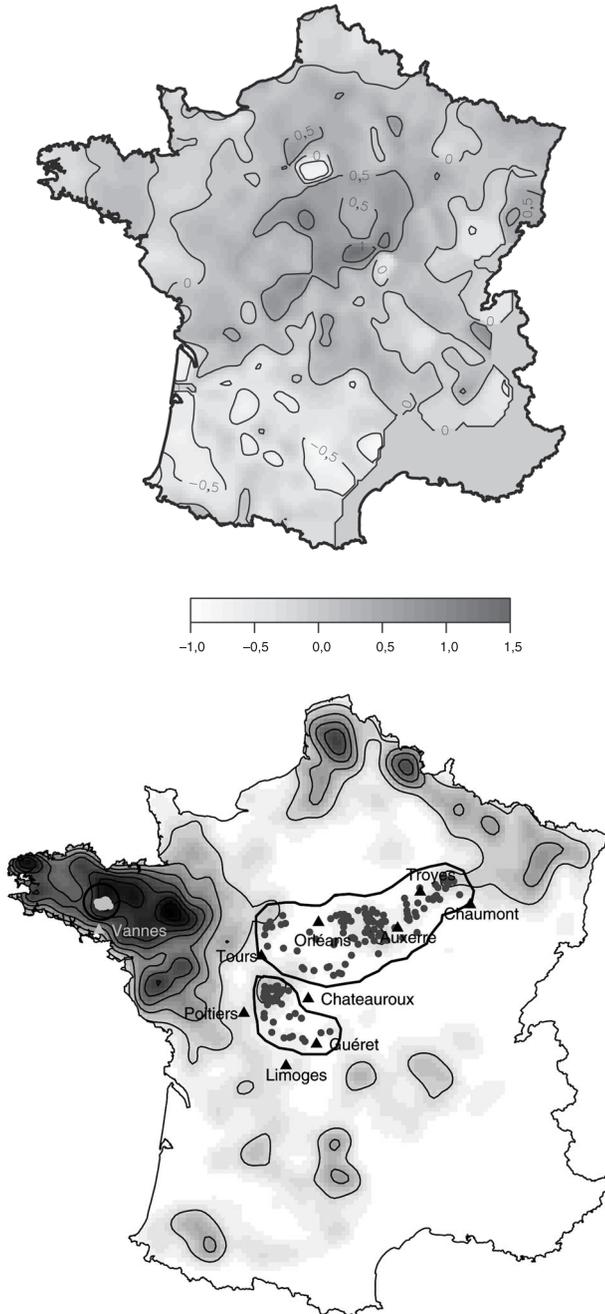


Figure 11.1. Données concernant les mammites subcliniques au cours de l'année 2000 (échantillon de 5 000 élevages bovins laitiers français). La variable spatialisée est le score annuel des cellules somatiques. En haut, cartographie de la variable après élimination des effets de facteurs de risque. En bas, détection des *clusters* de scores élevés par la méthode de scan après dichotomisation.

Méthode de scan de localisation des *clusters* spatio-temporels

Dans cette méthode, la population témoin est tirée au hasard et on suppose que le processus de cas est de type Bernoulli (ou Poisson) avec $\lambda_1(x) = \alpha(x) \cdot \lambda_0(x)$. On suppose aussi qu'il existe une région *cluster* C parmi une famille Θ de régions données *a priori*, pour laquelle :

$$\alpha(x) = p \text{ si } x \in C \quad \text{et} \quad \alpha(x) = q \text{ si } x \notin C \text{ avec } p > q.$$

On teste « $H_0 : p = q$, pour tout C de Θ » vs. « $H_1 : p > q$, pour exactement un C »

par un test de vraisemblance (calculable) : $L = \frac{\sup_{C \in \Theta} L(C, p, q)}{\sup_{C \in \Theta} L(C, p, p)}$ où

$$L(C, p, q) = (p)^{N_i(C)} (1-p)^{(N_0-N_i)(C)} (q)^{N_i(C^c)} (1-q)^{(N_0-N_i)(C^c)}.$$

On valide ensuite le test par des procédures de permutations ou de répliques selon des méthodes MCMC (Kulldorff, 1997).

► Perspectives

Dans l'interprétation des méthodes aveugles, il faut savoir que l'apparition d'agrégats peut provenir d'au moins deux causes (Elliot *et al.*, 2000 ; Lawson *et al.*, 1999). La première a trait à l'hétérogénéité de la population et reflète donc principalement les facteurs de risques non connus, ou non pris en compte, de la maladie. La seconde est due à la non-indépendance des cas et peut sous-entendre un phénomène de contagion. Il est difficile dans la pratique de distinguer ces deux causes, surtout lorsqu'on est en présence d'une nouvelle pathologie ou que la dépendance des cas est due à l'existence de covariables non indépendantes elles-mêmes.

La validité et l'efficacité des méthodes présentées dépendent largement de l'ampleur initiale de la pathologie (nombre de cas, dispersion en espace et en temps) et de la méconnaissance de sa dynamique et de ses facteurs de risque. De façon paradoxale, il peut être utile dans ce contexte de travailler avec des modèles plus fins pour analyser les records et des temps de records des cas avec des processus autorégressifs linéaires poissonniens suppléant ainsi le manque de données.

L'intérêt de ces méthodes réside aussi dans leur souplesse d'adaptation à des contextes divers tant pour le type de pathologies que pour la nature des données à analyser (données groupées, ponctuelles, discrètes, continues, etc.) et concerne aussi bien l'étude des « *hot spots* » que des « régions indemnes ». En contrepartie, la diversité des méthodes peut nuire à une utilisation judicieuse. Des tests largement utilisés comme ceux de Besag et Newell, de Moran ou de Whittemore *et al.*, construits sous des hypothèses assez restrictives, sont en effet souvent inappropriés et inefficaces (Lawson *et al.*, 1999).

En guise de conclusion, le développement de méthodes mathématiques pour la détection des émergences doit aller de pair avec celui de la réflexion de ce qu'est l'émergence au sens biologique et épidémiologique. Il faut tenter de préciser à chaque fois les questions afférentes à telle ou telle facette de l'émergence pour être

mieux à même de construire la méthode appropriée. La simplicité d'un modèle, tout comme sa complexité, n'est pas garante de sa performance, et au-delà de sa construction propre, se pose la question de sa robustesse vis-à-vis de la qualité des observations (faux positifs, faux négatifs, cas douteux, biais de déclaration), et de ses défauts « intrinsèques » dans la sous- ou sur-détection d'émergences. Ceci est d'autant plus important que, face à l'augmentation du nombre de bases de données, les méthodes sont appelées à être exécutées en routine et incitent par là même au choix de modèles itératifs pour des analyses plus dynamiques. Nous mentionnons pour finir l'existence d'une librairie « D-Clusters » sur la détection de *clusters* spatiaux (Gómez-Rubio *et al.*, 2003) pour ceux qui utilisent le logiciel de statistique libre R¹.

1. <http://www.r-project.org>, consulté le 2 juillet 2010.

Modélisation statistique des événements rares : le cas des valeurs extrêmes et de l'étude des émergences

Myriam CHARRAS-GARRIDO, Zaher KHRAIBANI,
Christine JACOB, Christian DUCROT

► Motivations et objectifs

Un événement rare est, par définition, un événement ayant une faible probabilité d'apparition. Lorsque l'on dispose d'un jeu de données, les événements rares apparaissent donc peu souvent, voire pas du tout. Ainsi, disposant de peu ou pas d'observations concernant les événements rares, on est confronté à un problème de manque d'information, en particulier pour effectuer une analyse probabiliste ou statistique. Il faudra donc dans ce cas utiliser des méthodes de traitement spécifiquement adaptées au problème des petits nombres d'informations disponibles. *A contrario*, on dispose souvent de beaucoup d'informations (des observations) au sujet d'événements plus fréquents ; cette information peut alors être considérée comme « parasite », car elle peut occulter, noyer dans la masse, les informations concernant les événements rares. Dans une telle situation, il apparaît essentiel de mettre en œuvre des méthodes permettant d'éliminer l'information « parasite » contenue dans les événements fréquents enregistrés dans les jeux de données.

Par comparaison avec les événements classiques, l'apparition d'événements rares peut correspondre à un « manque de chance », c'est-à-dire qu'il peut s'agir d'événements qu'il est logique, naturel, de voir se produire, bien que très peu souvent, ce qui implique une faible probabilité de les observer. Dans d'autres cas, l'apparition soudaine d'événements qui auraient dû être rares, correspond à un changement

de régime (dans le temps ou dans l'espace), et donc à l'émergence d'un nouveau phénomène. On s'intéressera ici essentiellement à la dimension temporelle des émergences épidémiologiques, étudiée à travers le processus des records, une approche de l'étude de la dimension spatiale étant abordée au chapitre suivant.

Lorsqu'un changement de régime apparaît, on souhaite le détecter le plus rapidement possible. Ainsi, il faut se demander si l'événement rare constaté est le fruit marginal du pur hasard (un cas isolé) ou s'il provient d'un changement de régime. Pour répondre à cette question, il est nécessaire de connaître précisément le comportement des événements rares isolés dus au pur hasard, et donc notamment d'étudier leur distribution. Nous présenterons, dans la suite de l'exposé, deux méthodes : d'une part, la théorie des valeurs extrêmes (adaptée à l'étude des événements rares) et, d'autre part, le processus des records (en référence à l'étude de l'émergence).

► Méthodologie et résultats

Les événements rares peuvent se traduire par des valeurs extrêmes ou atypiques, qui correspondent à des valeurs beaucoup plus fortes (ou éventuellement plus faibles) que celles généralement observées. Il peut s'agir, par exemple, de pics élevés et peu fréquents de cas, ou bien de valeurs extrêmes pour les facteurs de risque. L'étude de ces événements atypiques peut être menée à bien à l'aide de la théorie des valeurs extrêmes. D'autre part, on peut s'intéresser à l'émergence d'une maladie se traduisant par un faible nombre de cas (tout au long de l'épisode de présence de la maladie, ou seulement en début et fin d'une épidémie). En raison du manque d'information, répondre à la question d'une émergence n'est pas aisé. Ainsi, dans ce cadre, une nouvelle application de la méthode du processus des records est à l'étude.

Théorie des valeurs extrêmes

Généralités

Les valeurs extrêmes sont donc des valeurs beaucoup plus fortes ou plus faibles que celles observées habituellement. Dans le contexte de l'épidémiologie, les valeurs extrêmes sont le plus généralement un fort nombre de cas d'une maladie. L'émergence correspondra alors à une augmentation anormale, atypique du nombre de cas. Dans le cadre de l'étude des émergences, on souhaitera déterminer si cette augmentation des cas est anormale ou simplement un événement ponctuel dû au pur hasard.

Mais l'étude des valeurs extrêmes comporte également l'intérêt propre, en l'absence d'un phénomène d'émergence, de renseigner sur la récurrence des événements les plus extrêmes, en particulier des événements catastrophiques. Par exemple, l'étude sur plusieurs années de différents épisodes grippaux permet d'estimer la probabilité d'une « épidémie catastrophe », de type grippe espagnole, et la périodicité de retour d'une épidémie majeure.

Enfin, le déséquilibre, la valeur atypique (donc extrême) d'un facteur épidémiologique peut provoquer une épidémie. En amont, on peut donc s'intéresser plus généralement à l'étude des valeurs extrêmes des facteurs épidémiologiques, et aux liens entre les valeurs (extrêmes ou non) des facteurs épidémiologiques et les valeurs extrêmes

du nombre de cas (qui sont fortement en relation avec l'apparition d'une épidémie, mais qui peuvent être également faibles : existence de facteurs protecteurs).

Les valeurs extrêmes sont des valeurs de la variable à modéliser particulièrement faibles ou fortes par rapport à un standard communément admis. En général, la modélisation usuelle du phénomène d'intérêt est basée sur le comportement moyen (tendance, variation) des données, et dépend donc essentiellement des valeurs non extrêmes majoritaires dans les observations. Les méthodes statistiques classiques prédisent mal les valeurs extrêmes (minoritaires), car les informations les concernant sont alors masquées par de trop nombreuses informations non pertinentes (les valeurs standard, majoritaires), d'où le problème de mauvaise prédiction des valeurs extrêmes.

La modélisation des valeurs extrêmes correspond à l'étude de la queue de distribution d'un phénomène (Garrido, 2002 ; Diebolt *et al.*, 2003). Au niveau statistique, les difficultés apparaissent lorsque l'on veut modéliser des événements tellement rares qu'ils n'ont jamais été observés, ce qui implique que l'on ne possède alors aucune information directe sur ces événements. Il faut, dans ce cas, extrapoler à partir des données observées, ce qui nécessite des méthodes adaptées (Hahn et Meeker, 1982). Par exemple, à partir de l'étude du nombre de cas des épidémies de grippe hivernale enregistrées pendant trente ans, on peut vouloir déterminer la probabilité d'une « épidémie catastrophe ». À cette probabilité, correspond une période de retour qui est une mesure de récurrence.

De façon logique, l'information la plus pertinente concernant les valeurs extrêmes non observées est contenue dans les valeurs les plus extrêmes observées. Si l'on utilise des méthodes statistiques classiques, l'information (la plus nombreuse) contenue dans le reste de l'échantillon masque les informations essentielles concernant les événements rares (Hahn et Meeker, 1982). Focaliser sur les valeurs extrêmes des données permet de ne retenir que l'information pertinente, et donc de mieux extrapoler en queue de distribution. Il va donc s'agir, dans un premier temps, de sélectionner (puis de modéliser) les valeurs extrêmes des données, c'est-à-dire de déterminer quelles sont les valeurs les plus extrêmes de l'échantillon allant contenir l'information pertinente sur les événements extrêmes. Il existe, pour ce faire, deux méthodes de sélection équivalentes : la méthode des *maxima* et la méthode des excès (au-delà d'un seuil) (Beirlant *et al.*, 1996 ; Coles, 2001 ; Davison et Smith, 1990 ; Embrechts *et al.*, 1997 ; Reiss et Thomas, 1997).

Méthodes des *maxima*

Dans la méthode des *maxima*, on s'intéresse à la loi limite lorsque n tend vers l'infini du maximum de n variables aléatoires X_1, \dots, X_n indépendantes et identiquement distribuées.

Théorème : soient n variables aléatoires continues X_1, \dots, X_n indépendantes et identiquement distribuées, de même fonction de répartition F . Sous certaines conditions de régularité sur F , il existe un γ réel et deux suites normalisantes réelles a_n et b_n ($n \geq 1, b_n > 0$), tels que :

$$\forall x \in \mathbb{R}, \quad P\left(\frac{\max(X_1, \dots, X_n) - b_n}{a_n} \leq x\right) = F^n(a_n + b_n x) \underset{n \rightarrow \infty}{\rightarrow} H_\gamma(x)$$

où H_γ est la fonction de répartition de la loi des valeurs extrêmes (EVD, *Extreme Value Distribution*) :

$$H_\gamma(x) := \begin{cases} \exp\left[-(1 + \gamma x)^{-1/\gamma}\right] & \text{si } \gamma \neq 0, \text{ pour } 1 + \gamma x > 0. \\ \exp(-\exp(-x)) & \text{si } \gamma = 0, \text{ pour } x \in \mathbb{R}. \end{cases}$$

Le paramètre γ contrôle le comportement de la queue de distribution de F , c'est-à-dire la fréquence et la gravité des événements rares. Il est appelé indice des valeurs extrêmes.

On déduit de ce théorème que la loi du maximum est approximativement la loi des valeurs extrêmes généralisée (GEVD : *Generalized Extreme Value Distribution*), de fonction de répartition :

$$H_{\gamma,\sigma,\mu}(z) = \begin{cases} \exp\left[-\left(1 + \gamma \frac{z - \mu}{\sigma}\right)^{-1/\gamma}\right] & \text{si } \gamma \neq 0 \\ \exp\left(-\exp\left(-\frac{z - \mu}{\sigma}\right)\right) & \text{si } \gamma = 0. \end{cases}$$

Les paramètres μ et σ correspondent aux constantes de normalisation a_n et b_n du théorème précédent, qui sont inconnues ici (puisque la fonction de répartition F des données X_1, \dots, X_n est inconnue). μ et σ doivent être estimés, tout comme l'indice des valeurs extrêmes γ . Plusieurs méthodes d'estimation de ces paramètres sont disponibles. Pour les estimer, il faut disposer d'un échantillon de *maxima* Z_1, \dots, Z_m .

La constitution d'un échantillon de *maxima* se fait en découpant l'échantillon d'origine X_1, \dots, X_n en m blocs de même taille l (fig. 12.1, délimités par les traits verticaux) ; on ne garde ensuite que l'observation maximale de chacun des blocs (points sur la figure).

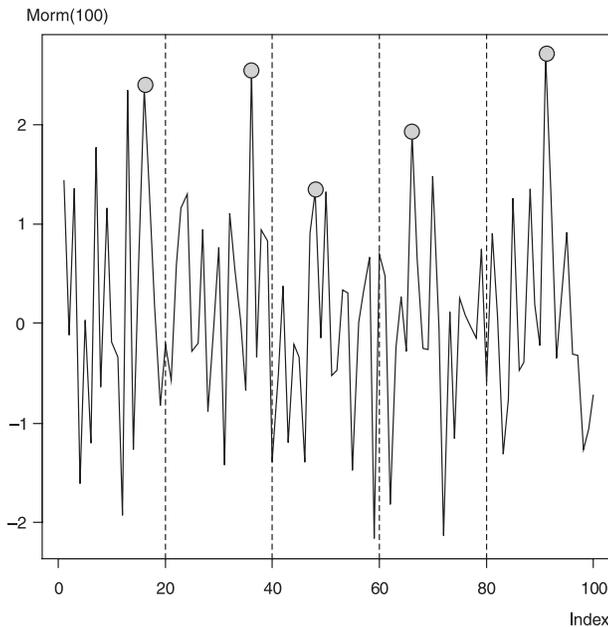


Figure 12.1. Découpage d'un échantillon en blocs de taille identique et sélection des *maxima* au sein de chaque bloc (points gris) afin de constituer un échantillon de *maxima*.

Remarque : d'une part, la taille des blocs l doit être suffisamment grande pour que le théorème s'applique et que l'approximation de la loi du maximum par une loi GEVD soit valable. D'autre part, le nombre m de blocs (donc de *maxima*) doit être suffisamment grand pour pouvoir estimer correctement les trois paramètres μ , σ et γ de la loi GEVD à partir des m *maxima*. Donc, la taille $n = ml$ de l'échantillon initial X_1, \dots, X_n doit être assez importante. En d'autres termes, il faut disposer de grands échantillons pour appliquer cette technique.

Puis, pour m *maxima*, on approche la fonction de répartition des *maxima* $F^m(z)$ par la fonction de répartition de la loi des valeurs extrêmes généralisée $H_{\gamma, \sigma, \mu}(z)$. Les paramètres μ , σ et γ de cette dernière auront été estimés à partir de l'échantillon d'excès construit au paragraphe précédent. Ceci permet d'estimer au mieux la queue de distribution de F , c'est-à-dire la probabilité d'événements catastrophiques.

Méthode des excès

Dans le cas alternatif de la méthode des excès, on s'intéresse aux excès au-delà d'un seuil u suffisamment élevé. Soient n variables aléatoires continues X_1, \dots, X_n indépendantes et identiquement distribuées, de même fonction de répartition F . L'échantillon des excès est composé de toutes les valeurs de $X_i - u$ strictement positives, c'est-à-dire telles que l'observation X_i est strictement supérieure au seuil u (fig. 12.2, sur laquelle les points de l'échantillon X_1, \dots, X_n sont représentés par des barres verticales successives, le seuil u par une ligne horizontale, et les excès au-delà du seuil u , notés Y_1, \dots, Y_m , étant les hauts des barres supérieures, représentés en gras).

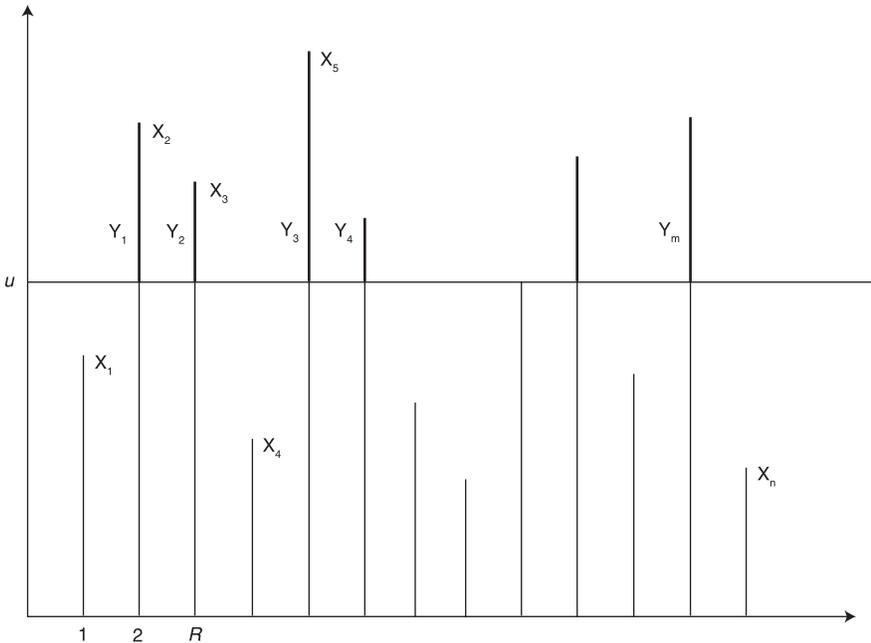


Figure 12.2. Constitution d'un échantillon des excès (Y) au-delà du seuil u . X : points de l'échantillon de départ.

Le théorème de Bayes permet d'exprimer la fonction de répartition des excès au-delà du seuil u , notée F_u , à partir de la fonction de répartition F de l'échantillon de départ X_1, \dots, X_n :

$$P(X - u \leq y \mid X > u) = F_u(y) = \frac{F(u + y) - F(u)}{1 - F(u)}.$$

D'après le théorème de Pickands (Balkema et de Haan, 1978a et b ; Pickands, 1975), la loi des excès — au-delà d'un seuil u — peut donc être approchée par une loi de Pareto généralisée. En choisissant le seuil \hat{u}_n comme un des points de l'échantillon X_1, \dots, X_n , on peut estimer de façon triviale sa probabilité : $F(\hat{u}_n) = 1 - m_n/n$, où m_n est alors le nombre d'excès, c'est-à-dire le nombre d'observations qui dépassent le seuil. On utilise alors le théorème de Bayes qui lie F_u et F :

$$\begin{aligned} P(X > q_{1-p_n}) &= (1 - F_{\hat{u}_n}(q_{1-p_n} - \hat{u}_n))(1 - F(\hat{u}_n)) \\ &\simeq (1 - G_{\hat{\gamma}_n, \hat{\sigma}_n}(q_{1-p_n} - \hat{u}_n)) \frac{m_n}{n}. \end{aligned}$$

Ceci permet d'estimer F en queue de distribution, c'est-à-dire pour de grandes valeurs de x :

$$\hat{F}(x) = 1 - \left(1 + \frac{\hat{\gamma}_n(x - \hat{u}_n)}{\hat{\sigma}_n}\right)^{-1/\hat{\gamma}_n} \frac{m_n}{n}.$$

Théorème de Pickands : soient n variables aléatoires continues X_1, \dots, X_n indépendantes et identiquement distribuées, de même fonction de répartition F . Sous les mêmes conditions de régularité sur F que pour le théorème précédent, il existe une fonction $\sigma(u)$ positive, et un réel γ (l'indice des valeurs extrêmes), tels que :

$$\lim_{u \rightarrow \omega(F)} \sup_{0 < y < \omega(F) - u} |F_u(y) - G_{\gamma(u), \sigma(u)}(y)| = 0$$

où $G_{\gamma, \sigma}$ est la fonction de répartition de la loi de Pareto généralisée (ou loi GPD : *Generalised Pareto Distribution*) définie pour $\sigma > 0$ par :

$$G_{\gamma, \sigma}(y) = \begin{cases} 1 - \left(1 + \frac{\gamma y}{\sigma}\right)^{-1/\gamma} & \text{si } \gamma \neq 0 \\ 1 - \exp(-y/\sigma) & \text{si } \gamma = 0. \end{cases}$$

Remarque : la méthode des *maxima* et celle des excès sont équivalentes. Par exemple, on a $G_{\gamma, 1}(x) = 1 - \ln(-H_{\gamma, 1, 0}(x))$.

Conclusion sur les valeurs extrêmes

Dans le cas de variables continues et indépendantes et de même loi, la loi asymptotique des *maxima* (ou celle des excès) est connue et unique. Dans les deux cas, il s'agit d'un phénomène de stabilisation, équivalent au théorème central limite pour la moyenne, qui permet de s'affranchir de l'hypothèse d'un modèle paramétrique pour les données. On parle de modélisation semi-paramétrique. La méthode des excès, ou celle des *maxima*, permet d'extrapoler en queue de distribution et d'estimer la probabilité d'occurrence d'événements extrêmes non observés, grâce au lien entre la

loi des excès (ou la loi des *maxima*) et celle des données (de fonction de répartition F). Cependant, ces techniques nécessitent un grand nombre d'observations, ce qui limite leurs possibilités d'application. En effet, en passant à l'échantillon des *maxima* ou des excès, on réduit de façon importante le nombre d'observations utilisées lors de la modélisation des valeurs extrêmes. De plus, ces méthodes ne prennent pas en compte le temps, qui n'est considéré que comme une répétition, alors que dans le cadre d'une émergence, il peut être crucial.

Processus des records

Généralités

La détection de l'émergence nécessite l'introduction d'une notion de dynamique, c'est-à-dire d'une dépendance temporelle, puisque l'émergence correspond à un changement de régime dans le temps. La loi des excès — ou des *maxima* — a également été déterminée dans le cas de séries temporelles de variables continues (c'est-à-dire de variables dépendantes dans le temps) (Resnick, 1987). Comme précédemment, ces méthodes sont basées sur des propriétés asymptotiques et nécessitent de nombreuses observations rétrospectives. Elles peuvent donc être utilisées pour étudier l'émergence d'une maladie présentant, au préalable et de façon stable, de nombreux cas (endémie ou enzootie). Elles peuvent également être appliquées pour l'étude de la réémergence.

Cependant, en épidémiologie, on s'intéresse également à l'étude de l'émergence d'une maladie ayant à l'origine peu de cas. On se retrouve donc avec très peu d'observations, c'est-à-dire de petits échantillons, et des variables discrètes, qui ont été relativement peu étudiées par les probabilistes et les statisticiens. Dans ce cas, l'utilisation des méthodes d'étude des valeurs extrêmes est impossible. Il faudra donc utiliser d'autres types de méthodes. En particulier, on cherchera à appliquer des méthodes basées sur des lois exactes (*i.e.* non asymptotiques), qui sont préférables lorsqu'on ne dispose que de peu d'observations.

On va s'intéresser à l'étude de l'émergence d'une nouvelle maladie pour laquelle on ne possède pas d'informations et, en général, très peu d'observations (cas d'une première émergence ou d'une émergence dans un environnement nouveau). Dans ce cas, il s'agit de déterminer, à partir d'un faible nombre de cas observés, si l'on a affaire à quelques événements isolés, ou bien à un réel début d'épidémie. On cherchera, d'une part à évaluer le risque d'une émergence, d'autre part à caractériser cette émergence en cas de risque élevé. La première question qui se pose, en présence de l'apparition de quelques cas cliniques, est la suivante : s'agit-il seulement de cas sporadiques, *i.e.* de cas à la fois indépendants les uns des autres et peu fréquents, ou bien est-on en présence d'un début d'épidémie ? Et s'il s'agit du début d'une épidémie, est-il possible de la caractériser ? Il va s'agir alors de tester l'hypothèse épidémiologique que « les cas observés sont des cas sporadiques ». Dans le cas du rejet de cette hypothèse, il faudra affiner l'alternative que l'on désire analyser plus précisément. Dans le cas de l'émergence épidémiologique, le but sera de caractériser la maladie émergente. On devra alors formaliser de manière mathématique

ces hypothèses, définir des modèles mathématiques associés et construire des statistiques de test dans le cadre de ces modèles. $\{X_n\}_n$ sera le processus étudié, par exemple le nombre de cas cliniques observé à chaque pas de temps.

La formalisation mathématique des hypothèses à tester est la suivante :

- H_0 : les variables aléatoires (v.a.) relatives aux observations X_1, \dots, X_n sont indépendantes et identiquement distribuées (i.i.d.), de loi quelconque et de fonction de répartition F ;
- H_0' : les v.a. X_1, \dots, X_n sont non i.i.d. ;
- H_1 : la suite des v.a. X_1, \dots, X_n présente une tendance à la croissance.

Remarque : plusieurs formulations de H_1 pourront être envisagées, correspondant à plusieurs formes de croissance, et donc à plusieurs types d'émergence.

Une nouvelle méthodologie

L'élaboration d'une nouvelle méthodologie, basée sur le processus des records, porte sur l'évaluation des risques d'émergence d'une pathologie dans une population et sa caractérisation à l'aide du processus des instants de record.

La théorie des records permet d'étudier la loi exacte du processus des records, alors que la théorie des valeurs extrêmes est basée sur des lois asymptotiques. Lorsqu'on s'intéresse à la détection précoce de l'émergence d'une nouvelle maladie, le peu de cas que l'on observe généralement en début d'épidémie empêche l'utilisation de méthodes asymptotiques qui nécessitent de nombreuses données. De plus, le processus des records permet de tenir compte de la structure temporelle des observations, information importante pour estimer les phénomènes. Enfin, ce processus présente un intérêt particulier dans le cas d'une émergence, puisqu'il représente la tendance maximale observée de l'épidémie.

Le processus des records successifs $\{R_n\}_n$ et le processus des instants de records successifs $\{L_n\}_n$ sont définis par (fig. 12.3) :

- $L_0 = 1$, avec une probabilité 1
- $L_n = \min\{j : X_j > X_{L_{n-1}}\}$, pour $n \geq 1$
- $R_n = X_{L_n}$, pour $n \geq 1$

où $(R_0, L_0) = (X_1, 1)$ sont les instants et records triviaux et $\{X_n\}_n$ est le processus étudié (en l'occurrence, le nombre de cas cliniques observés à chaque pas de temps).

Remarque : par définition, on a $R_n = \max\{X_1, \dots, X_{L_n}\}$. Ainsi, il existe un lien entre la théorie des valeurs extrêmes et le processus des records, tous les deux basés sur l'étude du maximum $M_n = \max(X_1, \dots, X_n)$ d'une suite de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées, de fonction de répartition F . La théorie des valeurs extrêmes ne tient pas compte de la structure temporelle de $\{X_1, \dots, X_n\}$, c'est-à-dire que l'on étudie par les instants de sauts de M_n (correspondant à L_n pour le processus des records). L'indice n correspond alors à une notion de répétition (pas d'ordre), et dans ce cas le n -ième instant des records L_n n'a pas de sens particulier. *A contrario*, lorsqu'on étudie le processus des records, on considère aussi le maximum $M_n = R_n$ de n variables, mais cette fois, n intègre une notion de temps et le n -ième instant des records L_n prend tout son sens : L_n est l'indice de $M_n = R_n = X_{L_n}$.

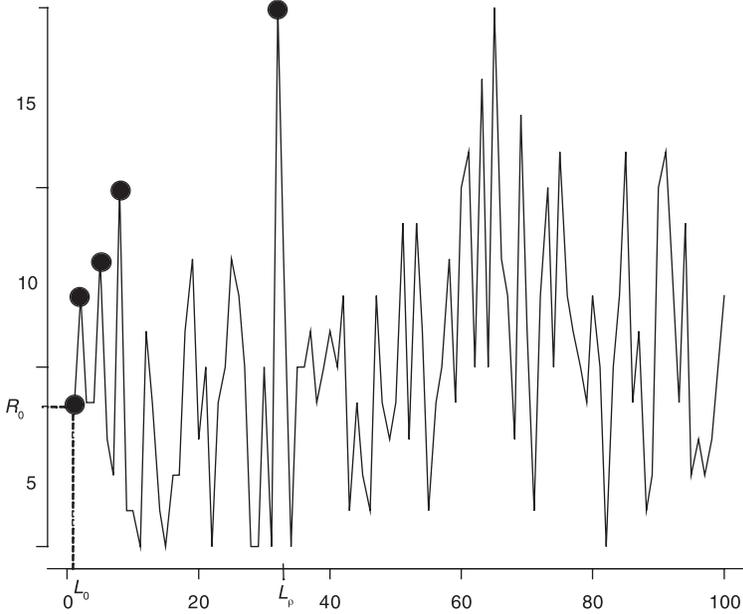


Figure 12.3. Processus des records. L : instants de records successifs, R : records successifs (points noirs).

Les lois exactes (pour n fini) de statistiques extraites du processus des records ont été étudiées essentiellement dans le cadre de variables aléatoires $\{X_n\}_n$ indépendantes, identiquement distribuées et de fonction de répartition F continue (Arnold *et al.*, 1998). En particulier, on sait que la loi des instants de records (pour $1 < n_1 < n_2 < \dots < n_m$) s'écrit ainsi :

$$P(L_1 = n_1, L_2 = n_2, \dots, L_m = n_m) = \frac{1}{(n_1 - 1)(n_2 - 1) \dots (n_m - 1)n_m}$$

Soit N_n le nombre de records parmi une suite de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées X_1, \dots, X_n . La loi de N_n sous H_0 ne dépend pas de F . Elle s'écrit de la façon suivante (Arnold *et al.*, 1998) :

$$P(N_n = k) = \frac{s(n, k)}{n!}$$

où $s(n, k)$ est le nombre de Stirling de première espèce. Son espérance est (fig. 12.4) :

$$E(N_n) = \sum_{j=1}^n \frac{1}{j} \approx \ln(n) + \gamma$$

où γ est la constante d'Euler : $\gamma \approx 0,5772$.

Sous H_0 , c'est-à-dire en l'absence d'émergence, le nombre de records dans l'intervalle $[1, n]$ est approximativement de l'ordre de $\ln(n)$, car $E(N_n) \approx \ln(n)$; ceux-ci deviennent donc de plus en plus improbables lorsque n augmente. Alternativement, les instants d'apparition des records croissent comme e^n et la période de temps séparant deux records successifs s'allonge. *A contrario*, dans une situation où le nombre

de cas croît, les records, bien plus nombreux et bien plus rapprochés, conduisent à une situation qui permettra de détecter l'émergence. Pour caractériser la rapidité de l'émergence (sa gravité), il conviendra d'étudier les valeurs de ces records, ainsi que leur importance relative.

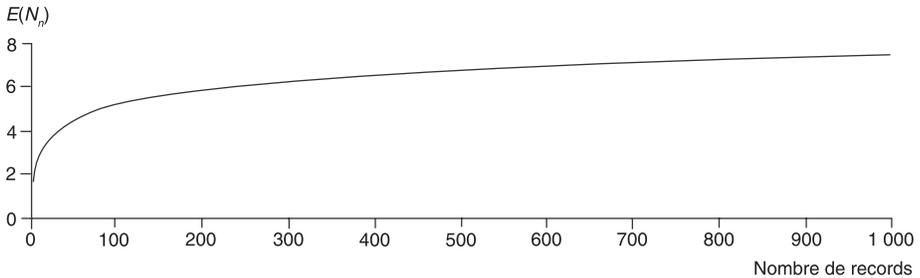


Figure 12.4. Espérance du nombre de records.

Ainsi, l'objectif poursuivi est de construire des statistiques pertinentes de l'émergence d'une maladie à partir d'un petit nombre de cas et d'évaluer leur efficacité sur des simulations et des observations rétrospectives. Les observations pourront être unidimensionnelles (nombre de nouveaux cas par pas de temps sur un territoire ou intervalle de temps entre l'occurrence de deux cas successifs) ou multidimensionnelles (nombre de cas par pas de temps et par région). Il s'agira de mettre au point une méthode concernant le nombre d'instantants d'observation, le nombre initial de cas et des facteurs épidémiologiques (mode de transmission et durée d'incubation de la maladie émergente, variables d'environnement...). Nous évaluerons aussi la robustesse de la méthode par rapport à la validité des observations (présence de faux positifs ou de faux négatifs) et nous analyserons les causes de fausses détections, ou inversement d'émergences non détectées.

La méthode sera comparée à des méthodes plus classiques, comme les lissages ou l'estimation du nombre reproductif évalué en fin d'épidémie. Elle sera testée, d'une part sur des simulations, de manière à maîtriser les modèles et voir l'efficacité des statistiques de records pour détecter une émergence, et d'autre part sur des données réelles rétrospectives, en particulier celles concernant les épidémies d'ESB en France et en Grande-Bretagne. Au-delà de l'émergence, la fin d'une épidémie (sa décroissance) pourra être étudiée à l'aide de méthodes similaires, à travers les valeurs extrêmes inférieures (par exemple, les *minima*) ou les records inférieurs (plus petits nombres de cas observés).

► Perspectives

Les méthodes présentées ici sont basées sur l'étude des observations les plus grandes. La méthode des valeurs extrêmes s'intéresse à ces événements extrêmes en soi, comme un indicateur du comportement, de la probabilité d'occurrence des événements catastrophes, *a priori* encore plus extrêmes que ceux déjà observés. Les méthodes utilisées sont bien connues en statistique, et leur application au

contexte biologique ne devrait nécessiter, dans un premier temps, que peu ou pas d'adaptation.

L'étude des émergences nécessite, quant à elle, la détection d'observations anormalement grandes par rapport à ce qu'elles devraient être si elles étaient issues de variables indépendamment et identiquement distribuées (hypothèse H_0 à tester). Lorsqu'on suit en temps réel le niveau de maladie d'une population donnée, le processus des records successifs devrait permettre de mettre en évidence le processus d'émergence lui-même, d'une part parce qu'il se base sur les valeurs les plus grandes qui sont les plus significatives d'un danger potentiel, et d'autre part parce qu'il prend en compte la variabilité des observations, laquelle est d'autant plus importante par rapport aux observations que celles-ci sont en petit nombre. En outre, le nombre de records successifs — observés au cours d'un nombre donné (même très petit) de pas de temps — ayant une distribution connue indépendante de la loi des observations (dans la mesure où celle-ci est continue), ce nombre peut servir de statistique de test en temps réel dès l'apparition des premiers cas.

Les records ont déjà été étudiés par les statisticiens, et leur comportement est bien connu dans le cas de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées. Cependant, l'émergence implique l'apparition de valeurs atypiques, et nécessite donc la relaxation de ces hypothèses, c'est-à-dire l'étude de variables aléatoires non indépendantes et non identiquement distribuées. De nouveaux développements mathématiques sont donc nécessaires pour détecter l'émergence.

Quant à la méthode des valeurs extrêmes, qui s'intéresse au comportement du dernier record observé, et non pas à l'ensemble des records successifs, elle est plus adaptée à des observations pendant un pas de temps donné et dans différents sites spatiaux. En outre, contrairement au nombre de records successifs, la distribution des records eux-mêmes dépend de paramètres inconnus, et sera d'autant plus précise que le nombre d'observations sera important. Ainsi, la méthode des valeurs extrêmes s'adresse plutôt à une maladie endémique avec réémergence possible au niveau de certains sites.

Dans tous les cas, il faut être prudent quant à la conclusion du test sous H_0 , un non-rejet de cette hypothèse pouvant seulement signifier que les observations sont encore trop précoces pour annoncer une émergence (ou une réémergence). La prise en compte d'observations ultérieures sera indispensable pour vérifier (confirmer ou infirmer) cette hypothèse (d'où l'intérêt de disposer de méthodes en temps réel, par rapport à des méthodes statiques). Si ces méthodes sont bien connues sous l'hypothèse H_0 de variables aléatoires identiquement et indépendamment distribuées (soit d'un instant à un autre, soit d'un site spatial à un autre), il n'en est pas de même dans le cas d'une émergence, situation dans laquelle on perd, soit l'indépendance, soit la distribution identique, soit les deux : un champ de recherche théorique reste donc à explorer dans ce cadre pour mieux caractériser un écart significatif sous H_0 .

Détection d'émergences localisées au sein d'une maladie endémique

Émilie GAY, Jacques BARNOUIN, Rachid SENOUSI

► Motivations et objectifs

Les crises sanitaires de ces dernières années ont été l'occasion d'une réflexion renouvelée sur les stratégies de détection, d'analyse et de contrôle des émergences (Barnouin et Vourc'h, 2004). Dans ce cadre, la mise au point de méthodes génériques de détection d'agrégats est apparue constituer un objectif important. Une émergence est l'augmentation significative de l'incidence d'une maladie dans un cadre spatio-temporel donné (Lederberg *et al.*, 1992), augmentation pouvant se traduire par différents schémas épidémiologiques. Le plus classique de ces schémas est le développement d'une maladie rare ou nouvelle (ESB, SRAS) (chapitre 12). Un autre schéma à prendre en compte concerne l'augmentation localisée d'incidence — ou de gravité — d'un événement pathologique à caractère endémique (exemple : une région expérimentant des cas de grippe sévère, alors que la maladie sévit dans les régions avoisinantes avec sa gravité habituelle). Dans cette situation, le but de l'analyse spatiale consiste à identifier l'émergence d'agrégats de maladie, c'est-à-dire à détecter si la distribution spatiale des cas est « normale » (répartition de la maladie au hasard), ou s'il existe des agrégats de cas se traduisant par des cas plus regroupés dans l'espace que ne le laisse présager le hasard, compte tenu de la distribution de la population.

Les principaux outils de la détection d'agrégats (Ward et Carpenter, 2000) s'appliquent à des variables dichotomiques de type cas/non cas. Cependant, certaines maladies sont difficiles à diagnostiquer cliniquement, ont un caractère progressif, ou sont difficiles à appréhender par une réponse simple fournie par un indicateur unique. De telles pathologies sont plus facilement évaluées par l'intermédiaire de

variables continues, telles que des indicateurs biologiques. C'est la situation qui prévaut notamment en matière d'infection mammaire chez les bovins, maladie endémique d'intérêt majeur pour la filière laitière, qui se manifeste en particulier sous une forme subclinique (non décelable cliniquement) liée à l'infection de la mamelle par *Staphylococcus aureus* et d'autres bactéries pathogènes. Le dépistage de l'infection mammaire repose alors, en l'absence de symptômes décelables, sur la mise en œuvre d'examen complémentaires, et principalement sur la mesure d'un indicateur de l'inflammation, le score de cellules somatiques du lait (SCS), qui traduit le nombre de leucocytes présents dans la mamelle en réponse à l'infection bactérienne.

L'objectif poursuivi était de proposer une méthode générique de détection d'agrégats adaptée aux variables continues et de l'appliquer au SCS. Une première méthode, non paramétrique et basée sur la distance d'Hellinger ayant été préalablement mise au point (Gay *et al.*, 2006), l'objectif était de proposer en complément une méthode paramétrique permettant de quantifier l'agrégation et d'intégrer d'éventuels facteurs de risque.

► Méthodologie et résultats

Le logiciel R (R Development Core Team, 2006) a été utilisé pour le traitement statistique. L'évolution de la distribution spatiale des élevages bovins laitiers français, selon le niveau de SCS, a été étudiée au moyen d'un modèle de survie spatialisée (Gay *et al.*, 2007). Nous avons considéré les valeurs croissantes de SCS au lieu de l'échelle de temps classique, et l'événement observé était le niveau de SCS à partir duquel les élevages disparaissaient de l'espace géographique, événement correspondant au fait d'avoir atteint le SCS de l'élevage.

La fonction de risque instantanée r d'atteinte de la valeur de SCS d'un élevage, au niveau de SCS z , était définie comme dépendante de facteurs de risque locaux W et de la présence d'agrégats potentiels sous forme d'« agrégats » de maladie modélisés par la fonction :

$$r(z, x, W^x) = \underbrace{r_0(z)}_{\substack{\text{Fonction de risque} \\ \text{de base}}} \exp \left(\underbrace{\sum_{j=1}^J \beta_j W_j^x}_{\substack{\text{Effet des facteurs} \\ \text{de risque connus} \\ \text{de la maladie}}} - \underbrace{\phi(\gamma, x)}_{\substack{\text{Effet agrégat :} \\ \text{somme de } K \text{ agrégats} \\ \text{spatiaux gaussiens}}} \right)$$

$$\phi(\gamma, x) = \sum_{k=1}^K \frac{\alpha_k}{2\pi\sigma_k^2} \exp\left(-\frac{\|x - c_k\|^2}{2\sigma_k^2}\right).$$

Le coefficient vectoriel β quantifie l'effet des facteurs de risque. Un β_j positif signifie que la fonction de risque de disparition de points est augmentée et que, donc, la probabilité d'occurrence de valeurs de SCS plus élevées est diminuée. La matrice $\gamma = (\alpha, \rho, c)$ contient les valeurs des paramètres des K agrégats. Le paramètre α quantifie l'intensité de l'agrégat, ρ sa portée, et c ses coordonnées géographiques. Un α positif signifie que la fonction de risque de disparition de points est diminuée, et que l'agrégat est « attractif », augmentant par là la probabilité d'occurrence de valeurs de SCS élevées. Par opposition, un α négatif signifie un agrégat « répulsif » diminuant la probabilité d'occurrence de valeurs élevées de SCS. La maximisation de la vraisemblance conditionnelle de Cox adaptée a permis l'estimation des

paramètres, en utilisant comme test de significativité le test du rapport de vraisemblance. Le nombre d'agrégats a tout d'abord été introduit comme étant égal à 0, puis augmenté progressivement, jusqu'à ce que l'addition d'un nouvel agrégat ne soit plus significative. Les propriétés du modèle ont été évaluées par simulation.

Le modèle a été appliqué sur les données françaises du Contrôle laitier (34 142 élevages de race pure de plus de 20 animaux, race Holstein, SCS mensuels mesurés sur 12 mois). Les facteurs de risque introduits étaient le rang de lactation moyen du troupeau, la taille de l'élevage et le pourcentage de vêlages en hiver et au printemps (Gay *et al.*, 2007).

Le rang de lactation moyen, et par ailleurs le pourcentage de vêlages en hiver et au printemps, étaient significativement et positivement associés avec le risque de mammite subclinique (tabl. 13.1). Trois agrégats attractifs significatifs ont été mis en évidence (tabl. 13.1), se situant autour des trois villes suivantes : Troyes, Limoges et Tarbes (fig. 13.1). Les simulations ont permis d'évaluer une capacité du modèle à détecter les agrégats de 92 %, chiffre pouvant atteindre 97 % si l'on considérait que la détection d'un agrégat répulsif en plus des agrégats attractifs simulés, était correcte. La précision de la localisation des centres des agrégats était de 0,047 sur un domaine spatial d'unité 1 sur 1.

Tableau 13.1. Modèle de survie spatialisée du score annuel de cellules somatiques (K = 3 agrégats) (d'après Gay, Senoussi, Barnouin, 2007, avec l'autorisation de l'éditeur).

		Estimation du coefficient	Écart-type	exp(coef)	LRS	dl	P
Parité moyenne		-0,5749	0,0176	0,56	723,30	1	$P < 0,001$
Vêlage en hiver-printemps		-0,0091	0,0004	0,99	651,70	1	$P < 0,001$
Nombre d'animaux		0,0321	0,0140	1,03	2,10	1	NS
Agrégat 1	α	0,0783	0,0149				
	ρ	0,1105	0,0127				
	x_c	0,2462	0,0081				
	y_c	0,0942	0,0107				
Agrégat 2	α	0,2775	0,0373				
	ρ	0,2328	0,0126				
	x_c	0,0444	0,0200				
	y_c	-0,1766	0,0248				
Agrégat 3	α	0,1213	0,0217				
	ρ	0,1336	0,0104				
	x_c	-0,0597	0,0243				
	y_c	-0,5721	0,0257				

LRS : statistique du test de rapport de vraisemblance ; dl : degrés de liberté ; α : intensité de l'agrégat ; ρ : portée de l'agrégat ; x_c : coordonnée géographique en abscisse de l'agrégat ; y_c : coordonnée géographique en ordonnée de l'agrégat.

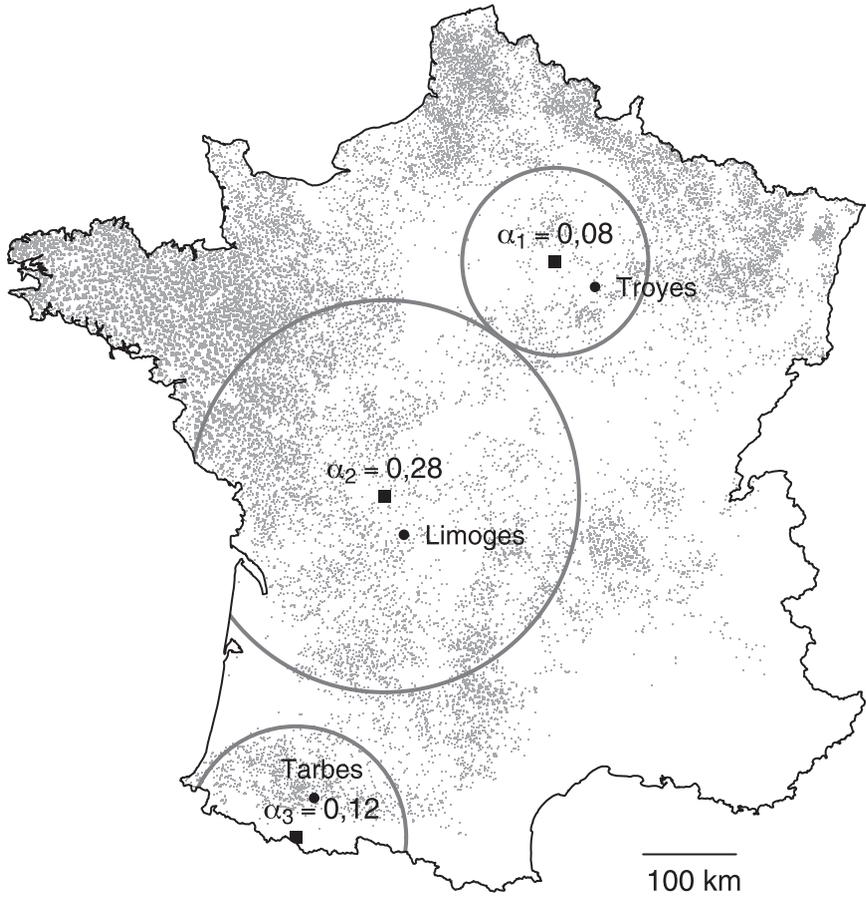


Figure 13.1. Localisation des élevages (fond gris) et des agrégats présentant un score cellulaire élevé. Carré noir : centre de l'agrégat ; α : intensité de l'agrégat ; cercle : portée de l'agrégat (ρ) (Gay, Senoussi, Barnouin, 2007, reproduit avec l'autorisation de EDP Sciences).

► Discussion

Les agrégats détectés se situent dans des régions à faible densité d'élevages laitiers, où l'activité agricole est plus centrée sur la production de viande bovine ou ovine, et par ailleurs de céréales. Ce résultat concorde avec le fait qu'en France, la spécialisation dans le domaine laitier est associée à des valeurs de SCS plus faible (Barnouin *et al.*, 2004). Cependant, une analyse locale de chaque agrégat détecté serait nécessaire pour mieux appréhender les causes d'agrégation.

Le modèle de survie spatialisé — développé ici — permet la détection d'agrégats de maladies approchées par variables continues, mais il peut aussi être adapté

aux variables dichotomiques. Sa capacité d'intégration de covariables permet de combiner deux domaines importants de l'épidémiologie : l'analyse des facteurs de risque et l'analyse spatiale des maladies. En revanche, la paramétrisation du modèle impose de fixer *a priori* la forme d'agrégation. Nous avons pour notre part choisi un modèle gaussien, dont les paramètres sont facilement interprétables biologiquement, qui peut être *a priori* utilisé en référence aux infections mammaires et conduit à des agrégats circulaires. Dans l'idéal, il convient de disposer d'informations sur le type de propagation de la maladie étudiée, afin d'orienter au mieux le choix de la forme d'agrégation.

►► Perspectives

L'étape suivante de la réflexion concerne l'interprétation des agrégats détectés. Deux types de causes peuvent en effet conduire à l'apparition d'un agrégat :

- l'hétérogénéité de répartition des valeurs, qui est principalement due à des facteurs de risque de la maladie non connus ou non pris en compte ;
- la non-indépendance des cas, qui sous-entend un phénomène de contagion, ou l'émergence d'un nouvel agent pathogène ou d'une nouvelle forme de la maladie.

La distinction entre les deux types de causes d'agrégation peut être difficile. Les connaissances acquises sur les maladies étudiées peuvent néanmoins permettre de formuler des hypothèses. L'intégration, dans un deuxième temps, des éventuels facteurs de risque en cause peut constituer un moyen de confirmer — ou d'infirmer — les hypothèses émises. Enfin, la mise en œuvre d'enquêtes épidémiologiques locales est susceptible d'aider à l'identification des facteurs en cause.

Une deuxième interrogation sur l'interprétation des agrégats concerne leur relation avec l'émergence. Il est certain que dans le cas d'une maladie en émergence, il semble naturel de vouloir détecter rapidement les agrégats de cas, pour pouvoir mettre en place des mesures de contrôle adaptées. Or, si un agrégat peut être lié à une émergence, ces deux notions ne se recouvrent en fait que partiellement. Finalement, si les méthodes de détection d'agrégats sont reconnues comme des outils utiles dans la détection des émergences (Kulldorff, 1999), le débat reste ouvert quant à la formalisation biologique et mathématique des liens existant entre ces deux notions.

Analyse des phases précoces d'une épidémie affectant les organes aériens des plantes : application aux rouilles du blé

Samuel SOUBEYRAND, Ivan SACHE

► Motivations et objectifs

De nombreuses maladies des plantes d'importance économique (rouilles, mildious, oïdiums...) affectent leurs organes aériens, essentiellement les feuilles. Souvent causées par des champignons, ces maladies forment des lésions sur les feuilles et se propagent par l'intermédiaire de spores, qui sont produites au sein des lésions et dispersées dans le milieu ambiant, principalement sous l'action du vent (Sache, 2000).

Le commencement d'une épidémie causée par une telle maladie est bien souvent balbutiant, incertain (chapitre 11). En effet, il est provoqué par un nombre réduit d'événements de contamination qui, selon les conditions biologiques et environnementales locales, causent ou non des infections ; de ce nombre réduit d'événements initiaux dépendent la réussite et la rapidité d'une émergence. En situation agricole, les phases précoces de l'émergence d'une maladie (chapitre 2) sont rarement observées car elles n'affectent, la plupart du temps, que quelques organes malades immergés au sein d'une grande surface saine. Lorsque la maladie devient visible, l'émergence est terminée et l'épidémie suit une dynamique de type logistique dans le temps et, très souvent, focale dans l'espace. Les phases précoces sont néanmoins d'intérêt

critique pour la compréhension de la dynamique globale des épidémies, notamment à l'échelle pluri-annuelle (comment s'explique la récurrence des épidémies ?), et pour l'initialisation des modèles de développement épidémique, utilisables en tant qu'outils d'aide à la décision.

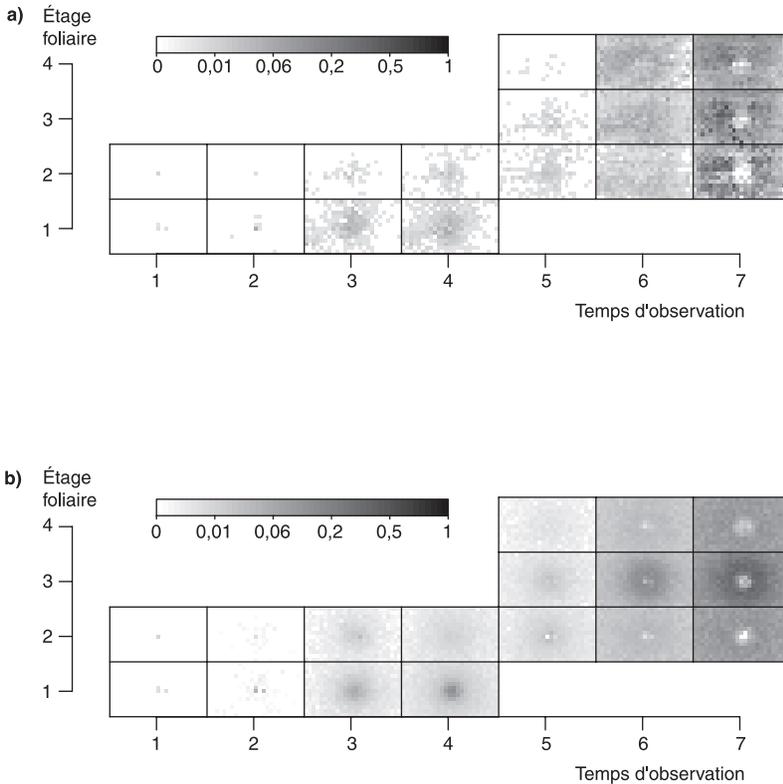
La rouille brune (causée par *Puccinia triticina*) et la rouille jaune (causée par *P. striiformis* f.sp. *tritici*) sont deux maladies limitant le rendement du blé *via* l'infection des feuilles et l'amointrissement de leur activité photosynthétique. Si les composantes générales de l'épidémiologie de ces deux maladies sont bien connues (de Vallavieille-Pope *et al.*, 2000), il existe peu d'informations autres que circonstancielles sur le commencement des épidémies qu'elles causent.

Des expériences consistant, (i) à introduire une source de rouille brune ou de rouille jaune (plantules préalablement inoculées en serre) dans un couvert de blé et (ii) à faire un suivi spatio-temporel, quantitatif, de l'épidémie, ont été effectuées plusieurs années au sein de plusieurs parcelles, localisées à Versailles et à Grignon (Île-de-France), sites favorables à ces maladies (Schermesser, 1996 ; Sache, 2002). Les suivis consistaient à estimer la sévérité de la maladie (pourcentage de la surface foliaire malade) à des dates successives et sur un ensemble d'unités d'observations (des groupes de feuilles) réparties dans l'espace tridimensionnel (plan horizontal \times étages foliaires). Dans certaines expériences, un foyer de maladie s'est constitué autour de la source introduite, puis la maladie s'est généralisée à la parcelle. Dans d'autres, un ou plusieurs foyers localisés ailleurs dans la parcelle ont été observés ; ces foyers, probablement d'origine exogène, ont quelques fois dominé le foyer localisé autour de la source. De plus, il a été observé que certains foyers pouvaient régresser, voire disparaître. La figure 14.1a représente les données issues d'un tel suivi. La légende précise les conditions de l'expérience (d'après Schermesser, 1996).

Ces expériences ont permis d'observer des émergences au sein d'une parcelle, dues à la source introduite ou à une ou plusieurs sources exogènes, et des non-émergences. Afin de mener une analyse statistique des données issues de ces expériences et de mieux comprendre ce qui fait ou non qu'une maladie émerge, nous avons construit un modèle spatio-temporel (Soubeyrand *et al.*, 2008b) adapté au caractère balbutiant du commencement d'une épidémie. Dans notre approche, les attaques sont modélisées de manière hiérarchique : le succès ou l'insuccès de chaque attaque est d'abord modélisé puis, si l'attaque a réussi, sa sévérité est modélisée. La stochasticité apportée par le premier niveau de hiérarchie (succès/insuccès des attaques) est cruciale pour mimer le caractère incertain d'une émergence ou d'une colonisation. Ainsi, notre modèle hiérarchique permet de reproduire une part importante de la variabilité locale contrairement, par exemple, à un modèle de réaction-diffusion, qui est plus adapté pour décrire la propagation moyenne sur de plus grandes échelles (Zadoks et Van den Bosch, 1994). Notons, en outre, que le modèle proposé est adapté à l'analyse statistique de données de sévérité, et pas seulement à des données d'incidence (occurrence, chapitre 12), contrairement aux modèles développés pour des maladies systémiques (Chadœuf *et al.*, 1992 ; Gibson, 1997a et b ; Otten *et al.*, 2003).

L'objectif de ce chapitre est de présenter les idées qui sous-tendent le modèle spatio-temporel et de voir comment ce modèle peut être utilisé pour comprendre les déterminants d'une émergence. C'est ainsi qu'une analyse de sensibilité est menée, afin d'évaluer le rôle de certains paramètres dans le développement d'une épidémie à

l'intérieur de la parcelle, mais également à l'extérieur. En effet, le modèle proposé, en plus de modéliser le développement intra-parcellaire de la maladie, permet d'évaluer le potentiel infectieux que représente la parcelle pour l'extérieur.



► Méthodologie et résultats

Modélisation

Le modèle spatio-temporel utilisé dans ce chapitre, développé en détail par Soubeyrand *et al.* (2008b), décrit la variation dans le temps et l'espace de la sévérité, définie — pour une unité d'observation — comme la proportion de la surface foliaire sporulante, c'est-à-dire infectieuse. La sévérité, qui est une mesure quantitative de la maladie, est une variable pertinente dans le cas des rouilles parce que c'est une mesure précise du pouvoir infectieux d'une unité infectée.

Cependant, une épidémie a un aspect binaire : une unité d'observation est infectée ou ne l'est pas, et la mesure quantitative de la maladie qu'est la sévérité a une réalité seulement si l'unité est infectée. Le modèle utilisé intègre les aspects binaire et quantitatif de l'épidémie : l'incidence et la sévérité de la maladie sont modélisées hiérarchiquement, en s'inspirant d'un modèle météorologique décrivant l'occurrence et l'intensité des événements pluvieux dans l'espace et le temps (Chandler *et al.*, 2006).

Afin de présenter les idées qui sous-tendent le modèle, introduisons quelques notations. Soient $t = 1, \dots, T$ les temps d'observation. Soient $i = 1, \dots, n$ les unités d'observation pour lesquelles la sévérité de la maladie est mesurée. Soit Y_{it} la sévérité de la maladie qui est observée sur l'unité i au temps t . Notons $Y_{t-1} = \{Y_{is} : i = 1, \dots, n, t = 1, \dots, t-1\}$ l'ensemble des sévérités observées aux temps précédant t . Soit I_{it} la variable incidence pour l'unité i au temps t : cette variable vaut 0 si l'unité considérée n'a jamais été infectée, et 1 dans le cas contraire. Dans les expériences mentionnées plus haut, c'est la sévérité qui est mesurée ; cependant, au vu de la définition de l'incidence, quand la sévérité est connue, l'incidence l'est aussi et donc, dans les faits, les valeurs des deux variables sont connues.

Comme annoncé précédemment, le modèle est composé de deux niveaux. Le premier niveau décrit le comportement probabiliste de la variable incidence I_{it} conditionnellement à son état passé $I_{i,t-1}$ et aux états des sévérités passées Y_{t-1} . Le second niveau décrit le comportement probabiliste de la variable sévérité Y_{it} conditionnellement à l'état de la variable incidence au temps présent I_{it} et aux états des sévérités passées Y_{t-1} . Ainsi, le modèle total est composé de deux sous-modèles : un modèle pour l'incidence et un modèle pour la sévérité. Ceux-ci ne sont pas décrits, les seules composantes utiles à la compréhension de l'étude qui suit ce paragraphe étant présentées.

Dans le modèle, les unités infectieuses génèrent un potentiel infectieux qui quantifie le risque d'infection pesant sur toute unité d'observation. L'expression du potentiel infectieux qui pèse sur l'unité i est $W_{it} = \sum_{j=1}^n Y_{j,t-1} p_t(j, i)$, où $p_t(j, i)$ est la probabilité pour une spore produite et libérée par l'unité j d'être déposée sur l'unité i . Notons que la fonction $p_t(j, i)$, appelée fonction de dispersion, est supposée décroître avec la distance entre j et i . Cette fonction a été construite comme une combinaison entre des fonctions de dispersion horizontale et verticale pour lesquelles différentes formes paramétriques ont été proposées. Dans l'expression du potentiel infectieux W_{it} , inspirée par Mollison (1977), chaque unité j contribue à W_{it} proportionnellement

à la sévérité mesurée sur j au temps précédent et cette contribution est modulée par la quantité $p_t(j, i)$, qui est d'autant plus grande que j est proche de i .

De plus, dans le modèle de propagation, des coefficients variant au cours du temps sont introduits, afin de prendre notamment en compte l'évolution des conditions environnementales sur la production de spores et l'efficacité d'infection. En particulier, le potentiel infectieux W_{it} est multiplié au temps t par un coefficient α_t dans le modèle pour l'incidence, et par un coefficient β_t dans le modèle pour la sévérité.

Analyse de sensibilité

Les paramètres du modèle ont été estimés par maximum de vraisemblance à partir des données représentées sur la figure 14.1a. Les résultats de l'analyse statistique sont donnés dans Soubeyrand *et al.* (2008b). La figure 14.1b montre l'épidémie moyenne calculée à partir de 20 épidémies simulées selon le modèle estimé. Dans la présente étude, nous nous intéressons non pas aux valeurs des paramètres, mais à l'influence de certains d'entre eux sur la propagation de l'épidémie à l'intérieur de la parcelle et également à l'extérieur. Ainsi, nous étudions les conditions de l'émergence au sein et en dehors de la parcelle en faisant varier certains paramètres.

Nous nous intéressons aux conséquences de deux types de variations des paramètres.

Que se passe-t-il lorsque les conditions environnementales déterminant la multiplication de la maladie sont modifiées ? Pour étudier cette question, nous modifions les valeurs des paramètres α_t et β_t en les divisant par 10, d'abord aux deux premiers temps, ensuite aux deux temps intermédiaires et enfin aux deux temps finaux. Ceci doit permettre d'étudier quelle est la période critique (ou fondatrice) d'une épidémie. La figure 14.2 montre l'évolution dans le temps des estimations des paramètres α_t et β_t .

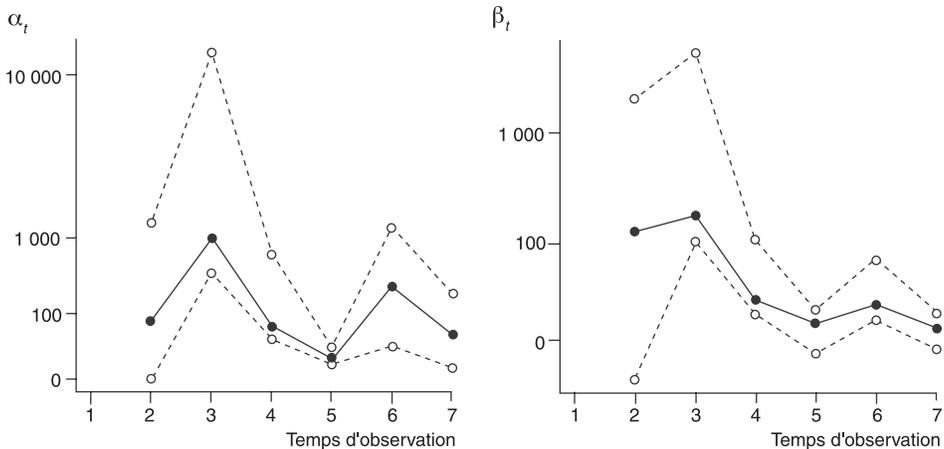


Figure 14.2. Évolution dans le temps des paramètres α_t et β_t (d'après Soubeyrand *et al.*, 2008b, reproduit avec l'autorisation de la Royal Statistical Society). Les points liés par les traits pleins sont les estimations des paramètres. Ceux liés par les traits interrompus donnent les intervalles de confiance à 95 %.

Que se passe-t-il lorsque la structure du couvert favorise plus ou moins le mouvement ascendant des spores ? Cette question est étudiée en modifiant un paramètre de la fonction de dispersion qui détermine en partie les transferts ascendants des spores. Ce paramètre, noté γ , a pour valeur estimée 0,985 et pour intervalle de confiance à 95 %, [0,980-0,999]. Plus sa valeur est élevée, plus les mouvements ascendants des spores au sein du couvert sont favorisés. Nous allons étudier les conséquences des variations du paramètre γ en lui attribuant successivement les valeurs 0,98, 0,985, 0,99 et 0,999.

Nous considérons tout d'abord l'évolution de l'épidémie au sein de la parcelle. La figure 14.3 montre les évolutions temporelles attendues de la sévérité sommée sur l'ensemble de la parcelle (colonne de gauche) et du nombre total d'unités d'observation infectées (colonne de droite), et ce pour différentes valeurs des paramètres α_t , β_t et γ . La légende décrit les significations des différents traits. Les graphiques de la rangée supérieure montrent que lorsque les conditions sont défavorables dans la phase initiale de l'épidémie, celle-ci est particulièrement ralentie. Les graphiques de la rangée inférieure montrent que lorsque les mouvements ascendants des spores sont favorisés, l'épidémie se révèle moins forte. Nous remarquons cependant sur les quatre graphiques que le nombre final d'unités infectées est le même. Ainsi, l'émergence au sein de la parcelle peut être particulièrement ralentie quand les conditions environnementales initiales sont défavorables et que la structure 3D du couvert favorise la sortie des spores du couvert végétal.

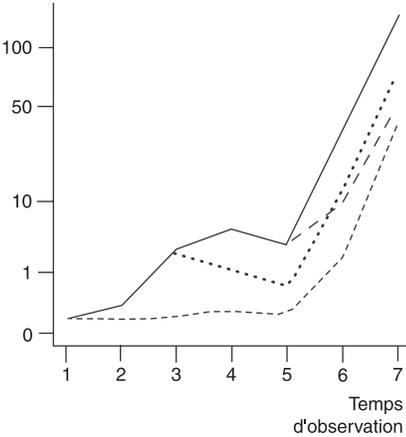
Ce dernier point nous conduit à nous interroger sur l'émergence à une échelle englobant la parcelle étudiée. En effet, favoriser la sortie des spores du couvert végétal pour limiter l'épidémie intra-parcelle ne va-t-il pas avoir pour conséquence d'augmenter le risque d'infection des parcelles environnantes ? Avec le modèle spatio-temporel décrit plus haut, nous sommes capables d'évaluer le potentiel infectieux sortant, c'est-à-dire le risque d'infection que fait peser la parcelle étudiée sur l'extérieur de la parcelle. Ce potentiel infectieux sortant, noté P , est proportionnel au nombre de spores émises par la parcelle au cours de l'épidémie et déposées à l'extérieur de la parcelle. Lorsque les paramètres α_t et β_t sont divisés par 10 pour les deux premiers temps, alors P est divisé par 28 ; lorsque les paramètres sont divisés par 10 pour les deux temps intermédiaires, P est divisé par 4 ; et lorsque les paramètres sont divisés par 10 pour les deux temps finaux, P est divisé par 7. Ces chiffres ne font que traduire les variations de la sévérité totale cumulée dans le temps et sommée sur la parcelle (les mécanismes d'extraction des spores de la parcelle restent inchangés). Lorsque $\gamma = 0,98$, alors P est multiplié par 56 ; lorsque $\gamma = 0,99$, P est divisé par 3 ; et lorsque $\gamma = 0,999$, P est divisé par 9. Ainsi, lorsque les spores sortent facilement du couvert végétal, on n'obtient pas un surplus de potentiel infectieux sortant parce que le déficit en sévérité à l'intérieur du champ est important.

►► Discussion

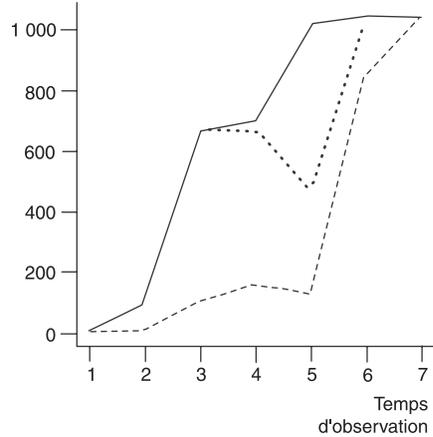
Le modèle spatio-temporel présenté ci-dessus décrit de manière conjointe l'incidence et la sévérité d'une maladie affectant les organes aériens des plantes. Dans ce modèle, le risque d'infection, dû aux unités infectieuses et pesant sur toutes

les unités, est modélisé au travers d'un potentiel infectieux. Les accélérations, les stagnations et les régressions globales de l'épidémie sont modélisées au travers de coefficients qui varient dans le temps.

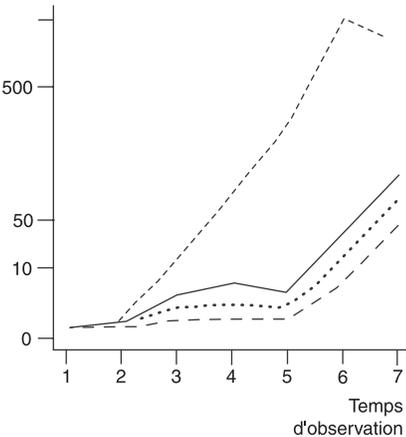
Sévérité sommée



Nombre total d'unités infectées



Sévérité sommée



Nombre total d'unités infectées

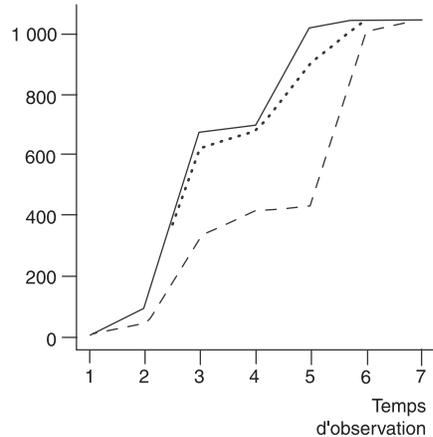


Figure 14.3. Évolutions temporelles de la sévérité S sommée sur l'ensemble de la parcelle (à gauche) et du nombre N total d'unités d'observation infectées (à droite) pour différentes valeurs des paramètres α_t et β_t (en haut) et du paramètre γ (en bas).

Les traits continus montrent les évolutions de S et N sous le modèle ajusté aux données. Ces traits continus servent de références. Pour les graphes du haut, les traits sont en tirets courts lorsque les paramètres α_t et β_t sont divisés par 10 pour les deux premiers temps, en pointillés lorsque les paramètres sont divisés par 10 pour les deux temps intermédiaires, et en traits longs lorsque les paramètres sont divisés par 10 pour les deux temps finaux. En haut à droite, le trait continu et le trait en tirets longs sont confondus. Pour les graphes du bas, les traits sont en tirets courts lorsque $\gamma = 0,98$, en pointillés lorsque $\gamma = 0,99$, et en traits longs lorsque $\gamma = 0,999$.

L'épidémie qui a été analysée avec ce modèle (brièvement ici, mais plus profondément dans Soubeyrand *et al.*, 2008b) présente une dynamique somme toute assez simple : *grosso modo*, un foyer unique s'étend ; aucun foyer d'origine exogène et aucune zone de la parcelle non propice à la maladie ne sont observés. Pourtant, parmi l'ensemble des expériences effectuées sur les sites de Versailles et Grignon, de telles situations ont été observées. Le modèle pourrait être adapté à ces situations en ajoutant au potentiel infectieux un terme reflétant le risque d'infection que font peser des sources exogènes non observées et en introduisant des coefficients qui varient dans l'espace, tout comme ont été introduits des coefficients qui varient dans le temps. Peuvent également être introduits des coefficients qui varient avec le niveau de résistance génétique des plantes ou le niveau d'agressivité des souches de rouille. Ainsi, le modèle gagnerait en flexibilité et pourrait mieux décrire les dynamiques épidémiques observées. Toutefois, il faut veiller à ce que l'augmentation du nombre de paramètres ne conduise pas à l'impossibilité d'estimer ces paramètres.

La modélisation conjointe de l'incidence et de la sévérité de la maladie est particulièrement intéressante, car elle fait explicitement la différence entre une quantité de maladie nulle et une quantité de maladie positive. Cette différence est fondamentale car, avec une quantité nulle, la maladie ne peut pas progresser alors que, avec une quantité positive, même faible, la maladie peut progresser. Parvenir à faire cette différence est particulièrement important quand on s'intéresse au commencement d'une épidémie, car substituer des plantes malades, même faiblement, à des plantes non malades, peut entraîner une dynamique épidémique profondément différente et certainement accélérée.

L'analyse de sensibilité qui a été menée ci-dessus montre comment le modèle peut être utilisé pour évaluer certains déterminants de l'émergence. Il est intéressant à noter qu'avec ce modèle, les conditions de l'émergence peuvent être étudiées, non seulement au sein de la parcelle, mais également à l'extérieur de celle-ci. En effet, le modèle donne accès au potentiel infectieux sortant de la parcelle et donc pesant sur les parcelles environnantes.

► Perspectives

À partir du cas des rouilles des céréales, une approche combinant expérimentation, modélisation et analyse de sensibilité a été mise en œuvre afin de comprendre certains déterminants d'une émergence. Les rouilles des céréales, connues en Europe depuis la plus haute antiquité, ne sont pas des maladies émergentes *sensu stricto*, mais offrent des possibilités de mimer expérimentalement une véritable émergence, au moins du point de vue quantitatif. L'apparition de nouvelles races de parasites envahissant progressivement la population, fréquente chez les rouilles des céréales, s'apparente à une véritable émergence (chapitre 2). En éludant les déterminants génétiques de l'interaction hôte-parasite (mais voir plus bas), il est possible de considérer l'apparition de la maladie à chaque nouvelle saison comme une émergence.

L'exemple traité illustre comment l'analyse statistique, à l'aide d'un modèle de propagation, de données de maladie, recueillies au sein d'une parcelle, permet d'étudier le commencement de l'épidémie dans la parcelle (là où elle a été observée),

mais également ses répercussions au-delà (là où elle n'a pas été observée). Dans cet exemple, l'au-delà n'est pas précisé : la localisation des parcelles environnantes relativement à la parcelle étudiée n'est pas en effet explicitée. Pourtant, la répartition spatiale des parcelles n'est pas neutre dans la réponse à l'épidémie qui se développe dans la parcelle initiale.

Notre exemple implique donc deux échelles imbriquées : il y a émergence au sein d'une parcelle qui constitue, éventuellement, le cœur d'une émergence dans un système multi-parcellaire, en pratique un ensemble de champs cultivés au sein d'une petite région agricole. Ces deux échelles sont en fait deux strates — parmi d'autres — dans le spectre des échelles des émergences. Une démarche similaire, basée sur l'analyse de données expérimentales à l'aide d'un modèle à potentiel infectieux, a été appliquée à la propagation de la rouille brune du blé au voisinage d'une source ponctuelle de maladie (Soubeyrand *et al.*, 2007a) et à la dispersion de spores de rouille jaune à grande distance (Soubeyrand *et al.*, 2007b et 2008a). Dans ces deux derniers cas, un seul cycle de dispersion des spores a été considéré, alors que la démarche présentée dans ce chapitre implique un suivi de la progression spatio-temporelle de l'épidémie au long d'une saison culturale complète.

Le cadre de modélisation générique basé sur le modèle à potentiel infectieux a donc été adapté à chaque échelle considérée afin de répondre à des questions de recherche spécifiques de cette échelle, dans le cadre plus général de la compréhension de la dynamique spatio-temporelle des épidémies. Ce cadre, en revanche, n'est nullement spécifique d'une maladie donnée et ne contient pas d'hypothèses biologiques contraignantes. La question du commencement des épidémies se pose pour de nombreuses autres maladies d'intérêt agronomique possédant des caractéristiques épidémiologiques parfois différentes de celles des rouilles. Le phoma du colza (causé par *Leptosphaeria maculans*) voit ses spores disséminées essentiellement par les éclaboussures lors d'épisodes pluvieux, donc sur de très courtes distances (Travadon *et al.*, 2007). Des expérimentations en cours, sur le commencement des épidémies à partir de résidus de culture infectieux, fourniront des résultats vraisemblablement interprétables avec ce même cadre de modélisation.

Ce travail peut être vu comme un banc d'essai à une échelle où le suivi d'une épidémie ne pose pas trop de problèmes, en l'occurrence la parcelle, qui est en effet l'échelle d'expérimentation la plus commune en épidémiologie végétale. Toutefois, l'échelle d'intérêt pour la pratique et la préconisation de stratégies de lutte contre les maladies est plus grande : un schéma de diversification variétale se raisonne en effet *a minima* à l'échelle d'une exploitation agricole. L'utilisation de notre modèle pourrait être étendue à l'étude d'une émergence dans une petite région agricole. Dans ce cas, la variable mesurée pourrait être la sévérité moyenne de la maladie dans chaque parcelle. Bien entendu, il n'est pas envisageable de mesurer la sévérité dans toutes les parcelles d'une région, mais à l'échelle que nous avons étudiée dans ce document, le sondage n'est pas non plus exhaustif. À toutes les échelles considérées, le cadre de modélisation proposé fait appel à des « variables cachées », non mesurées et parfois non mesurables, et permet de reconstituer les dynamiques épidémiques à partir d'un échantillonnage non exhaustif de la maladie.

Une difficulté plus sérieuse est la prise en compte de l'hétérogénéité variétale des plantes (pour la résistance) et populationnelle des agents pathogènes (pour la

virulence). Les déterminants d'une véritable émergence ne peuvent être caractérisés correctement sans faire appel à une recherche multidisciplinaire associant des compétences en épidémiologie, statistique, génétique des populations et écologie et biologie des invasions (Desprez-Loustau *et al.*, 2007 ; chapitre 5). La connaissance, spatialisée, du nombre d'individus présents au commencement d'une épidémie n'est pas suffisante ; il est également nécessaire de savoir « qui ils sont » : les approches conjointes regroupées sous le néologisme de « démogénétique », actuellement en émergence, seront indispensables à une meilleure compréhension des émergences épidémiologiques.

Rôle de la géométrie du réseau d'interaction dans l'émergence d'une maladie

Alain FRANC, Nathalie PEYRARD

► Motivations et objectifs

Nous définissons une maladie émergente de la manière suivante. On suppose qu'il existe une population saine. À un instant $t = 0$, pour une raison ou une autre, un ou plusieurs individus de la population sont infectés par un agent infectieux. La maladie est dite « émergente » si alors elle se développe pour peu à peu contaminer l'ensemble de la population, et non émergente si les individus infectés guérissent et que la population redevient globalement saine à un instant $t > 0$. Nous présentons ici un cadre de modélisation mathématique, impliquant donc obligatoirement des choix et une simplification de la dynamique de la maladie, pour mettre en évidence certaines caractéristiques de la population hôte pouvant favoriser ou, au contraire freiner, l'émergence de la maladie. Nous n'avons choisi aucun modèle biologique particulier, préférant privilégier une approche dite générique, c'est-à-dire reposant sur un ensemble de propriétés partagées par plusieurs modèles biologiques. Le but de ce travail est d'identifier des propriétés liées à la structure des contacts entre hôtes qui, si elles sont rencontrées, permettent de prévoir une augmentation ou une diminution des risques d'émergence. Les modèles présentés dans ce qui suit s'appliquent tant aux maladies sur plantes, sauvages ou cultivées, occasionnées par des agents pathogènes (chapitre 2), que sur animaux (chapitre 3).

Il existe des caractéristiques individuelles d'une maladie (un individu est sain ou infecté), et globales au niveau de la population (présence ou absence de la maladie au sein de la population ; en cas de présence, fraction des individus infectés, sans nécessairement savoir lesquels sont précisément infectés). Aussi, la modélisation requiert un « dictionnaire » entre propriétés individuelles et propriétés collectives à l'échelle d'une population. Pour cela, nous avons choisi de travailler avec un modèle à l'échelle individuelle très simple, le processus de contact (Harris, 1974), présenté plus en détail dans la section suivante. C'est un modèle stochastique, où l'unité de modélisation est un individu, et qui prend en compte explicitement la localisation des individus dans l'espace. C'est un des modèles les plus simples de la famille des IPS (*Interacting Particle Systems*, Durrett et Levin, 1994). Il n'existe pas de solution analytique à ce modèle (Marro et Dickmann, 1999). Il en existe néanmoins une approximation, dite « champ moyen », où les individus sont mélangés et les contacts se produisent au hasard sans tenir compte de l'espace. C'est le modèle SIS (Susceptible-Infecté-Susceptible) en épidémiologie. Le modèle de processus de contact est décrit par un paramètre : le taux d'infection β . Il est relié à la probabilité, pour un individu, de devenir malade s'il est sain et en contact avec un individu malade (et un seulement). Un résultat commun au modèle « processus de contact » et son approximation « champ moyen » est qu'il existe une valeur dite critique β_c du taux d'infection telle que, si $\beta < \beta_c$, la maladie n'émerge pas en cas de contamination d'un petit nombre d'individus, et au contraire si $\beta > \beta_c$, la maladie peut émerger même en cas de contamination d'un petit nombre d'individus. L'ensemble « processus de contact » et son approximation « champ moyen » fournissent un cadre d'étude simple et élégant de l'émergence des maladies infectieuses.

Une question courante en écologie et épidémiologie est de choisir entre un modèle centré sur les individus, souvent considéré comme plus réaliste, donc souvent favorisé en biologie, et un modèle plus simple, plus grossier, mais sur lequel quelques calculs peuvent être effectués pour en déduire des propriétés génériques. Le choix entre ces deux types d'approche est un débat sans fin en écologie et en épidémiologie. Nous faisons ici le choix d'un modèle spatialement explicite, afin de préciser le rôle du facteur spatial. Les contacts entre individus d'une population qui favorisent la propagation d'une maladie (contacts sociaux et familiaux pour les maladies humaines, chapitres 4 et 31 ; au sein de troupeaux et entre troupeaux pour les maladies des animaux d'élevage, chapitres 8, 19, 24 et 29 ; par voisinage ou à longue distance pour les plantes, cultivées ou non, chapitres 14, 21, 22 et 27) revêtent des géométries très particulières. Il existe un formalisme pour décrire ces réseaux d'interactions sous forme de graphes (Newman, 2003). Certaines caractéristiques globales des graphes (la distribution des degrés, le diamètre, les indices d'association) permettent de les regrouper en un certain nombre de familles souvent rencontrées dans la modélisation de phénomènes naturels. Cette description globale des dynamiques sur graphe est plus fine qu'une approche « champ moyen », car elle prend en compte plusieurs caractéristiques spatiales des réseaux d'interaction, mais plus grossière qu'une approche centrée sur les individus. L'objectif de ce travail est d'étudier en quoi les caractéristiques des réseaux d'interaction influent sur l'émergence d'une maladie, *via* une modélisation par un processus de contact sur un graphe.

► Méthodologie et résultats

Dans le processus de contact, un individu hôte est sain ou malade et le réseau d'interactions est formalisé par un graphe. Chaque nœud du graphe est un hôte. Les liens entre hôtes sont les chemins directs possibles d'infection : deux hôtes sont reliés par un lien si l'agent de la maladie infectieuse (un virus, une bactérie, un champignon) peut se propager directement entre les deux hôtes. Le degré d'un nœud est le nombre de voisins de ce nœud (ou encore le nombre de nœuds qui lui sont reliés par un lien). En pratique, certains de ces voisins sont infectés, et d'autres non. Un individu malade guérit avec un taux égal à 1 (c'est l'unité de temps). Cela signifie simplement que la probabilité de guérir pendant un (très) court intervalle de temps dt est égale à dt (ceci n'est plus vrai pour les intervalles de temps plus longs). Un individu sain contracte la maladie pendant l'intervalle de temps dt avec une probabilité $p = a \beta dt$, où a est le nombre de voisins infectés, et β le taux d'infection. La connaissance de la localisation des voisins infectés (variable a du modèle) est cruciale pour calculer les probabilités de transition entre les états « sain » et « malade », donc la propagation de la maladie. Or, on ne connaît pas l'état exact, à moins de simuler numériquement la propagation avec un ordinateur. La solution alternative consiste à approcher le modèle par un autre plus simple. Ainsi, l'approximation « champ moyen » consiste à faire l'hypothèse (fausse) que, pour chaque nœud, la fraction infectée du voisinage est la même, et égale à la fraction infectée de l'ensemble de la population. Cette hypothèse simplificatrice, classique pour les systèmes spatialement explicites (Weisbuch, 1989), permet de conduire les calculs. Elle fournit en général des résultats analytiques, sur lesquels des études de sensibilité aux paramètres sont possibles, plus facilement que *via* des simulations.

Dans le modèle de processus de contact, la probabilité d'être contaminé pendant un petit intervalle de temps est proportionnelle au nombre de voisins. Elle est d'autant plus forte que le degré est élevé. Il est alors naturel de penser que les nœuds avec fort degré ont plus de chance d'être infectés que des nœuds plus isolés avec faible degré. Ainsi la géométrie du réseau, *via* la répartition des degrés, peut influencer sur l'émergence d'une maladie. Ce point a été vérifié *via* des calculs précis à partir d'approximations type « champ moyen », et comparés à des simulations (Peyrard et Franc, 2005). En effet, il est possible de calculer explicitement une approximation « champ moyen » qui tient compte de la distribution des degrés (Franc, 2004 ; Pastor-Satorras et Vespignani, 2001). Nous avons donc développé cette approximation sur un graphe avec distribution des degrés quelconque, puis nous avons exploré des approximations plus fines, dites approximations par paire et de Bethe (Peyrard et Franc, 2005). Ces dernières approximations n'ignorent pas totalement la composante spatiale du modèle exact et prennent en compte les interactions entre individus voisins. La dynamique du modèle approché a ensuite été étudiée pour différents types de graphes. On peut grossièrement distinguer trois familles de graphe (fig. 15.1), qui sont les plus étudiés dans la littérature (mais, mathématiquement, il en existe bien d'autres) : les graphes réguliers, où chaque hôte a le même nombre de voisins ; les graphes aléatoires, où pour chaque couple possible d'hôtes un lien est créé avec une certaine probabilité, et où la distribution des degrés suit une loi de Poisson ; les graphes en « hub », où un petit nombre de nœuds a un degré très élevé et un grand nombre de nœuds un degré assez faible, avec en général une

distribution des degrés en loi de puissance. Ces derniers graphes se rencontrent souvent dans les interactions sociales (Newman *et al.*, 2002), les graphes réguliers se rencontrent plus souvent pour la propagation de maladies telluriques en phytopathologie (Lung-Escarmant et Guyon, 2003), et les graphes aléatoires en cas de dispersion à longue distance par le vent, par exemple.

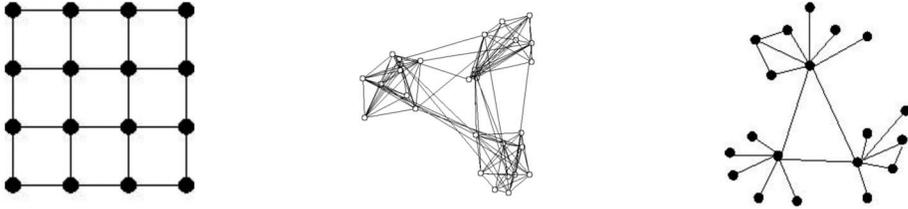


Figure 15.1. Trois familles de graphes : de gauche à droite, un graphe régulier, un graphe aléatoire avec structuration en classes, et un graphe avec « hub ».

Les résultats principaux sont :

- l’approximation « champ moyen » est bonne, voire très bonne, pour les graphes aléatoires sauf au voisinage de la valeur critique β_c (l’approximation « champ moyen », faisant l’hypothèse que tous les individus peuvent être potentiellement en contact, surestime le risque d’émergence) ;
- le seuil critique pour les graphes réguliers est plus important que pour les graphes aléatoires ;
- ce seuil est plus faible pour les graphes en loi de puissance que pour les deux autres familles de graphes. La géométrie du réseau d’interaction, selon qu’il est régulier, aléatoire ou en « hub », influe donc sur l’émergence d’une maladie. On constate également que l’approximation par paire, moins naïve que le « champ moyen », approche mieux l’état d’équilibre du modèle dans le cas d’un graphe en loi de puissance. Cependant, l’approximation se dégrade également lorsqu’on est proche de la valeur critique β_c .

La possibilité d’émergence étant traduite ici par le fait que l’on se situe au-dessous ou au-delà du seuil critique, il est important de pouvoir obtenir une bonne estimation de ce seuil. Nous avons donc, dans un deuxième temps, proposé une amélioration des méthodes d’approximation par la prise en compte des interactions à longue distance (et non plus uniquement entre voisins). Cette approche, développée pour des graphes à degré constant, améliore significativement l’estimation du seuil critique pour cette famille de graphe. En outre, elle fournit un outil pour identifier d’autres éléments importants de la géométrie du graphe au-delà de la distribution des degrés, et pour explorer leur influence sur la propagation d’une maladie (Peyrard *et al.*, 2008). Nous avons ainsi démontré le rôle de coefficients reliés au nombre de cycle de longueur trois (triangle) ou quatre dans le graphe. On retrouve une caractéristique classique d’un graphe : le coefficient d’agrégation, défini comme la proportion de triangles parmi les configurations à trois hôtes où deux, au moins, sont voisins. Du point de vue de l’agent pathogène, si un individu infecté se trouve sur un triangle ou un cycle de longueur 4, il dispose de deux chemins courts pour atteindre les autres individus du cycle. Cela signifie qu’il y a une redondance des

chemins et que certains liens ne sont pas optimaux. Il serait plus efficace d'utiliser un des liens du cycle pour atteindre une autre région du graphe. Une occurrence élevée de ces cycles courts est donc un frein à la propagation (fig. 15.2).

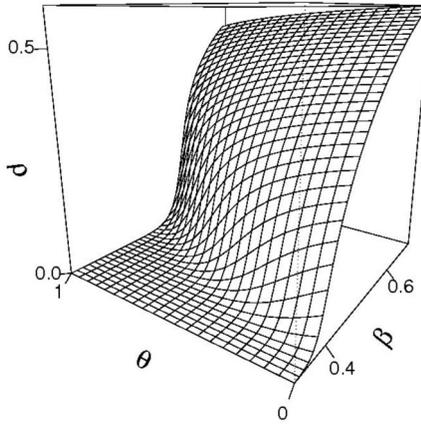


Figure 15.2. Influence du coefficient d'agrégation θ sur la proportion ρ d'hôtes infectés à l'équilibre, en fonction du taux d'infectivité β (reproduit de Peyrard *et al.*, 2008, avec l'autorisation d'Elsevier).

► Discussion

Ces travaux méthodologiques confirment la nécessité de prendre en compte l'espace dans l'étude des dynamiques épidémiques, puisque des réseaux de géométries différentes conduisent à des seuils du taux d'infection pour l'émergence différents. Ils laissent cependant ouverte la possibilité d'estimer cette valeur de seuil *via* des calculs analytiques sur des modèles simplifiés type « champ moyen », dans le cas des graphes aléatoires.

Le modèle utilisé repose sur une formalisation du réseau d'interaction *via* un graphe, et de la dynamique d'une maladie par le processus de contact. Il existe un pont naturel entre épidémiologie et écologie, et un tel modèle peut être vu comme un modèle de métapopulation dans lequel chaque nœud est un *patch*, et chaque lien un chemin possible pour la dissémination. Biologiquement, une interaction hôte/parasite peut être vue d'un point de vue écologique, puisqu'un hôte est un habitat pour le parasite. L'équation « champ moyen » d'un processus de contact est, non seulement l'équation d'un modèle SIS en épidémiologie, mais également l'équation de Levin pour les métapopulations (Franc, 2004). Cette similitude de formalisme, où l'on retrouve naturellement des équations semblables mais publiées dans des contextes différents, indique le côté générique de ce type de modélisation mathématique qui, par un certain compromis entre réalisme et simplicité, permet un choix de positionnement sur le gradient pertinence/généricité. L'analogie épidémiologie/écologie permet de

transférer les acquis génériques en écologie spatiale vers l'épidémiologie spatiale, tout progrès dans un domaine pouvant profiter à un autre domaine. Ainsi, l'émergence en épidémiologie est-elle très proche de la notion d'invasion en écologie des communautés (chapitre 5). L'émergence d'une maladie infectieuse peut être en effet lue comme l'invasion d'une métapopulation d'hôtes (habitats) par un agent infectieux. Les mêmes types de résultats peuvent aisément y être transférés : la géométrie des chemins possibles pour les invasions, qui dépendent à la fois des habitats et des modes de dissémination des graines, est un des éléments à prendre en compte dans la modélisation des invasions biologiques.

► Perspectives

La prise en compte ou non de l'espace, de façon explicite, la comparaison entre des modèles où l'espace est pris en compte et d'autres où il ne l'est pas, sont parmi les questions les plus étudiées en écologie (DeAngelis et Gross, 1992 ; Caswell, 2000). Très souvent, ces comparaisons se cantonnent à une comparaison entre deux extrêmes : un modèle centré sur les individus, où l'espace est explicitement pris en compte, et dont le développement le plus récent est la famille des modèles multi-agents (chapitre 17), et un modèle dit global, qui est souvent un modèle de type « champ moyen », où tous les individus sont mélangés. Ces deux extrêmes souffrent du côté caricatural de chacun des choix qui les porte : tout mettre dans les modèles multi-agents, sans hiérarchisation des éléments saillants qui guident vers une meilleure compréhension, et tout simplifier dans les modèles globaux, au prix de la suppression de tous les éléments d'hétérogénéité interne qui peut être un moteur important de la dynamique. Nous montrons ici qu'une voie médiane de choix moins extrêmes est possible pour tenir compte de l'espace. Son hétérogénéité est prise en compte par la notion de graphe, qui est un objet plus complexe qu'une grille régulière, et plus riche qu'un réseau aléatoire. Les méthodes d'approximation mises en œuvre, dites variationnelles (« champ moyen », approximation par paire, de Bethe, corrélations longues distances) permettent une simplification opérationnelle du modèle menant à des solutions analytiques ou numériques moins coûteuses que des simulations.

Le domaine d'application du couple modèle sur graphe et d'approximations variationnelles peut facilement être élargi au-delà du « simple » processus de contact à deux états. Plusieurs extensions sont envisageables, et nous n'en citerons ici que deux. D'une part, le modèle d'interaction locale du processus de contact pourrait être affiné, afin de prendre en compte les connaissances actuelles sur les mécanismes de résistance/virulence dans les interactions plantes/agents pathogènes, ou virulence/système immunitaire dans les interactions animaux/agents infectieux. D'autre part, la pertinence de la notion de graphe pourrait être élargie au-delà de la formalisation des chemins de dissémination (agent infectieux, propagule), pour formaliser par exemple les réseaux de compatibilité génétique au sein de populations naturelles ou domestiquées en contact avec des agents infectieux, ou pour quantifier et modéliser — si ceci s'avère possible — le résultat connu que la diversité génétique est probablement une des meilleures défenses contre l'émergence de maladies infectieuses.

Le potentiel épidémique d'une maladie émergente

Pierre-Yves BOËLLE

► Motivations et objectifs

Confronté à une maladie transmissible émergente, une question essentielle va rapidement survenir : quel est son potentiel épidémique ? Doit-on s'attendre à quelques cas, ou au contraire à une épidémie de grande ampleur ? Selon le cas, quel temps aura-t-on pour intervenir, et avec quelle efficacité devra-t-on le faire ? Ces questions se posent avec acuité à chaque émergence d'une maladie jusqu'alors inconnue, mais également lors de la résurgence d'une maladie habituellement absente dans un écosystème particulier.

Il convient d'affirmer en tout début d'un exposé visant à quantifier le potentiel épidémique, qu'il est difficile de définir une « épidémie ». Pour ce faire, on se réfère généralement à une définition concernant « l'augmentation rapide et inattendue dans un lieu donné, et à un temps donné, du nombre de cas ». Néanmoins, il doit rester clair que les notions de « rapide » et d'« inattendu » restent assez subjectives.

L'outil de base, dans la description d'une épidémie, est la courbe épidémique. Celle-ci est construite en reportant l'incidence des cas, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas détectés, en fonction du temps mesuré dans l'unité la plus appropriée (heure, jour, semaine...). La courbe épidémique fournit une description simple et visuelle du déroulement de l'épidémie. Il sera ainsi généralement possible, à partir de cette courbe, d'inférer le temps de doublement de l'épidémie, voire de constater *a posteriori* que le pic épidémique a été atteint. Cependant, il n'existe pas de règles simples — concernant l'interprétation de cette courbe — qui permettraient de quantifier le potentiel épidémique. Si la courbe épidémique a un très grand intérêt descriptif,

elle ne peut être considérée comme un outil permettant l'anticipation. En effet, la représentation précise de la situation épidémique à une date donnée, ne permet pas de prédire son état à l'instant d'après. Pour franchir ce pas, il faut décrire, non seulement la situation présente, mais également la dynamique de l'épidémie, c'est-à-dire la façon dont les états successifs sont atteints (chapitres 12, 13 et 14).

Il est donc nécessaire de se tourner, à des fins de prédiction, vers des approches qui vont explicitement inclure les aspects dynamiques, à travers une description plus fine du mécanisme expliquant la survenue de nouveaux cas, c'est-à-dire la transmission interindividuelle de la maladie. L'utilisation de modèles mathématiques a, dans cette optique, une histoire déjà longue. Les premiers modèles théoriques modernes, qui sont l'œuvre de En'ko, Hamer et Ross, datent en effet du début du xx^e siècle (En'ko, 1989). Ces modèles proposent la description « compartimentale » de l'histoire naturelle d'une infection en trois phases : un sujet est « susceptible » avant l'infection, « infectieux » lorsqu'il est contagieux, puis « retiré » de la chaîne de transmission lors de la guérison, de l'isolement ou du décès. Les travaux de Kermack et McKendrick (1927 ; 1932 ; 1933) ont fourni un cadre mathématique précis au traitement de ces modèles. Ces auteurs partent du constat que « la caractéristique la plus notable, dans l'étude des épidémies, est la difficulté de trouver un facteur causal qui expliquerait la diversité des magnitudes des épidémies ». Ils montrent alors que lorsqu'une maladie contagieuse est décrite dans le cadre du modèle « SIR », où l'incidence de la maladie est proportionnelle au nombre de susceptibles et au nombre d'infectés, les courbes d'incidence obtenues présentent une « forme en cloche » caractéristique des épidémies. D'autre part, ils démontrent qu'il existe une propriété de seuil dans le déclenchement d'une épidémie, dépendant de la taille de la population, du taux de contact entre sujets et de la durée de la phase infectieuse. Dietz, puis plus tard Anderson et May, ont donné une interprétation simple de cette propriété de seuil, sous la forme de la quantité R_0 , définie comme le ratio de reproduction secondaire de la maladie (Heesterbeek, 2002).

Plus récemment, sous la stimulation de l'apparition du SRAS et de la menace persistante d'une pandémie grippale (chapitre 4), le domaine de l'estimation du potentiel épidémique d'une maladie transmissible est redevenu un sujet actif de recherche. Dans la suite de l'exposé, on décrira les principales innovations qui ont été proposées, ainsi que les réponses qu'elles permettent d'apporter aux problématiques essentielles rappelées en début de la présente introduction.

► Méthodologie et résultats

Le ratio de reproduction secondaire

Dans l'approche dynamique développée grâce aux modèles mathématiques de maladies transmissibles, le paramètre le plus essentiel est le « R_0 », ou ratio de reproduction secondaire. Ce paramètre permet en effet de classer les maladies par leur potentiel épidémique, tout en ayant une interprétation très simple. En effet, R_0 peut s'interpréter comme « le nombre de cas secondaires directement

infectés par une unique personne infectieuse placée dans une population totalement susceptible à la maladie ». L'intérêt du R_0 apparaît clairement à partir de cette définition, puisqu'il va commander la possibilité de réaction en chaîne nécessaire à l'émergence d'une épidémie. En effet, si $R_0 > 1$, il est bien évident que chaque individu infecté va être capable de « se reproduire », en infectant au moins un autre individu, ce qui permettra à la maladie de se répandre dans la population. En revanche, si $R_0 < 1$, chaque individu infecté aura moins d'un descendant en moyenne, et il n'y aura pas en conséquence d'épidémie. Un parallèle peut être fait entre la notion de R_0 et celle du taux de fécondité qui préside à l'évolution naturelle de la taille d'une population. Il existe par ailleurs un seuil (un peu supérieur à 2 dans les populations développées), au-dessus duquel la population croît, et sinon décroît jusqu'à l'extinction.

D'autres « ratios de reproduction » ont été définis afin de caractériser la transmission d'une maladie dans diverses conditions. Dans la suite, on reviendra sur la valeur « R_t », qui mesure le taux de reproduction au cours de l'épidémie, et sur la valeur « R_E » qui sert à mesurer le ratio de reproduction effectif en présence d'une intervention. R_t correspond au nombre moyen de descendants que produit un cas infecté au temps t , et qui sont susceptibles d'évoluer (généralement plutôt à la baisse) au cours de l'épidémie. Quant à R_E , il rend compte du nombre moyen de cas secondaires que produit un unique cas infecté placé dans une population totalement susceptible, mais au niveau de laquelle des interventions auraient été adoptées.

L'intervalle de génération

L'intervalle de génération (ou intervalle sériel) d'une maladie transmissible, correspond au temps s'écoulant entre l'infection (ou l'apparition des symptômes) d'un cas index et l'infection d'un cas secondaire. Cette quantité, ou plutôt sa distribution (qui varie d'un sujet à l'autre), va donner l'unité de temps spécifique du développement d'une épidémie. L'intervalle de génération est déterminé par trois durées caractéristiques de la maladie : la latence (de l'infection à l'infectiosité), la durée infectieuse, et l'incubation (de l'infection aux symptômes). Dans le cas d'une maladie à transmission vectorielle ou indirecte, il convient de prendre également en compte l'intervalle de temps s'écoulant entre le moment où l'agent contaminant quitte le cas index et celui où il pénètre dans un cas secondaire. L'estimation de l'intervalle de génération peut généralement être effectuée directement, en traçant des événements de transmission. Dans de nombreux cas, ceci peut être facilité par l'analyse des données issues de foyers (chapitre 19). En effet, il sera généralement possible de dater l'apparition des symptômes chez le premier cas du foyer, et, si celui-ci peut être considéré comme introducteur de la maladie, le délai d'apparition des symptômes pourra être utilisé comme indicateur de l'intervalle de génération (cas secondaires du même foyer). De nombreux problèmes statistiques sont cependant présents dans de telles analyses : d'abord, des phénomènes de censure, une transmission déjà réalisée n'étant détectable que lors de l'apparition des symptômes du cas secondaire, alors que les premiers cas tracés ne sont pas représentatifs dans la mesure où ils correspondent à des durées courtes ; ensuite, des problèmes de saturation, dues à la petite taille des foyers dans le cas d'une maladie très transmissible.

Néanmoins, l'utilisation de méthodes de vraisemblance pour les données censurées peut permettre l'estimation de l'intervalle de génération à partir de telles données.

Détermination de la valeur du ratio de reproduction

La détermination du ratio de reproduction pourrait être simple, s'il était possible d'observer les transmissions : il suffirait alors de compter le nombre de cas secondaires produits par le premier infecté pour déterminer R_0 , puis de comptabiliser le nombre moyen de cas secondaires produits par les infectés du jour t pour obtenir R_t . Quoique directe et simple à décrire, cette approche reste très malaisée en pratique : sauf cas particuliers (infections sexuellement transmissibles), il n'est pas en effet possible de savoir, *via* cette approche, quand a lieu la transmission, au cours de quel acte, etc.

L'observation d'une chaîne épidémique se résume en effet souvent à la courbe épidémique, devant l'impossibilité qu'il y a de tracer la transmission effective. Il est donc nécessaire d'avoir recours à une méthode moins directe, qui va exploiter la courbe épidémique et les autres connaissances sur la maladie dans le but d'estimer le ratio de reproduction. Une telle méthode a été décrite par Wallinga et Teunis (2004) pour estimer R_t au cours d'une épidémie : il s'agit, *via* cette méthode, de réaliser une estimation à partir de tous les chemins épidémiques compatibles avec les données observées. En effet, la connaissance de l'intervalle intergénérationnel permet d'imputer, en probabilité, que certaines transmissions sont plus probables que d'autres : si l'intervalle de génération est de l'ordre d'une semaine, alors il est plus probable qu'un cas ait été contaminé par un cas détecté une semaine avant, plutôt que quelques jours ou un mois avant. Dans cette approche, chaque cas se voit imputé d'une probabilité d'avoir contaminé l'un des cas suivants, et la somme de ces probabilités permet alors de calculer le ratio de reproduction au cours du temps R_t . Les détails mathématiques de cette méthode pourront être retrouvés dans l'article de Wallinga et Teunis (2004).

Une limitation de l'approche décrite plus haut est de reposer sur la connaissance *a priori* de l'intervalle de génération. Or, celui-ci ne peut être connu pour une maladie émergente non identifiée. Deux approches peuvent alors être adoptées pour pallier cette difficulté. La première utilise une analyse d'incertitude, ou un « moyennage » de modèles. On considère alors que la distribution de l'intervalle de génération se trouve dans une certaine famille, avec des limites imposées par l'observation et la connaissance *a priori*, et où les valeurs extrêmes des différents scénarios sont prises comme bornes de ce qui est possible.

Une seconde approche repose sur l'utilisation conjointe de données de traçage à partir d'un sous-ensemble des cas (Cauchemez *et al.*, 2006) *via* notamment des méthodes de vraisemblance. En effet, l'intervalle séparant deux cas, dont on sait que l'un a contaminé l'autre, apporte une information sur la durée de l'intervalle de génération. L'analyse conjointe de ces données peut, par exemple, être réalisée dans un cadre bayésien, bien adapté à l'étude de modèles complexes. Il est alors possible d'obtenir une estimation du ratio de reproduction, dont la précision va s'améliorer au fur et à mesure que l'information sur l'intervalle de génération est analysée. L'estimation de la valeur du R_0 pourra alors être basée sur l'analyse des premières unités de temps obtenues dans la détermination de R_t .

Quelques ordres de grandeur

Comme nous l'avons dit plus haut, il est essentiel de prendre en compte deux composantes dans la détermination du potentiel épidémique : le R_0 , et l'intervalle générationnel. En effet, ces deux quantités vont interagir pour expliquer l'apparition « rapide et inattendue » de nouveaux cas. Le tableau 16.1 rapporte quelques valeurs exemplaires de ces quantités, en référence à des maladies humaines emblématiques.

Tableau 16.1. Quelques maladies humaines exemplaires, leur R_0 et leur intervalle générationnel.

Maladie	R_0	Intervalle générationnel (jours)
Grippe	2	4
Variole	4	20
SRAS	2	9
Ebola	3	8
Varicelle	15	15

Pour avoir le potentiel épidémique le plus fort, une maladie doit combiner un R_0 important, qui assure son renouvellement, à un intervalle intergénérationnel court, qui assure la rapidité de sa diffusion. Toute maladie émergente contagieuse, pourvu que la population susceptible ne soit pas trop rapidement limitée, va en effet connaître une augmentation exponentielle du nombre de cas au cours des premières générations de transmission, avec une incidence approximativement égale à $I(t) = R_0^{t/GI}$, où t mesure le temps depuis le premier cas, et GI la durée de l'intervalle de génération dans la même unité. Il est intéressant de se livrer au calcul de l'incidence au cours du temps, dans ces différents scénarios, afin de mesurer comment la grippe, par exemple, malgré un faible R_0 , montre un potentiel épidémique important.

Les composantes

du ratio de reproduction secondaire et la modélisation

La quantité R_0 survient dans l'analyse mathématique des modèles épidémiques sous la forme d'une combinaison des paramètres utilisés dans l'écriture des équations. Ainsi, sans que cela soit imposé au départ, mais apparaisse plutôt comme un produit annexe de la modélisation, on trouve dans les modèles mathématiques la présence d'un seuil régissant la survenue d'une épidémie (au sens mathématique, c'est-à-dire correspondant à l'augmentation initiale du nombre d'infectés), lequel s'exprime selon $R_0 = \beta \cdot c \cdot D$. Dans cette quantité, β correspond à l'efficacité de la transmission lors d'un contact (de 0 à 100 %), c au taux de contact entre sujets (le nombre de contacts par unité de temps) et D à la durée de la période infectieuse dans la même unité de temps. L'interprétation de ce produit correspond bien à celle du R_0 : $\beta \cdot c$ est, en effet, le nombre de contacts infectants par unité de temps, et il y a donc $\beta \cdot c \cdot D$ contacts au cours d'une vie infectieuse de durée D . Ceci correspond donc

in fine au nombre de cas secondaires produits par un sujet infecté, lorsque toutes les personnes que celui-ci rencontre sont susceptibles de contracter la maladie.

Cette décomposition permet également d'orienter les efforts de contrôle. En effet, si le ratio de reproduction devient inférieur à 1, l'épidémie ne peut persister indéfiniment. Ceci est, par exemple, possible en laissant la maladie se propager : au bout d'un certain temps, il deviendra en effet difficile à une personne infectée de transmettre la maladie, par défaut de candidats à la transmission. À noter d'ailleurs que cette situation se produira avant l'épuisement total de tous les susceptibles, montrant ainsi la possibilité théorique de pouvoir échapper à une épidémie. Mais, les possibilités les plus intéressantes sont reliées aux interventions possibles, que l'on peut juger en fonction de chaque composante de R_0 . Ainsi, porter un masque, ou se laver les mains, va avoir un effet de réduction sur β , possibilité de contamination lors d'un contact. Isoler les cas, pratiquer la quarantaine, imposer un couvre-feu ou simplement confiner les sujets, aura un effet de réduction sur la fréquence c des contacts. Et, finalement, il sera parfois également possible de réduire la durée D de la période infectieuse, par exemple par l'intermédiaire d'un traitement adapté (antiviral, antibiotique...).

Une dernière possibilité, et non la moindre, est de faire en sorte que la densité des personnes susceptibles à l'infection soit réduite dans la population par une immunisation préventive. Ainsi, on montre, par exemple, que l'immunisation d'une proportion $1 - 1/R_0$ de la population, suffit à empêcher une épidémie de grande ampleur.

Dans ces anticipations, doivent être par ailleurs prises en compte : les difficultés à reconnaître les cas, pour pouvoir éventuellement les isoler ; la possibilité de transmission avant le dépistage des cas, ce qui limitera l'intérêt de l'isolement ; la compliance jamais acquise de la population vis-à-vis de l'adoption de mesures sanitaires, même d'exception (quarantaine, couvre-feu) ; l'observance du traitement et la possibilité de résistances. La modélisation des maladies transmissibles peut alors permettre d'anticiper le développement futur en présence de ces interventions, afin de mesurer comment, et combien, les interventions permettront un contrôle plus ou moins important de la maladie.

►► Perspectives

Aujourd'hui, émerge la possibilité de pouvoir maîtriser des épidémies à leur source, si tous les moyens disponibles sont mis en place. Le contrôle de l'épidémie de SRAS montre que cette possibilité devient réelle, même s'il est probable que nous avons été extrêmement chanceux avec le SRAS, dont le contrôle par quarantaine s'est avéré efficace.

La condition obligatoire des interventions de contrôle épidémique est l'existence d'une épidémiologie d'observation toujours plus performante. Il est, à ce titre, essentiel que la surveillance des maladies transmissibles soit facilitée, comme c'est par exemple le cas avec des outils informatiques dédiés (voir le réseau Sentinelles : <http://www.sentiweb.org>, consulté le 22 juillet 2010). La surveillance doit être faite par ailleurs dans les conditions permettant son exploitation en temps réel

(chapitre 6) à des fins épidémiologiques, statistiques, de modélisation et de prise de décision. Ceci oblige donc à clarifier « préventivement » le circuit de l'information (chapitre 34), ainsi que les traitements qui seront attendus.

Comme dans beaucoup d'autres domaines, la modélisation et l'utilisation de l'outil informatique rendent les possibilités de traitement de l'information très importantes. En effet, il existe des bases de données, notamment démographiques, mais également géographiques et environnementales, qui offrent l'opportunité d'incorporer une information *a priori* sur l'hétérogénéité des environnements, des contacts, qui devraient à ce titre être associés à une amélioration des prédictions faites grâce aux modèles. Dans ce domaine, deux directions sont certainement à favoriser : la première est le développement d'outils statistiques performants permettant d'extraire de l'information à partir de données partiellement observées. Le recours à des stratégies intensives, telles les chaînes de Markov de Monte Carlo, est à ce titre une illustration des méthodologies à développer. La seconde direction correspond au développement d'outils d'analyse et d'aide à la décision en temps réel intégratifs, permettant d'appuyer les décisions de santé publique (chapitres 36 et 37) sur la meilleure analyse des faits.

L'émergence dans les systèmes artificiels pour la compréhension des phénomènes naturels

Pierre GLIZE, Jean-Pierre GEORGÉ, Jean-Pierre MANO

» Motivations et objectifs

Les systèmes artificiels pour comprendre les systèmes naturels

La prise en compte de la complexité dans l'étude des systèmes biologiques ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension de phénomènes émergents (chapitre 1). En parallèle, les outils informatiques offrent des capacités de traitement et de simulations toujours plus performantes, qui permettent l'étude de mécanismes dynamiques dans des systèmes non linéaires. De nombreuses analyses portant sur les phénomènes collectifs ont permis un enrichissement croisé entre biologie et informatique, soit en inspirant des méthodes de conception, soit en offrant un nouveau regard sur des modèles statiques. Les réseaux de neurones artificiels, les algorithmes « fourmi » et autres algorithmes stigmergiques, sont de bons exemples de l'intérêt d'employer des mécanismes d'auto-organisation « sélectionnés » par l'évolution des espèces pour résoudre des problèmes de nature similaire.

Aujourd'hui, l'auto-organisation réfère à une large gamme de processus de formation de *patterns* au sein de systèmes complexes dont les interactions fondamentales entre constituants ont été bien définies (Camazine *et al.*, 2002). L'émergence de propriétés au sein de ces systèmes est issue de l'amplification et de la coordination d'interactions non linéaires, sans qu'il soit nécessaire d'user de mécanismes « globaux » de supervision. C'est cette autonomie des éléments en interaction locale

qui offre le plus de potentialités aux sciences de la complexité : il n'est plus besoin de penser le système dans son ensemble et de réfléchir à des spécificités souvent inaccessibles, mais il suffit de se recentrer sur les composants, leurs comportements et leurs interactions, en laissant les mécanismes de renforcement (Kaelbling, 1996), stigmergie et coopération (Chandebois, 1999) faire le reste du travail. Les systèmes multi-agents (SMA) adaptatifs fonctionnent sur ce principe (Georgé *et al.*, 2003).

À partir de ces outils et des théories ou méthodes de conceptions, deux approches des systèmes naturels existent dans les collaborations entre biologistes et informaticiens : la simulation descriptive d'une part, et la construction automatique de modèles d'autre part. La simulation multi-agent est en expansion dans de nombreux domaines, que ce soit en sciences de la nature (biologie, écologie) ou en sciences humaines et sociales (géographie, sociologie, économie, gestion). La raison de cette croissance tient à deux éléments importants. Le premier concerne la modélisation du comportement des entités constitutives du système et de leurs interactions : il s'agit dans ce cadre d'une modélisation multi-agent. Le second concerne la possibilité de construire des hypothèses sur la dynamique des comportements des agents : il s'agit alors d'une simulation. En termes applicatifs, ces méthodes ouvrent la possibilité de tester des hypothèses concernant les comportements individuels générateurs de régularités ou de phénomènes émergents, observables au niveau collectif. Ainsi, il ne s'agit plus d'obtenir des modèles qui miment le réel, mais qui permettent d'en comprendre les mécanismes sous-jacents (Edmonds, 2003), afin de valider des hypothèses sur la construction de phénomènes émergents. Intéressons-nous donc maintenant à la caractérisation de propriétés émergentes et à la rétro-simulation. La caractérisation des propriétés émergentes requiert la mise en place d'indicateurs permettant d'étudier précisément les propriétés d'une simulation (convergence, attracteurs ou indicateurs plus spécifiques au modèle) et le développement d'outils permettant la recherche, ou le suivi, de ces propriétés. La rétro-simulation s'articule de manière complémentaire à la précédente. Il s'agit dans ce cas, à moyen terme, de déterminer pour un modèle donné les paramètres d'entrée permettant d'obtenir un comportement désiré. Classiquement, il s'agit d'un travail de post-conception dans lequel, au regard des résultats obtenus, les paramètres du modèle sont ajustés manuellement, jusqu'à obtenir le comportement souhaité. L'espace, souvent hétéromorphe, des paramètres à explorer demeure la plupart du temps immense, ce qui rend illusoire l'éventualité d'un parcours exhaustif.

L'utilisation des SMA intègre une voie des plus intéressantes, avec la recherche automatique de paramètres. Le modèle local embarqué dans les agents n'a plus besoin d'être totalement spécifié, il s'exécutera dans un environnement plus ou moins contraint et réciproquement, les agents et l'environnement coopérant pour s'ajuster les uns aux autres en respectant les critères jugés primordiaux au moment de la conception.

Le phénomène d'émergence et l'auto-organisation dans les systèmes naturels

Alors que l'émergence a été étudiée depuis longtemps comme concept philosophique manipulable seulement en tant que tel, le champ de l'auto-organisation a, depuis le début, essayé d'explorer ses mécanismes internes. Le but est alors de trouver les règles

de fonctionnement générales expliquant le développement et l'évolution des structures systémiques observées, de trouver les formes que les systèmes pourraient prendre, et finalement de produire des méthodes pour prédire les organisations futures apparaissant *via* les changements survenant au niveau des composants des systèmes. Et ces résultats prospectifs doivent pouvoir être applicables sur tout autre système exhibant des caractéristiques identiques (recherche de mécanismes génériques).

Si nous cherchons dans la littérature spécialisée des études sur l'émergence et l'auto-organisation, nous pouvons constater que ces deux concepts apparaissent étroitement liés (Georgé *et al.*, 2003). L'auto-organisation correspond en effet à « l'ensemble des processus au sein du système, issus de mécanismes basés sur des règles locales, qui conduisent le système à produire, à un niveau supérieur, des structures ou comportements spécifiques qui ne sont dictés ni par l'extérieur du système, ni par un contrôle interne centralisé » (Prigogine et Nicolis, 1977 ; DiMarzo *et al.*, 2006) (fig. 17.1).

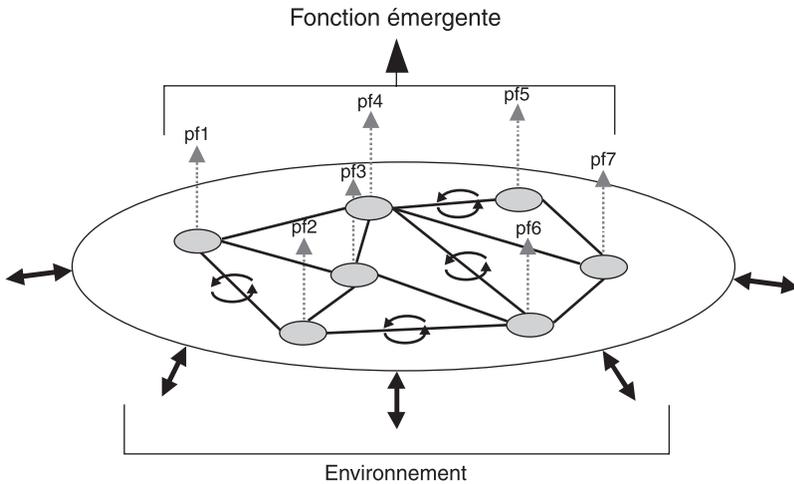


Figure 17.1. Les interactions entre entités locales font émerger la fonction globale. L'auto-organisation permet de modifier ces interactions, et d'adapter ainsi le système à son environnement.

La plupart des définitions sur l'émergence et l'auto-organisation présentent la notion, sous une forme ou une autre, de « règles strictement locales et de comportements en résultant ». Mais les définitions insistent également sur la contrainte forte, pour ces comportements, de ne pas être imposés, dictés, explicitement informés ou contraints par l'environnement du système. Le caractère local d'une règle donne un cadre strict et clair. Mais, concernant l'influence de l'environnement sur le système, qu'elle soit directe ou sous forme de règles internes, la caractérisation exacte de cette influence peut être particulièrement difficile et vague.

Prenons, par exemple, les cellules de convection de Bénard, qui sont un exemple classique d'auto-organisation. Le phénomène produit par auto-organisation est ici la forme des mouvements des particules d'eau qui créent ces structures de flux très particulières (quand on regarde d'en haut l'eau juste avant ébullition, des cellules

hexagonales couvrent le fond du récipient). Les règles locales sont ici les mouvements et les collisions des molécules. Le fait que les molécules se déplacent plus aisément quand elles vont dans la même direction (moins de collisions) crée des flux circulaires. Mais, les surfaces du récipient ainsi que l'apport de chaleur qui force les molécules à se déplacer, font effectivement partie de l'environnement et influencent le comportement des molécules et du système. Nous pouvons argumenter que c'est l'apport de chaleur qui force les molécules à se déplacer et que les parois contraignent fortement ces mouvements. Cela ne suffit pas pour expliquer comment les molécules doivent se déplacer, mais seulement qu'elles ont à le faire, et dans une certaine limite. Ce sont effectivement les règles de collision locale qui conduisent à l'émergence des cellules hexagonales. Le cadre de l'auto-organisation, qui aurait pu être contredit de prime abord, semble finalement relativement clair après analyse. En fait, dans de nombreux cas, l'environnement dicte des cadres plus ou moins stricts, que le système se doit de suivre. Même si ces cadres sont suivis à un niveau local par des entités autonomes, plus ils sont stricts et précis, moins nous pensons pouvoir prétendre être dans le cadre de l'auto-organisation. Lors de l'utilisation de l'auto-organisation comme mécanisme interne d'un système artificiel, il faut porter une attention critique sur l'influence qu'a l'environnement sur le système.

Utilisation de l'émergence dans les systèmes artificiels

Nous voulons donner ici une définition « technique » de l'émergence, dans le contexte des SMA, qui aura donc une forte coloration informatique. Cette définition concerne trois points : ce que nous voulons faire émerger, à quelle condition ce que nous désirons faire émerger est émergent, et comment nous pouvons nous en servir (Caspera *et al.*, 2003).

1. Sujet : le but d'un système computationnel est de réaliser une fonction adéquate, jugée par un observateur pertinent. C'est cette fonction (qui peut évoluer au cours du temps) qui doit émerger.
2. Condition : la fonction est émergente si le codage du système ne dépend aucunement d'une connaissance explicite de cette fonction. Ce codage doit contenir les mécanismes permettant l'adaptation du système au cours de son couplage avec l'environnement, afin de tendre vers une fonction adéquate.
3. Méthode : pour changer la fonction, il suffit au système de modifier l'organisation de ses composants. Les mécanismes qui permettent les changements sont spécifiés par des règles d'auto-organisation fournissant des comportements autonomes aux composants, sans aucune connaissance explicite de la fonction collective, ni de la manière de l'atteindre.

► Méthodologie et résultats

Les systèmes multi-agents

Un système multi-agent peut être défini (Georgé *et al.*, 2003) comme un macro-système composé d'agents autonomes qui interagissent dans un environnement commun pour réaliser une activité collective cohérente, bien qu'ils puissent chercher

à atteindre des objectifs individuels, parfois contradictoires. Le résultat de l'organisation des agents correspond au système multi-agent. L'organisation d'un système multi-agent, quant à elle, est définie comme les liens possibles entre les agents qui composent le système. Une organisation dépend fortement du problème en cours de résolution : elle est contextuelle.

De façon générale, un agent possède :

- des propriétés individuelles (son état général et ses compétences — ce qu'il sait faire — qui détermineront son rôle — ou plusieurs de ses rôles — dans la réalisation de tâches) ;
- des propriétés sociales (ses accointances, qui correspondent aux autres entités du système avec lesquelles l'agent peut interagir, ainsi que son comportement envers ces entités) ;
- des connaissances ou croyances (sur lui-même et sur les autres, ainsi que sur son environnement) ;
- des moyens de perception de l'environnement, de communication, d'action, voire d'apprentissage et de raisonnement lorsqu'on s'éloigne des agents réactifs vers des agents plus cognitifs.

Mais un SMA est aussi plongé dans un environnement et doit réaliser ce qu'en attend son concepteur : il doit être adéquat. Par exemple, dans le cas d'une simulation, il est nécessaire que le système reproduise le comportement des entités simulées ; on dit alors que le système a atteint une adéquation comportementale. Dans le cas où le système réalise une certaine fonction, on parlera d'adéquation fonctionnelle s'il réalise la bonne tâche, celle pour laquelle il a été conçu. Un SMA doit aussi mener à une activité collective cohérente : la notion importante est alors celle de collectivité, et la fonction réalisée par ce collectif a une signification. Il est à noter qu'une modélisation multi-agent peut se réaliser à différents niveaux, avec des agents hétérogènes et de granularités variées. Un agent lui-même peut également être représenté comme un système multi-agent, et cela récursivement.

La théorie AMAS (*Adaptive Multi-Agent Systems*)

La coopération a été largement étudiée en informatique, notamment par Heylighen (1992) : « *Everybody will agree that co-operation is in general advantageous for the group of co-operators as a whole, even though it may curb some individual's freedom* ». La coopération inspirée par la biologie donne également des résultats efficaces, comme pour les *Ants Algorithms*¹. Pour montrer l'amélioration théorique apportée par la coopération, nous avons développé la théorie AMAS (Glize, 2001), dont le fondement théorique garantit l'adéquation fonctionnelle² d'un système lorsque ses parties sont en interaction coopérative. Cela signifie que nous avons seulement à utiliser (et donc à comprendre) un sous-ensemble particulier de systèmes (ceux avec

1. Algorithmes de colonies de fourmis, inspirés du comportement des fourmis.

2. « Fonctionnelle » réfère à la « fonction » produite par le système au sens large, c'est-à-dire à ce que le système fait (ce qu'un observateur extérieur qualifierait comme le comportement du système). Et « adéquation » signifie simplement que le système a le « bon » comportement, jugé par un observateur ou par l'environnement. Ainsi « l'adéquation fonctionnelle » peut être vue comme correspondant au fait « d'avoir le comportement approprié pour la tâche ».

un « milieu intérieur coopératif »), afin d'obtenir un système fonctionnellement adéquat. Nous nous concentrons maintenant sur une classe spécifique de système possédant les propriétés suivantes :

- le système est coopératif avec son environnement. Ses parties ne « connaissent » pas la fonction globale que le système doit atteindre *via* l'adaptation ;
- le système ne possède pas un but explicitement défini, mais agit en utilisant ses perceptions venant de l'environnement comme *feedback* pour adapter la fonction globale. Chaque agent essaye d'atteindre — et de maintenir — un état coopératif en utilisant ses compétences, la représentation de soi, des autres et de l'environnement ;
- chaque partie ne fait qu'évaluer si les changements qui se produisent sont coopératifs, de son point de vue.

Le concepteur procure à l'agent un critère local pour distinguer les situations coopératives et non-coopératives. La détection et l'élimination consécutive des SNC entre agents constituent le moteur de l'auto-organisation. En fonction des interactions que le système multi-agent a en temps réel avec l'environnement, l'organisation entre agents émerge et permet au système de s'adapter, à l'image des systèmes naturels (en effet, il n'y a pas de contrôle global). En soi, l'organisation émergente est seulement observable et n'a pas été pré-donnée par le concepteur. Chaque agent calcule sa fonction partielle et la combinaison des fonctions partielles produit la fonction globale émergente. En fonction des interactions entre agents et avec l'environnement, les agents changent leurs « liens », c'est-à-dire leurs interactions. C'est ce processus que nous appelons auto-organisation dans un SMA.

Expérimentations et résultats

Pour développer la théorie AMAS et la façon de l'appliquer, la base de travail — au cours des dix dernières années — a été la confrontation à des problèmes réels. Pour en citer quelques-uns : prévision de crues, résolution d'équation, robotique collective, e-commerce, *e-learning*, simulation de fourmilière, routage adaptatif, gestion d'emploi du temps. Pour chaque problème traité, l'essentiel du travail a été l'analyse de la notion de coopération, d'abord assez vague, puis affinée au fur et à mesure, pour arriver à la définition donnée plus haut. Concrètement, il a fallu trouver pour chaque problème, quelles étaient les situations non-coopératives que les parties du système pouvaient rencontrer, ainsi que celles rencontrées par le système confronté à son environnement. Puis, il a fallu trouver les actions correctrices possibles à effectuer par les parties, pour résorber ces situations non-coopératives. Et ce, en ne se focalisant que sur des connaissances locales aux parties. Ce travail, par ses résultats positifs, a permis de montrer qu'une approche basée sur l'auto-organisation des parties d'un système par des règles locales, permet d'obtenir un système adaptatif qui produit une fonction adéquate. Le point clé était, pour chaque application, de bien obtenir la convergence des résultats globaux vers un niveau convenable à partir d'une élimination locale de situations non-coopératives — non explicitement dictée par la fonction à obtenir — ce qui correspond au fait que la résolution de problèmes ne connaît pas explicitement le but global (« comment y arriver ? »).

La prévision de crues

La prévision des crues est un problème dynamique complexe, car les paramètres explicatifs du phénomène sont nombreux et hétérogènes : hygrométrie, perméabilité et nature des sols, déclivité et superficie des terrains, pluviométrie, topologie des stations, temps de propagation... Les systèmes actuellement en place ont une approche physique du phénomène de crue : plus les paramètres précédents sont précisément connus, meilleurs seront les résultats des prévisions. Leur mise au point — pour chaque station de prévision — correspond à une charge de travail de plusieurs hommes-mois et elles doivent être recalées après quelques années, car les conditions environnementales ont généralement changé. Des réseaux neuronaux ont été employés dans ce domaine, mais certaines limitations rendent difficile leur diffusion : il faut sélectionner manuellement les stations pertinentes, l'algorithme d'apprentissage n'est pas générique, et il n'y a pas d'apprentissage en temps réel.

« Staff³ » est un outil de prévision — auto-adaptatif dans tout environnement — qui dispose de capteurs pour l'observation de ces phénomènes naturels (Régis *et al.*, 2002). Il ne nécessite aucun paramètre prédéfini (tels que la topographie des stations, la superficie des bassins, les temps de propagation entre stations amont-aval), car son ajustement est effectué une seule fois, à l'installation du système, en s'appuyant sur des historiques de crues. « Staff » est actuellement employé comme modèle pour 24 stations, dans le logiciel d'annonce de crues Sophie de la direction régionale de l'Environnement (Diren) pour ce qui concerne le bassin supérieur de la Garonne. Ce « calage » des 24 modèles a été réalisé avec le même logiciel — en une semaine — à partir d'historiques de crues pour les stations concernées. À chaque station où existe un capteur de mesure (pluviomètre et rivière), un agent est associé. La fonction de chaque agent est d'encapsuler sa donnée, pour déterminer son influence dans la prévision que le système doit modéliser. À l'initialisation, le système est donc un réseau à deux niveaux, à connectivité totale. Au cours des apprentissages, le réseau va se structurer, de manière à ne considérer que les quelques paramètres d'entrée corrélés avec les résultats de sortie : à ce stade, le système a trouvé le modèle adéquat. Les agents ne connaissent pas la finalité du système global, même s'ils y contribuent directement : l'auto-organisation coopérative entre les agents définit en fait la manière d'ajuster continuellement le modèle, relativement aux mesures d'entrée, aux résultats des autres agents et à l'erreur de prévision commise. Le système possède en permanence 500 entrées, qu'il doit tenter de corrélérer avec la sortie désirée. Aucune indication relative aux paramètres hydrologiques habituels ne lui est fournie. La figure 17.2 (planche couleur 7) est un exemple de prévision effectuée par « Staff » sur une station typique du bassin, car celle-ci est située entre l'aval et le plus amont. La courbe 2 est l'évolution réelle de la montée des eaux, les deux courbes en pointillés étant les résultats de modèles hydrologiques « classiques » pour des prévisions à deux heures. « Staff » donne les résultats de la courbe 1, mais pour une prévision à trois heures. Le modèle obtenu suit correctement l'évolution réelle, mais il est surtout particulièrement adapté dans la phase de montée des eaux, un des points les plus cruciaux pour la prévision. « Staff » réalise aussi des modèles très corrects pour des stations les plus en amont du bassin,

3. *Software Tool Adaptive for Flood Forecast.*

en déterminant des corrélations avec de petits bassins adjacents à la station considérée : lorsque des précipitations font monter les stations sur les bassins adjacents, il est en effet probable que ce même comportement va survenir — dans quelques heures — au niveau de la station où s'effectue la prévision. Aucun modèle hydrologique actuel ne peut opérer dans cette situation, car il lui manque notamment toutes les données indispensables sur l'évolution de stations qui seraient situées en amont. Le problème habituel d'un algorithme adaptatif est sa difficulté à fournir une réponse optimale, par le fait de la convergence vers des attracteurs locaux. Nous avons vérifié expérimentalement sur cette application (pour l'ensemble des stations) que la théorie employée supprime cet inconvénient, car quel que soit l'état initial du système, celui-ci tend vers la fonction souhaitée.

Le projet « MicroMega »

Dans le projet « MicroMega »⁴ en cours de développement (fig. 17.3, planche couleur 7), l'étude des cultures de *Saccharomyces cerevisiae* intègre deux niveaux de descriptions : d'une part, l'expression de leurs gènes au niveau microscopique, de l'autre les données métaboliques et environnementales au niveau macroscopique. L'analyse des produits de l'expression des gènes d'une population de levures, leur transcriptome, emploie des puces à ADN. Ces biopuces sont utilisées pour identifier et quantifier la surexpression — ou la sous-expression — d'un ensemble de gènes (6 000 gènes dans le projet « MicroMega ») dans une situation biologique donnée. Cependant, ces mesures très coûteuses ne peuvent être effectuées au même rythme que les relevés métaboliques, lesquels concernent une vingtaine de molécules seulement, mais offrent finalement une meilleure perception des dynamiques réactionnelles des micro-organismes.

L'analyse d'une grande quantité de données expérimentales permettrait d'identifier des réseaux fonctionnels et dynamiques de gènes. Cependant, l'hétérogénéité des données requiert des analyses statistiques complexes pour la compréhension des mécanismes biologiques en jeu. Il existe des systèmes artificiels capables d'explorer des espaces d'une telle complexité, et notre approche par système multi-agent adaptatif devrait fournir aux biologistes un accès plus ergonomique à ces nouvelles technologies. Concrètement, les agents du modèle représentent les molécules/paramètres biologiques et vont apprendre les propriétés qu'ils doivent posséder pour que le système dans son ensemble fournisse un modèle fonctionnel de la levure. « MicroMega » comporte trois grands types d'agents :

- les « éléments », qui incarnent à proprement parler les molécules et sont par conséquent quantifiables, dotés d'une masse et d'un potentiel énergétique ;
- les « fonctions », qui effectuent des transformations sur les éléments et doivent apprendre leur vitesse de fonctionnement (éléments et fonctions doivent également trouver leur place dans le réseau et découvrir leurs rôles en termes de substrats, de produits ou de régulateurs) ;

4. Modélisation des dynamiques microbiennes par systèmes multi-agents adaptatifs intégrant les données macroscopiques et moléculaires.

– les « vues », qui permettent de guider le système dans son évolution en injectant des informations relatives aux données réelles des expériences afin d'ajuster les quantités des éléments connus. Les « vues » utilisent des connaissances sur les cellules (compartiments, organites), afin d'être en mesure de contraindre la structure du système et de lui conserver une cohérence avec la réalité biologique. Ce système devra appréhender l'hétérogénéité, le caractère multidimensionnel et la variabilité considérable des données, tant métaboliques que d'expression, que nous avons à disposition, et fournir un modèle fonctionnel de la levure. Le système va générer sa structure interne, afin de satisfaire les données qui lui sont fournies et produira un ensemble fonctionnel cohérent. En parallèle, nous développons des outils de visualisation, afin d'interpréter la structure et le fonctionnement du système artificiel en regard des connaissances actuelles sur les interactions moléculaires au sein des levures.

► Discussion

L'émergence d'une maladie infectieuse peut être considérée comme un phénomène complexe, qui résulte de l'interaction entre trois facteurs : l'hôte, c'est-à-dire le sujet susceptible d'être infecté, l'agent biologique et l'environnement. La simulation de tels systèmes complexes par SMA pourrait permettre de comprendre certains comportements systémiques (dynamique comportementale, apprentissage, inertie...). En effet :

- il existe un nombre considérable d'espèces ou de populations qui sont, soit le vecteur d'une maladie (chapitres 18, 22, 23, 24 et 27), soit le sujet ;
- les déterminants de la survenue des phénomènes infectieux émergents sont complexes, intriqués (chapitre 37). Il faut comprendre les moyens de dissémination (voie aérienne, contact direct, vecteur intermédiaire...) ;
- les facteurs de risque sont nombreux (chapitres 3 et 30) : mobilité de la population, démographie, pratiques alimentaires (chapitre 38), pollution environnementale (chapitres 25 et 26), changements climatiques (chapitres 3, 5 18, 23 et 24), mutation microbienne ou virale (chapitres 27 et 28)...

En première approximation, il serait possible de considérer la planète Terre comme un système ne subissant pas d'influence extérieure du point de vue de l'apport de nouvelles maladies. Il serait aussi possible de considérer que l'entité sur laquelle porte une maladie est la population entière d'une espèce, même s'il existe des variabilités interindividuelles face à une maladie.

La figure 17.4 représente comment la dynamique de systèmes peut émerger d'un processus de simulation auto-organisatrice. Les « nuages » sont des populations d'espèces différentes. Celles-ci peuvent être des espèces animales, végétales, l'espèce humaine ou bien des micro-organismes. Chacune de ces espèces possède des attributs, tels que le nom et la cardinalité, mais aussi des comportements associés aux échanges qu'elle peut avoir avec d'autres espèces (chapitres 19, 23, 29, 30 et 31). Ces comportements peuvent être définis par les experts (chapitres 32 et 34), ou bien appris par le système. Le processus auto-organisateur peut conduire à postuler l'existence de nouvelles populations (l'espèce Pop6, fig. 17.4, par exemple) pour

corroborer des données qui lui ont été fournies. Dans ce cas, le nom de l'espèce n'est pas encore identifié par les experts dans le monde réel. Les flèches expriment, quant à elles, les influences que peuvent avoir des espèces entre elles. Ici, ne sont exprimées que des relations bénéfiques (extrémité de l'origine arrondie) ou néfastes (extrémité de l'origine carrée). Une typologie plus précise devrait, bien entendu, devoir s'exprimer par les connaissances d'experts. Ces typologies seraient exploitées par le système pour ajouter des influences (les flèches pointillées Pop2-Pop5, Pop4-Pop6, Pop6-Pop1 et Pop7-Pop6) ou en supprimer, afin de découvrir une dynamique du système qui soit cohérente avec l'ensemble des données et des contraintes fournies.

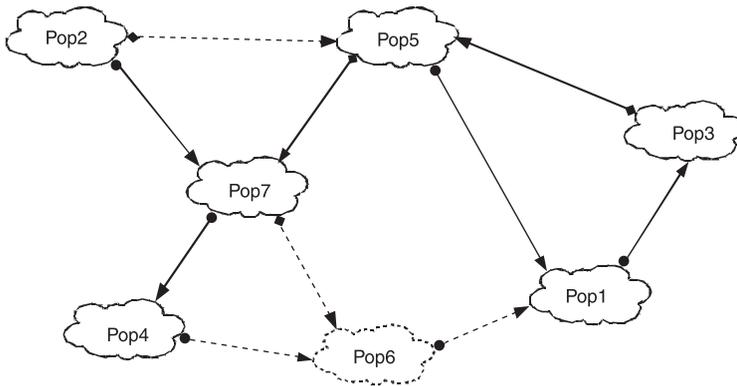


Figure 17.4. Dynamique auto-adaptative d'un écosystème virtuel d'interdépendances inter-espèces.

► Perspectives

Comme nous avons tenté de le présenter, la technologie des systèmes multi-agents adaptatifs peut potentiellement s'appliquer dans des contextes spécifiques (notamment spatio-temporels), comme il est fait usuellement pour déterminer en particulier les conditions de l'émergence d'une maladie. Mais, il est probablement plus pertinent de voir ce genre de système en tant qu'outil de simulation permanent, pouvant s'enrichir de données provenant de sources hétérogènes pour représenter, en quelque sorte, un « écosystème virtuel » dédié à l'étude de l'émergence de maladies sur une multitude d'espèces. L'écosystème virtuel, une fois construit, serait une sorte d'intégrateur, alimenté par des cas décrivant les conditions d'apparition de maladies et dont les comportements s'affineraient en permanence. L'écosystème pourrait, en outre, être employé pour tester des hypothèses d'émergences. En effet, l'insertion de « perturbations » (densification des échanges entre populations, création de nouvelles relations ou de nouvelles populations...), sur un système en état d'équilibre permettrait de tester la stabilité de celui-ci, et donc sa sensibilité à l'apparition de nouvelles maladies.

Épidémiologie et surveillance de la fièvre de la vallée du Rift dans un contexte de changements globaux

Véronique CHEVALIER, Stéphane DE LA ROCQUE,
Renaud LANCELOT¹

► Contexte

La fièvre de la vallée du Rift (FVR) est une arbovirose zoonotique — considérée comme émergente — causée par un *Phlebovirus* (Bunyaviridae) sévissant en Afrique continentale, à Madagascar et sur la péninsule arabique. Les ruminants domestiques sont les hôtes habituels de ce virus qui n'a qu'un seul sérotype et est principalement transmis par des moustiques (Lefèvre *et al.*, 2002). Un cycle sylvatique, peu connu, existe en zone tropicale humide (Lebreton *et al.*, 2006). Plusieurs mécanismes interviennent dans l'épidémiologie de la maladie (fig. 18.1) :

- un nombre élevé de vecteurs à biologie et écologie contrastées, permettant le déroulement du cycle épidémiologique dans des environnements très différents ;
- la transmission trans-ovarienne du virus, observée chez *Aedes mcintoshi* et suspectée chez d'autres *Aedes*. Les œufs de ces espèces peuvent entrer en diapause pendant la saison sèche et résister à la dessiccation d'une année sur l'autre, voire sur des périodes de plusieurs années. Les adultes émergent de ces œufs peuvent

1. Nous remercions D. Fontenille pour ses conseils scientifiques. Cette publication a été partiellement financée par le projet EDEN (Union européenne GOCE-2003-010284) et est répertorié par le Comité de pilotage du projet sous le n° EDEN0072 (www.eden-fp6project.net, consulté le 14/10/2010). Elle relève de la seule responsabilité des auteurs et ne reflète pas nécessairement le point de vue de la Commission européenne.

transmettre le virus à un nouvel hôte dès leur premier repas sanguin (Linthicum *et al.*, 1985) ;

– la transmission directe par inhalation entre ruminants, ou des ruminants à l’homme, lors des avortements et abattages d’animaux virémiques qui libèrent des aérosols de matières infectées ;

– l’existence possible de réservoirs sauvages, notamment dans le cas des cycles selvatiques.

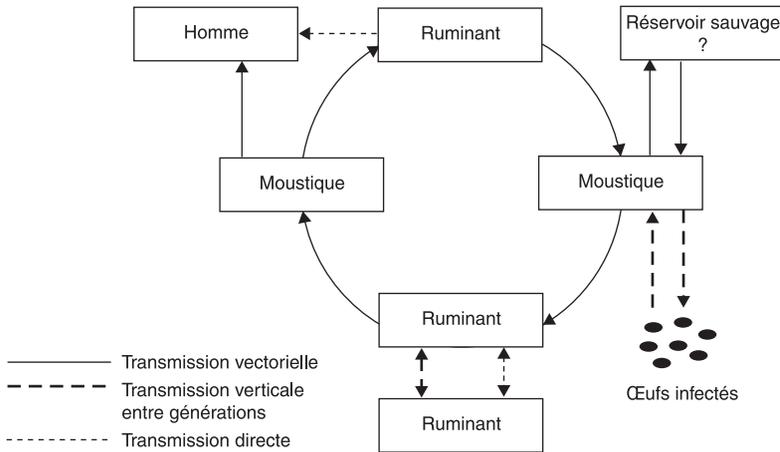


Figure 18.1. Cycle épidémiologique de la fièvre de la vallée du Rift.

Les grandes épidémies de FVR affectent des dizaines de milliers de personnes. Six cents décès officiels ont été rapportés en Égypte en 1977. La dernière épidémie ayant touché le Kenya fin 2006 s’est propagée à la Somalie, à la Tanzanie, et peut-être aux Comores. Outre les pertes économiques directes (avortements, mortalités néonatales chez les ruminants), la FVR constitue une forte contrainte aux échanges d’animaux et de produits animaux. L’épidémie au Yémen et en Arabie Saoudite en 2000 (Shawky, 2000) a ainsi conduit ces pays à interdire les importations de bétail depuis la Corne de l’Afrique, et a occasionné un manque à gagner de l’ordre de 50 à 75 millions de dollars pour les pays concernés.

L’intensification des échanges commerciaux et les changements climatiques augmentent le risque d’introduction et d’installation de la FVR sur le pourtour méditerranéen et en Europe. Il apparaît donc indispensable de connaître les caractéristiques épidémiologiques de cette maladie, afin d’en déduire les méthodes les plus efficaces de prévention et de surveillance, et permettre l’actualisation des analyses de risque déjà effectuées.

►► Systèmes épidémiologiques

Le virus de la FVR a été isolé chez six genres de moustiques. *Aedes* et *Culex* sont les plus fréquemment cités, mais d’autres sont également incriminés, *Mansonia*, *Anopheles*, *Coquillettidia* et *Eretmapodites* (tabl. 18.1). En période épidémique,

beaucoup d'insectes hématophages sont susceptibles de participer à l'amplification du cycle du fait des virémies élevées observées chez les ruminants. Ces vecteurs ne constituent toutefois qu'un élément du système : pour que le cycle épidémiologique s'installe et s'amplifie, la concomitance du virus et d'une densité suffisante d'hôtes et de vecteurs est nécessaire. Nous décrivons ici trois systèmes épidémiologiques à l'origine de plusieurs grandes épidémies de FVR au cours de ces trente dernières années, et survenus dans trois écotypes différents : les *dambos* du Kenya, les mares temporaires des zones semi-arides, et les zones irriguées adjacentes à de grands fleuves.

Tableau 18.1. Arthropodes trouvés infectés naturellement par le virus de la fièvre de la vallée du Rift.

<i>Genre (sous-genre) espèce(s)</i>
<i>Aedes (Aedimorphus) cummingsii, dalzieli, dentatus, durbanensis, ochraceus, tarsalis, vexans arabiensis</i>
<i>Aedes (Diceromya) furcifer group</i>
<i>Aedes (Neomelaniconion) circumluteolus, mcintoshii, palpalis</i>
<i>Aedes (Stegomyia) africanus, demeilloni</i>
<i>Anopheles (Anopheles) coustani, fuscicolor</i>
<i>Anopheles (Cellia) chrityi, cinereus, pauliani, pharoensis</i>
<i>Coquillettidia fuscopennata</i>
<i>Culex (Culex) spp., antennatus, neavi, pipiens, poicilipes, theileri, tritaeniorhynchus, vansomereni, zombaensis</i>
<i>Culex (Eumelanomya) rubinotus</i>
<i>Eretmapodites chrysogaster, quinquevittatus</i>
<i>Mansonia (Mansoniodes) africana, uniformis</i>
<i>Ochlerotatus (Ochlerotatus) caballus, caspius, juppi</i>
Autres diptères : <i>Culicoides</i> spp.

Les *dambos* du Kenya

Les *dambos* sont des dépressions de quelques centaines de mètres de longueur, pour quelques dizaines de mètres de largeur. Ils sont situés en périphérie des réseaux hydrographiques — dans les régions semi-arides de l'Est de l'Afrique. Lorsque les pluies sont modérées, l'eau percole rapidement. Cependant, les *dambos* sont durablement inondés lors d'épisodes pluviométriques prolongés et intenses, tels que ceux associés aux épisodes *El Niño*. Ces inondations permettent l'émergence puis la pullulation des vecteurs de FVR dont les *Aedes*, et dont certains peuvent être infectés à l'éclosion. Des *Culex* prennent ensuite le relais de la transmission du virus lorsque la population des *Aedes* décroît et que les zones inondées persistent. Dans cette zone de l'Afrique, la corrélation est ainsi très claire entre la survenue d'épisodes pluviométriques exceptionnels et les épizooties de FVR (Linthicum *et al.*, 1999).

Les mares saisonnières des zones semi-arides

Un système similaire aux *dambos* est observé autour des mares saisonnières de zones semi-arides. Dans la vallée fossile du Ferlo (nord du Sénégal), ces mares se remplissent en saison pluvieuse, et sont alors utilisées par les pasteurs et leurs troupeaux. Des systèmes analogues existent dans la région des Hodh et de l'Assaba, en Mauritanie (Nabeth *et al.*, 2001). Alors que le fonctionnement hydrologique et écologique de ces mares semble proche de celui des *dambos*, l'allure épidémiologique de la maladie y est différente. Ainsi, aucune corrélation n'a pu être établie entre la survenue d'épizootie de FVR et des épisodes pluvieux excessifs en Afrique de l'Ouest. En l'absence de phénomènes climatiques analogues à *El Niño*, il est probable que le profil pluviométrique à l'intérieur de la saison des pluies joue un rôle sur la dynamique des populations de vecteurs, comme cela a été observé (Mondet *et al.*, 2005) et modélisé (Bicout et Sabatier, 2004). Dans ces régions, les pluies sont irrégulières, entrecoupées de pauses pluviométriques déterminant de fortes variations du niveau de remplissage des mares. Ce phénomène favorise la réalisation de plusieurs générations d'*Aedes*, notamment d'*A. vexans*. En revanche, les œufs de *Culex* ont besoin d'eau libre pour survivre. Les séquences pluviométriques conduisent ainsi à des dynamiques contrastées des populations d'insectes de ces deux genres, au cours d'une même saison des pluies ou d'une saison à l'autre (Mondet *et al.*, 2005). Toutefois, l'abondance des moustiques autour des mares n'atteint pas celle observée autour des *dambos* lors des épisodes *El Niño*. Cela pourrait expliquer l'absence de grandes épidémies de FVR dans ces régions de mares temporaires. Ces zones peuvent néanmoins servir de réservoirs : elles sont en connexion, par les mouvements du bétail, avec de vastes zones irriguées dans lesquelles les populations de *Culex* sont pérennes. Une circulation virale peut donc, lorsque les conditions climatiques le permettent, être initiée à partir des zones de mares temporaires.

Les zones irriguées

La FVR a été décrite dans plusieurs grandes régions de zones irriguées comme la vallée du Nil au Soudan et en Égypte, et la vallée du Sénégal (Sénégal, Mali, Mauritanie). Dans une certaine mesure, les hautes terres malgaches y sont assimilables, avec leurs vastes zones de rizières irriguées ou en périphérie de zones humides. La présence permanente de l'eau, de populations de *Culex* et de ruminants est sans doute propice à l'installation d'un cycle enzootique à bas bruit : après l'épidémie de 1977-78, une circulation virale a, par exemple, été mise en évidence dans la vallée du Nil en 1993 (Arthur *et al.*, 1993), en 1997 (Abd El-Rahim *et al.*, 1999) et en 2003. De même, des foyers ont été observés à plusieurs reprises dans la vallée du Sénégal ou de la Gambie (Chevalier *et al.*, 2005). Les mécanismes de passage de l'enzootie à l'épizootie de grande ampleur sont mal compris. Cependant, dans la vallée du Nil comme dans celle du Sénégal, la construction d'un barrage a permis l'augmentation des zones irriguées et l'explosion des populations de vecteurs :

– sur le Nil, le barrage d'Assouan a été mis en fonction en 1970 et l'épidémie de FVR est survenue en 1977. Le barrage a permis le développement rapide de cultures irriguées, l'eau étant amenée par des canaux propices à la prolifération d'insectes. La latence entre la mise en eau du barrage et l'occurrence de l'épidémie de FVR est

probablement due à l'absence du virus en Égypte de 1970 à 1976. Le virus aurait été introduit par importation d'animaux sur pied depuis le Soudan, où la FVR a sévi en 1976 et a concerné les dromadaires et les petits ruminants (Hoogstraal *et al.*, 1979 ; Gad *et al.*, 1986) ;

– dans la vallée du Sénégal, le barrage de Diama, près de l'embouchure du fleuve, a été construit pour empêcher les remontées d'eau salée et permettre la mise en culture de vastes superficies de riz et de canne à sucre. Le barrage a été mis en eau quelques mois avant l'épidémie de FVR de 1987. Toutefois, il est peu probable que les deux événements soient liés : les superficies inondées étaient alors limitées et la pluviométrie a été anormalement basse en 1987 (Ndione *et al.*, 2005). Il est vraisemblable que cette épidémie a eu une origine multifactorielle, la vallée du Sénégal ayant été soumise à de profonds changements agricoles dans les années ayant précédé l'épidémie. Notamment, la forte augmentation des cultures irriguées a changé la fréquentation de la vallée par les éleveurs. Du reste, des études antérieures à 1987 ont montré que le virus était déjà présent en Afrique de l'Ouest : des séroprévalences élevées ont été rapportées dans la vallée du Sénégal et dans le sud de la Mauritanie (régions des Hodh et de l'Assaba) (Saluzzo *et al.*, 1987). Ces régions ont été touchées par l'épidémie de 1987 et la circulation du virus y a également été démontrée en 1988 (Lancelot *et al.*, 1989).

Persistance du virus

Outre l'existence d'un cycle selvatique en zone tropicale humide, il est possible que le virus de la FVR circule à bas bruit dans les régions d'élevage de ruminants dont les conditions climatiques sont favorables à la pérennité de populations de moustiques. Le virus serait disséminé vers les zones indemnes, éventuellement par les vecteurs, mais surtout par les déplacements de ruminants infectés. Nous avons évoqué ci-dessus la transmission verticale du virus de la FVR chez les *Aedes*. Il est également possible que des moustiques infectés rentrent en dormance pendant la saison sèche et soient capables de transmettre le virus à la saison suivante. Un phénomène analogue d'*overwintering* a été décrit pour le virus de la fièvre du West Nile en Amérique du Nord chez différentes espèces de *Culex* et chez *A. vexans* (Nasci *et al.*, 2001). Dans les régions de mares temporaires, un modèle mathématique représentant le fonctionnement du système épidémiologique a montré que la persistance du virus était possible sous réserve d'une hétérogénéité spatiale de la pluviométrie et de l'existence de mouvements de troupeaux à l'intérieur du système (Favier *et al.*, 2006) : ces conditions sont habituelles dans cet agro-écosystème.

Extension géographique de l'infection

Les moustiques des genres *Aedes* et *Culex* ont des capacités limitées de vol actif. Selon les méthodes d'étude, les espèces en cause et les conditions climatiques, elles vont de quelques centaines de mètres (Ba *et al.*, 2002) à plus de 10 km (Bogojević *et al.*, 2007). Le vol actif des vecteurs est suffisant pour permettre la propagation de la maladie — en tache d'huile — autour d'un foyer initial. Par exemple, lors d'une étude menée au Sénégal, il a été montré que la densité apparente des insectes reste

élevée jusqu'à au moins un kilomètre du site d'émergence ou de repos (Chevalier *et al.*, 2004).

Le transport de moustiques à grande distance par le vent est peu probable, car ces insectes sont fragiles et sensibles à la déshydratation. En revanche, le transport (par bateaux, avions...) de vecteurs infectés sous forme d'œufs en diapause ou d'adultes semble possible. Compte tenu de la diversité des moustiques — et d'autres insectes tels que des phlébotomes et culicoïdes (Dohm *et al.*, 2000) — susceptibles de transmettre la FVR, l'introduction d'un hôte virémique dans un environnement favorable pourrait entraîner l'installation d'un cycle épidémiologique dans une grande variété de régions chaudes ou tempérées.

Les mouvements de ruminants en phase de virémie restent le mécanisme le plus probable de dissémination à grande distance du virus de la FVR. Lors de l'épidémie du Yémen et d'Arabie Saoudite en 2000, les souches virales isolées étaient voisines de celles trouvées au Kenya en 1997-98. Quand on sait que pendant les fêtes musulmanes, 10 à 15 millions de petits ruminants sont exportés chaque année depuis la Corne de l'Afrique vers la péninsule arabique, il est probable que le virus de la FVR a été introduit par ce commerce (Shoemaker *et al.*, 2002) (fig. 18.2).

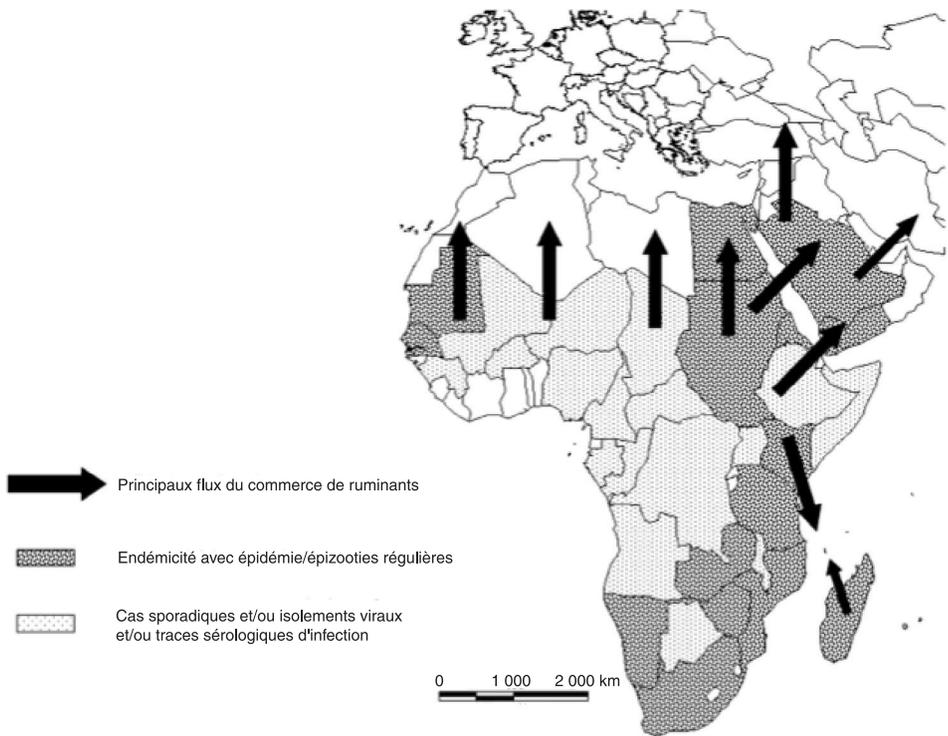


Figure 18.2. Situation épidémiologique de la fièvre de la vallée du Rift en Afrique et sur la péninsule arabique, et principaux flux commerciaux de ruminants.

Dans l'océan Indien, les commerçants des Comores achètent régulièrement des bovins sur pied en provenance de Tanzanie ou du Kenya. En 2007, un cas de FVR a

été diagnostiqué à Mayotte sur un patient évacué sanitaire depuis Moroni, fait laissant penser que la FVR avait été introduite aux Comores. Les échanges contrôlés et incontrôlés étant nombreux entre îles de l’océan Indien, le risque d’introduction de la FVR depuis les Comores vers Mayotte et Madagascar, voire d’autres îles, doit être considéré (fig. 18.2). Des enquêtes entomologiques ont d’ailleurs montré que des vecteurs de la FVR existent à Mayotte (*C. quinquefasciatus*, *A. albopictus*, *A. circumluteolus*, *A. fowleri*) et à la Réunion (*C. quinquefasciatus*, *A. albopictus*) (Fontenille, communication personnelle ; Turell *et al.*, 1988).

Des flux importants de ruminants (ovins, caprins, dromadaires) existent entre l’Afrique de l’Ouest et du Nord, notamment à l’occasion des fêtes de l’Aïd el-Kebir ou de fin de Ramadan ; ces fêtes surviennent actuellement en fin de saison pluvieuse en Afrique de l’Ouest, c’est-à-dire à la période où le risque d’occurrence de la FVR est maximal (Chevalier *et al.*, 2005) (fig. 18.2). Il apparaît donc nécessaire de prendre des mesures de surveillance et de contrôle pour éviter des épidémies de FVR sur les rives de la Méditerranée dans les années à venir.

► Surveillance et contrôle

Réseaux de surveillance

La FVR figure dans la liste des maladies surveillées par l’Organisation mondiale de la santé animale (chapitre 34). L’enregistrement des suspicions et des cas avérés est effectué dans tous les pays où des services vétérinaires officiels (SV) existent. La sensibilité de la surveillance dépend de la qualité de ces SV : engagement de l’État, moyens financiers et humains dédiés à la surveillance, compétence et formation des agents, méthodes utilisées, etc. L’utilisation de systèmes de déclaration électronique des suspicions (chapitre 6) *via* le réseau téléphonique, avec centralisation sur un serveur informatique, s’est révélée possible au Sénégal et a permis de gagner du temps pour le diagnostic. La surveillance de la FVR se heurte à l’érosion de l’attention des éleveurs et vétérinaires impliqués dans un réseau de surveillance, du fait de la faible fréquence des épizooties et de la circulation virale à bas bruit seulement. Ce dernier point peut être surmonté en utilisant des troupeaux de ruminants sentinelles. Des prélèvements sanguins sont répétés sur les mêmes animaux, pendant la période à risque de circulation virale, pour repérer des séroconversions. Cette méthode est coûteuse en ressources humaines et déplacements : elle doit donc être réservée aux régions les plus exposées. Cela suppose un travail préalable d’identification des facteurs de risque de l’introduction du virus (mouvements du bétail) et de l’installation d’un cycle épidémiologique (facteurs biotiques et abiotiques d’abondance des hôtes et des vecteurs).

Dans les pays en développement, les moyens disponibles pour la surveillance sont un facteur limitant majeur. Par exemple, au Sénégal, seuls cinq foyers ont été détectés en 2003, alors qu’une étude d’incidence sérologique menée sur des petits ruminants a mis en évidence dans le Ferlo une activité virale importante associée à des suspicions cliniques non signalées par le réseau, signant un manque de sensibilité du système (Chevalier *et al.*, 2005). De plus, les résultats de laboratoire n’ont été

disponibles que tardivement, alors que les troupeaux transhumants avaient quitté la zone pastorale pour rejoindre leur campement de saison sèche et avaient ainsi participé au risque de dissémination du virus de la FVR.

Modélisation de la surveillance

La rareté de l'expression clinique de la FVR, le coût élevé de sa surveillance et les moyens limités de diagnostic dont disposent la plupart des pays en développement, justifient de concentrer l'effort de surveillance à des endroits et des périodes pour lesquels le risque d'occurrence est maximal. Les cartes du risque d'occurrence et d'installation de la maladie, fondées sur la connaissance des facteurs environnementaux et climatiques liés à ce risque, sont de premier intérêt.

Dès les années 1980, des modèles statistiques ont été développés pour prédire l'occurrence des épidémies de FVR dans la région des *dambos* au Kenya. Ces modèles sont basés d'une part sur l'indice ENSO (*El Niño Southern Oscillation*) reflétant les variations de la température de surface de l'océan Indien, d'autre part sur l'indice de végétation, NDVI (*Normalized Difference Vegetation Index*) qui révèle les conditions d'humidité et de végétation favorables au développement des populations de moustiques (Linthicum *et al.*, 1999). Ces indices sont dérivés d'images satellites à basse résolution qui permettent d'établir des cartes de risque à l'échelle de pays ou de grandes régions. L'indice ENSO ayant une valeur prédictive de l'intensité des pluies, il est alors possible de lancer des alertes réellement précoces, antérieures à la circulation virale. Cette propriété est utilisée et relayée par les agences internationales, telles que la FAO, pour déclencher dans les États concernés des mesures de surveillance et de prévention de la FVR, comme cela a été le cas pour le Kenya en 2006 (Anyamba *et al.*, 2006). Toutefois, le système épidémiologique des *dambos* est particulier et la méthode de prévision des épidémies de FVR fondée sur l'ENSO n'est applicable que dans cette partie de l'Afrique. Les modèles évoqués ci-dessus, qui visent à expliquer et prévoir la dynamique des populations de vecteurs et le risque d'occurrence et d'installation de la FVR dans les régions de mares temporaires et de systèmes irrigués, ne sont pas assez aboutis pour être appliqués dans les conditions opérationnelles de la surveillance. D'autres travaux utilisant l'imagerie satellitaire à haute résolution laissent penser que des progrès peuvent être espérés à moyen terme, mais ces avancées restent encore du domaine de la recherche (Soti *et al.*, 2007).

Des modèles statistiques ou informatiques ont été proposés pour une utilisation à l'échelle d'un pays ou d'un continent. Ainsi, Clements *et al.* (2006 et 2007) ont identifié des variables associées à des situations épidémiques ou endémiques de FVR, à partir d'une revue de la littérature. Ces auteurs en ont déduit un ensemble de règles de décisions quant à l'influence de ces variables, pour aboutir à une évaluation du risque d'endémie ou d'épidémie de FVR spatialisé *via* un système d'information géographique. Ils ont par ailleurs effectué une analyse statistique bayésienne des données de séroprévalence, afin d'identifier les zones à forte circulation virale en fonction de facteurs environnementaux.

Par construction, les cartes de risque fournies par ces méthodes sont globalement cohérentes avec les données épidémiologiques disponibles. Cependant, elles souffrent de biais inhérents à la réticence de certains États à déclarer les épidémies

et les épizooties. De plus, les épizooties de FVR peuvent passer inaperçues, comme cela a été le cas au Kenya en 2006 ou au Soudan en 2007. Enfin, le choix des variables retenues dépend des connaissances épidémiologiques disponibles au moment où les enquêtes ont été réalisées. En effet, certaines enquêtes prises en compte sont anciennes : les connaissances de la biologie et de l'écologie de la FVR ont évolué entre temps. Il en résulte que si ces cartes ont une valeur certaine pour représenter ce qui s'est produit, il convient d'être circonspect sur leur valeur prédictive et rester vigilant dans le cas d'une utilisation à des fins de ciblage de la surveillance.

Il semble donc important d'augmenter l'effort de recherche sur les mécanismes biologiques de la FVR, afin d'élaborer des modèles intégrant ces connaissances. Il est en effet nécessaire que les modèles conduisent à des prédictions réalistes — dans de nouvelles combinaisons de circonstances susceptibles de se produire — dans le contexte des changements globaux intenses que nous connaissons actuellement. Cependant, il faut pouvoir agir sans attendre que toutes les informations nécessaires soient disponibles. À cet égard, les modèles statistiques et informatiques évoqués au paragraphe précédent sont certainement utiles, moyennant des précautions d'utilisation.

►► Perspectives

Le Groupe intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC) a confirmé que les activités humaines induisaient un réchauffement planétaire ; des modèles climatiques prévoient ainsi un réchauffement global moyen de 1 °C à 3,5 °C au cours du *xxi*^e siècle. La compétence vectorielle d'un insecte hématophage dépend de facteurs génétiques mais aussi extérieurs tels que la température : plus elle est élevée, plus le développement viral est rapide dans le vecteur (Hay et Jennings, 2002). Une augmentation de la température peut également entraîner chez certains vecteurs une augmentation de la fréquence des repas, une augmentation de la production d'œufs et une diminution de la durée du cycle de développement de l'insecte : tous ces phénomènes aboutissent à une augmentation des densités vectorielles, donc à une augmentation de la pression d'infection, et finalement à un risque plus élevé de transmission de la maladie et d'émergence. Outre les changements de distribution de certains vecteurs, le réchauffement climatique pourrait ainsi être à l'origine de l'acquisition ou de l'augmentation de la compétence vectorielle de certains insectes.

La compétence n'est qu'un élément de la capacité vectorielle, qui dépend d'autres facteurs biologiques, écologiques et environnementaux susceptibles d'être modifiés par les changements globaux (dont les changements climatiques ne sont eux-mêmes qu'une composante). En effet, le facteur primordial d'émergence est l'introduction de l'agent pathogène dans le milieu. À ce titre, l'intensification des échanges internationaux de bétail sur pied est un phénomène important à considérer. Il n'est d'ailleurs pas impossible que l'épizootie actuelle de fièvre catarrhale ovine en Europe de l'Ouest (chapitre 24), due à un virus de sérotype 8 jusque-là inconnu en Europe et en Méditerranée, ait eu une telle origine. Quelle que soit l'origine de l'introduction, le virus a été transmis avec une grande efficacité par les espèces locales de *Culicoides*

(Ceratopogonidae). Compte tenu de l'importance des mouvements de bétail sur pied (fig. 18.2), on peut penser que le risque d'introduction de la FVR est élevé dans les pays frontaliers des zones d'endémie ou d'épidémie, telles que le Maghreb, le pourtour méditerranéen ou le Moyen-Orient. Il est donc crucial de préparer ces pays à l'introduction du virus de la FVR et à l'émergence de la maladie. Cette préparation devrait s'appuyer sur un ensemble cohérent de mesures permettant une surveillance et un contrôle intégrés de la FVR. Il serait ainsi judicieux de :

- mettre en place et actualiser l'analyse de risque par région lors de chaque épidémie de FVR (Afrique du Nord, Moyen-Orient, Sud et Sud-Est de l'Europe géographique) ;
- faire l'inventaire et actualiser les écosystèmes à risque d'installation de la FVR dans ces mêmes régions, et plus largement l'ensemble de l'Europe géographique, en évaluant la distribution des populations de ruminants et de vecteurs potentiels ;
- dresser, sur ces bases, des cartes dynamiques de risque d'introduction et d'installation de la FVR à l'aide des modèles d'analyse de risque d'introduction et du taux de reproduction de base (R_0) (chapitre 16), pour une utilisation par les services de santé publique humaine et vétérinaire ;
- surveiller les vecteurs connus menaçant d'être introduits, faire l'inventaire des vecteurs potentiels endémiques à chaque région et évaluer leurs compétence et capacité vectorielles ;
- mettre en place une surveillance ciblée dans ces écosystèmes, en recourant à différentes méthodes de surveillance :
 - entomologique, avec également identification du virus chez le vecteur,
 - sanitaire, avec identification et déclaration des suspicions cliniques, prélèvements et diagnostic de laboratoire,
 - sérologique et virologique, sur des troupeaux ruminants sentinelles près des zones à haut risque (foirails et abattoirs, parcs de quarantaine, régions à forte densité de vecteurs...) ;
- évaluer les vaccins existants et leur utilisation potentielle dans les régions à risque ;
- développer de nouvelles générations de vaccins DIVA (*Differentiating Infected from Vaccinated Animals*) destinés au bétail et les tests de diagnostic associés. Il s'agirait de mieux répondre aux besoins économiques (commerce des animaux et de produits animaux), épidémiologiques (identification de circulations virales occultes) et de santé publique (protection de la santé humaine par blocage du cycle épidémiologique entre ruminants et moustiques).

Dans les pays plus distants, il serait utile d'actualiser l'analyse du risque d'introduction de la FVR *via* les mouvements commerciaux — et non commerciaux — de ruminants, ainsi que de contribuer à l'effort international nécessaire à la caractérisation des populations de vecteurs potentiels. L'Europe se dote actuellement d'un outil de méta-surveillance, d'alerte et de réaction précoce, l'*European Center for Disease Control and Prevention*, établi à Stockholm (Suède). La FVR fait partie des préoccupations de cet organisme. Il est ainsi crucial que les réseaux de surveillance épidémiologique nationaux disposent des moyens nécessaires, qu'ils soient coordonnés sur un plan régional et que les méthodes, outils et résultats, soient partagés sur un plan régional avec l'appui d'organisations internationales, telles que l'OIE, la FAO ou l'Union africaine.

Dynamique spatiale et temporelle de l'émergence du virus de l'influenza aviaire hautement pathogène : l'exemple des vagues épizootiques en Thaïlande

Marc SOURIS, Jean-Paul GONZALEZ¹

►► Introduction

Largement présente dans le monde depuis 2003, l'influenza aviaire hautement pathogène (HPAI) de type H5N1 (chapitre 4) reste un danger majeur pour la santé animale et un risque encore difficile à évaluer pour la santé humaine. De nombreuses questions fondamentales restent sans réponse et, en particulier, celles des conditions et des lieux privilégiés de l'émergence et de la réémergence des épizooties.

Nos travaux sur l'influenza aviaire ont pour finalité d'aboutir à la compréhension des mécanismes d'émergence, de diffusion et d'extinction des épizooties dues au virus hautement pathogène H5N1. Nous utilisons l'exemple de la Thaïlande, qui

1. Ce travail, effectué au sein du CVVD (Center for Vector and Vector Borne Diseases, Faculty of Science, Mahidol University, Thailand) et de l'AIT (Asian Institute of Technology, Phatuntani, Thailand), a été financé par le projet ECOFLU (SEST, Agence nationale pour la recherche, 2006). Nous remercions Patamaporn Kitiyapong (CVVD), Jothiganesh Sundaram (AIT), Saraya Tavoranpanich et Weerapong Thanapongtharm (DLD, Department of Livestock Development, Ministry of Agriculture, Thailand), Mathilde Paul (Université Paris X-Nanterre, UFR SHS, France), Nitin Tripathi (RS & GIS FoS, AIT), ainsi que Marius Gilbert (Université libre de Bruxelles).

a connu des épizooties importantes en 2004 et 2005, pour analyser le processus d'émergence dans le but de mettre en évidence des facteurs environnementaux ou anthropiques augmentant la probabilité de l'émergence. Cette étude rétrospective doit conduire à l'amélioration des mesures de surveillance et de contrôle permettant de réduire le risque d'émergence et de diffusion de la maladie chez les animaux, et à l'amélioration de mesures de prévention visant à réduire — sinon supprimer — le risque d'une transmission à l'homme d'un nouveau virus de la grippe (réassortant à partir du virus H5N1), avec un potentiel pandémique redouté.

Pour atteindre ces objectifs, les besoins méthodologiques sont multiples. Par exemple, il faut s'intéresser à la fiabilité des données disponibles, par une analyse approfondie des conditions de recueil de l'information épidémiologique vétérinaire. Il faut aussi améliorer l'analyse des cas avérés pour aboutir à une explication des mécanismes d'émergence et, en particulier, pour mettre en évidence des facteurs d'origine environnementale ou anthropique nécessaires dans l'émergence. Il faut enfin développer les méthodes statistiques et géostatistiques utilisées en épidémiologie, en évaluant les distributions spatiales observées et en analysant les relations spatiales et temporelles entre les cas, tout en identifiant les différents processus conduisant à ces distributions.

L'épidémiologie spatiale (chapitres 11, 13, 14 et 15) est au cœur de cette démarche d'analyse : l'étude de la localisation des cas et de leurs relations avec l'environnement peut nous aider à comprendre le mécanisme global des épizooties. De plus, comme dans toute recherche étiologique, une répartition spatiale particulière des cas observés peut nous permettre de mettre en évidence des facteurs géographiques — spatialisés — dans les causes de ces mécanismes : une répartition spatiale et temporelle non aléatoire est très rapidement discriminante pour aider à trouver des facteurs de causalité et donc des facteurs de risque. Mais il est difficile, à partir d'une situation observée, de mettre en évidence les multiples facteurs, géographiques ou autres, qui auraient induit cette situation. Comme dans tous les phénomènes épidémiologiques, les causes d'émergence sont multifactorielles (chapitre 38) et la variabilité est très grande : chaque facteur de risque présente des caractères aléatoires et cette variabilité se retrouve bien sûr dans la distribution spatiale du phénomène global. On sera donc conduit à rechercher des tendances ou uniquement des conditions nécessaires.

Nous aborderons ici les méthodes des systèmes d'information géographique, de la géostatistique, et de l'analyse spatiale appliquée à l'épidémiologie. Dans un premier temps, nous rappellerons brièvement les principales méthodes utilisées en épidémiologie spatiale et l'apport essentiel des systèmes d'information pour l'utilisation de ces techniques. Nous insisterons particulièrement sur les techniques que nous avons utilisées pour analyser les épizooties d'influenza aviaire. Nous montrerons ainsi comment définir et déterminer les lieux d'émergence, parmi l'ensemble des foyers enregistrés, en séparant les processus d'émergence et de diffusion. Nous montrerons comment analyser le caractère aléatoire de la distribution spatiale de ces points d'émergence, en utilisant des processus géostatistiques avec simulation de Monte-Carlo, à partir des données intégrées dans un système d'information géographique.

» Épidémiologie spatiale et systèmes d'information géographique

Concepts généraux

Les phénomènes de santé ont de nombreuses causes. Certaines peuvent être qualifiées d'actives — comme la présence d'un agent pathogène ou d'un vecteur — d'autres de passives — ou encore de vulnérabilités, comme les conditions de vie, de probabilité de contact avec le vecteur ou l'agent pathogène, d'exposition à un facteur de risque, de mode d'alimentation favorisant le développement d'une pathologie, etc. L'émergence et le développement d'une maladie sont en partie la résultante de ces facteurs dont certains sont localisés dans le temps et dans l'espace, ce qui permet souvent d'expliquer pourquoi un phénomène de santé se différencie d'une situation spatiale purement aléatoire, dans le temps comme dans l'espace. À l'inverse, une situation spatiale particulière, absolue (une position particulière) ou relative (arrangement, chapitre 15 ; agrégat, chapitre 13 ; tendance) peut, sous certaines conditions, permettre d'approcher ces facteurs environnementaux. Connaître ces facteurs pour les combattre permet bien sûr de réduire le risque sanitaire et, de tout temps, maladie par maladie, ils ont fait l'objet de nombreuses recherches. Lorsque la relation de cause à effet n'est pas immédiatement observable ou mesurée au niveau de l'individu, la première expression de ce déterminisme se voit bien souvent dans l'espace et dans le temps.

Variabilité et relations intergroupes

Épidémiologistes et mathématiciens, en particulier statisticiens, ont depuis longtemps développé méthodes et techniques d'analyse de données et de modélisation dans le but de mettre en évidence des relations explicatives entre manifestations des pathologies (modèle d'effet) et facteurs d'exposition (modèle de mesure). L'approche épidémiologique, dans son volet observationnel, est essentiellement statistique : elle décrit les variations de fréquence des maladies dans des groupes d'individus (qui ne sont pas forcément des humains, mais peuvent également être des animaux, des exploitations, des usines, des habitations, etc.) et recherche les déterminants de ces variations en fonction de différences entre les groupes. Ces groupes peuvent être définis *a priori*, et basés sur l'étude d'un facteur de risque relevant d'une hypothèse à démontrer (ex. : les enquêtes de cohortes ou de type cas-témoins, avec en général deux groupes), mais peuvent également être définis d'une manière plus empirique, dans une approche plus descriptive. Le regroupement sur un critère spatial ou temporel relève de cette démarche : épidémiologistes, géographes, statisticiens observeront et analyseront ainsi les variations intergroupes (dans l'espace et/ou dans le temps) et chercheront des relations (si possible fonctionnelles) entre ces variations intergroupes de la maladie et des variations intergroupes d'un caractère exogène, supposé explicatif.

Des étiologies toujours multifactorielles, des facteurs explicatifs souvent évènementiels

La principale difficulté de l'épidémiologie provient de la variabilité des phénomènes observés : en conséquence, deux épidémies ne se reproduisent jamais à l'identique. La situation observée est donc une parmi beaucoup de probables. Toutes les

stratégies de l'analyse statistique en épidémiologie visent à appréhender cette variabilité. L'approche exploratoire est ainsi difficile : il est souvent impossible d'extraire d'une situation observée des caractéristiques qui permettent d'évaluer l'ensemble des situations probables. Il est donc essentiel de poser des hypothèses qui permettent de générer les situations probables et d'évaluer la position de la situation observée parmi les situations relevant de ces hypothèses (Gonzalez et Souris, 2007).

De l'intérêt d'utiliser la répartition temporelle et spatiale pour appréhender la variabilité spatiale des différents facteurs

Au-delà de la variabilité aléatoire, la prise en compte de la localisation permet d'améliorer le diagnostic épidémiologique et l'importance de la localisation dans les processus épidémiologiques n'est plus à démontrer. Le développement des concepts, méthodes et techniques liés à l'information géographique (les systèmes d'information géographique — SIG —, la télédétection, l'analyse spatiale, les statistiques spatiales et la géostatistique, la modélisation et la simulation) permet à l'épidémiologie de consolider les méthodes aboutissant à la compréhension des phénomènes d'émergence, de diffusion et d'extinction des maladies, de simuler et d'expliquer les pathocénoses — concurrence de pathologies intercurrentes dans un temps et un espace donné —, de comprendre les relations entre les facteurs géographiques et les facteurs non localisés dans ces phénomènes.

Le facteur spatial, de dimension 2, est beaucoup plus discriminant que les variables de dimension 1 lorsqu'il s'agit de mettre en évidence des situations non aléatoires (les arrangements géométriques possibles sont très nombreux et, dans certaines conditions, tout regroupement, tout arrangement géométrique particulier n'a qu'une très faible probabilité d'être dû au hasard). La probabilité d'une distribution spatiale particulière étant très faible, parmi l'ensemble des situations possibles, l'analyse spatiale permet d'exclure du risque d'erreur les situations rares qui pourraient néanmoins être à l'origine des épidémies, indépendamment de conditions géographiques particulières. Dans une optique d'alerte, la détection d'une situation particulière devient vite suspecte, car elle correspond très souvent à une situation non aléatoire, à risque d'erreur très faible ($p < 0,0001$). Ainsi, tout regroupement, tout agrégat de cas devient très vite suspect. Mais une approche visuelle (cartographique) n'est pas suffisante, car l'œil peut également se tromper : lorsque les cas sont assez nombreux, les regroupements spatiaux sont en général le fruit du hasard !

De nombreux phénomènes naturels ou anthropiques se traduisent par une distribution spatiale non aléatoire à l'échelle à laquelle on appréhende ce phénomène (la définition de l'objet étudié dépend de la précision d'observation). Beaucoup de phénomènes naturels sont continus dans l'espace ou dans le temps : on observe très souvent de l'autocorrélation et des tendances, spatiales ou temporelles. On cherchera donc d'abord, dans une approche exploratoire sur les facteurs géographiques, à retrouver l'expression de ces tendances dans les phénomènes épidémiologiques, si ceux-ci présentent un caractère non aléatoire dans l'espace (regroupé dans un lieu particulier, ou agrégé, ou dispersé). La distribution spatiale observée peut également être la conséquence partielle de relations entre les événements individuels eux-mêmes (attraction ou répulsion, diffusion à partir d'une source, diffusion à partir d'un réseau) : c'est le cas des processus d'infection par contagion dans les maladies

infectieuses. Dans le cas de maladies vectorielles, le processus de contagion est à la fois lié à la proximité et au voisinage entre cas, et à des conditions environnementales qui pourraient favoriser l'abondance ou la dispersion du vecteur. Certains facteurs de risque environnementaux sont de type événementiel, leur probabilité d'occurrence étant très faible, sans pour autant être homogène dans l'espace (c'est le cas par exemple des événements climatiques anormaux). D'autres facteurs de risque, eux, n'ont aucune expression géographique : leur répartition spatiale se traduit alors par une distribution aléatoire (comme par exemple un taux de mutation dans la réplication d'un virus, la susceptibilité individuelle à une infection ou l'endormissement d'un conducteur). La répartition spatiale comprend également une composante aléatoire intrinsèque, due à la répartition aléatoire des événements, de façon probabiliste, en dehors de tout facteur de causalité. La distribution spatiale est la résultante de l'ensemble de ces facteurs : elle est donc soumise à une variabilité qui peut occulter ou rendre impossible la mise en évidence d'un facteur de risque géographique en particulier.

La première démarche, qui fait l'objet de notre étude sur les points d'émergence de l'influenza aviaire, est d'évaluer la répartition spatio-temporelle observée, grâce à des méthodes statistiques faisant intervenir la position et l'arrangement des objets étudiés, dans le temps et dans l'espace. Si cette répartition n'est pas aléatoire, il sera alors possible de rechercher des caractéristiques environnementales présentant également une distribution non aléatoire, avec l'objectif d'élaborer des hypothèses étiologiques. Si la localisation des cas dépend également d'un mécanisme d'infection par proximité (comme dans les maladies contagieuses), il est important d'essayer de séparer émergence (en principe plutôt liée à l'environnement) et diffusion (liée aux cas précédents et aux conditions environnementales ou anthropiques favorisant la contagion).

Les processus spatio-temporels

Pour les phénomènes épidémiques des maladies infectieuses ou à vecteur, les mécanismes conduisant à une répartition spatiale non aléatoire d'un phénomène de santé se répartissent entre plusieurs facteurs.

1. Les facteurs d'émergence. L'émergence est, par définition, un phénomène rare, sinon unique, dont la localisation est en général fortement aléatoire, de type poissonien (« peu d'émergences, mais beaucoup de candidats »), avec une probabilité d'occurrence très faible, difficile à évaluer, et qui s'exprime plutôt par des conditions nécessaires liées bien souvent à l'environnement ou à l'organisation de l'espace (présence d'une infrastructure, d'un habitat écologique, d'une activité, des organismes susceptibles), mais quasiment jamais de conditions suffisantes ; à moins de pouvoir cibler très précisément une condition nécessaire à l'émergence et, pouvoir agir sur son existence (par exemple, vider de leur eau les sites de ponte de moustiques, dans le cas de la Dengue), il est en général très difficile de prendre des mesures de prévention contre l'émergence (par exemple, si l'on fait l'hypothèse que l'émergence de l'influenza aviaire provient du contact d'oiseaux sauvages infectés, il est très difficile, sinon impossible, d'agir directement sur ce vecteur/hôte). Il est parfois possible d'agir sur la capacité principale du vecteur (par exemple, dans le cas de l'influenza aviaire, rendre impossible tout contact avec des oiseaux sauvages ou,

pour la grippe humaine, imposer le port d'un masque), mais très souvent ces mesures préventives sont sociologiquement mal perçues ou mal acceptées, par rapport à un évènement dont la probabilité est très faible (principe de précaution trop élevé et déni d'un public surinformé, chapitre 39).

2. Les facteurs de la diffusion sont liés aux caractéristiques des agents pathogènes (pouvoir infectieux, persistance), des individus (susceptibilité et vulnérabilité), aux relations des individus avec leur environnement (écologique, socio-économique, culturel, etc.), et aux relations des individus entre eux (mode de diffusion par proximité, dû au caractère infectieux, formes particulières de diffusion, densités, attraction ou répulsion, aspects temporels) et aux caractéristiques des vecteurs éventuels. Les actions de prévention ou de lutte tendent en général à réduire directement ces facteurs (les exemples sont nombreux pour l'influenza aviaire, de l'abattage d'oiseaux aux restrictions de circulation, en passant par la vaccination des oiseaux).

3. Les facteurs de l'extinction, qui sont souvent de tendances inverses à ceux de la diffusion, en plus qualitatifs, et obtenus grâce à des seuils (présence-absence d'un facteur de risque, taux de susceptibles, distance maximum de contagiosité, etc.).

L'épidémiologie spatiale : méthodes générales

Les méthodes de l'épidémiologie spatiale sont influencées par plusieurs aspects fondamentaux :

- la définition des objets étudiés et comparés, qui sont toujours des agrégats constitués sur un critère géographique et qui peuvent être nombreux. Il est important d'évaluer la variabilité aléatoire interne de ces groupes et donc les différences spatiales dans la représentativité qu'offre la situation observée. Les méthodes de recherche de conditions nécessaires ou de corrélation (surtout dans le cas environnemental) doivent prendre en compte cette variabilité aléatoire ;
- la distribution des cas observés relève de plusieurs mécanismes et processus différents (émergence puis diffusion), fonctions du type d'agent pathogène, du vecteur éventuel, de l'environnement et de la vulnérabilité des susceptibles.

La cartographie des maladies

La cartographie des prévalences, des incidences, du risque de maladie (probabilité), permet de représenter graphiquement la situation observée et d'effectuer ainsi une première analyse visuelle de sa distribution spatiale. Pour cartographier la distribution d'un phénomène de santé, il est ainsi courant d'agréger les cas individuels de maladie dans des objets géographiques prédéfinis, lorsque les données ne sont pas déjà fournies directement dans ces objets (comme c'est souvent le cas avec les découpages administratifs). La cartographie des maladies doit être effectuée avec prudence, car les différences visuelles dans la situation observée peuvent être le fruit du seul hasard ou l'expression aléatoire d'un facteur de risque non géographique (si l'on adopte une approche purement déterministe). En agrégeant les cas dans des zones géographiques, on cherche bien sûr à réduire la variabilité due aux facteurs de risque non géographiques, mais l'agrégation peut induire de fortes différences de variabilité aléatoire du phénomène ainsi regroupé, car les groupes constitués,

que l'on va comparer visuellement ou statistiquement entre eux, ne sont pas homogènes (en effectif notamment) et certains ont une variabilité aléatoire plus forte que d'autres, surtout dans le cas de maladies rares. Il faut donc ajuster les résultats de manière à cartographier, non pas la situation observée ou l'écart entre la situation observée et une situation probable (encore appelé risque relatif spatial), mais bien la significativité de l'écart entre la situation observée et la situation probable, compte tenu de la variabilité interne propre à chaque zone de regroupement et de l'hypothèse d'une distribution théorique aléatoire (loi de Poisson ou binomiale). Il est courant d'employer pour cela des estimateurs bayésiens empiriques, basés sur la distribution de l'ensemble des valeurs, et qui réduisent notamment les valeurs des zones de faibles effectifs dans lesquelles la variabilité aléatoire est grande.

La modélisation statistique des données observées

Les méthodes statistiques classiques de modélisation à partir des données observées (la régression linéaire généralisée, logistique, de Poisson, etc.) peuvent utiliser des objets localisés — des zones prédéfinies — pour regrouper les cas et modéliser le phénomène. Le phénomène peut être modélisé directement sur ces objets localisés (les données étant agrégées) ou plus généralement sur les cas eux-mêmes, en utilisant les caractéristiques des cas par leur appartenance aux zones, ou en introduisant directement dans le modèle l'appartenance à la zone. Le modèle va alors tenter d'« expliquer » directement les différences spatiales observées grâce aux variables explicatives et aux effets « zones ». On cherchera ensuite si les résidus (les différences entre l'observé et le modèle) présentent encore une distribution ou une tendance spatiale non aléatoire. Ces techniques de modélisation ne tiennent pas compte des relations géométriques entre les objets. Elles supposent l'indépendance entre les observations, en dehors de la relation fonctionnelle recherchée : il n'est pas possible de les utiliser pour étudier des processus dépendant de facteurs environnementaux si les facteurs directs de la diffusion entre les objets (attraction-répulsion, par exemple) n'ont pas été éliminés.

L'analyse spatiale

L'analyse spatiale, lorsqu'elle utilise la localisation des objets les uns par rapport aux autres, repose en grande partie sur l'étude de la position et de la distribution spatiale d'un ensemble de points ou d'un ensemble de zones représentant des lieux où le phénomène étudié est positif. Elle traite également des phénomènes numériques en analysant la continuité spatiale globale ou locale (par le biais d'indices d'autocorrélation spatiale et de recherche de surface de tendance). Nous avons vu que la distribution spatiale contient une composante aléatoire qu'il ne faut pas chercher à expliquer par un processus spatial. Il faut donc avoir une démarche probabiliste, c'est-à-dire estimer la différence entre la situation réelle observée et l'ensemble des situations possibles, en fonction des hypothèses énoncées pour créer ces situations possibles. Classiquement, ces études font appel à des indices utilisant distances et voisinages, de manière à ramener un problème qui s'exprime en deux ou trois dimensions à des indices en une dimension, plus faciles à comparer et interpréter (Diggle, 1983 ; Cressie, 1991 ; Ripley, 2004 ; Schabenberger et Gotway,

2005). Ils se heurtent au problème des effets de bord, dès que la surface étudiée, support des événements, n'a pas une géométrie simple : la probabilité d'avoir des voisins n'est pas homogène, surtout pour les points proches des bords. D'autre part, les lieux qui constituent le support du phénomène étudié ne sont pas, en général, répartis de façon aléatoire dans l'espace (par exemple, la répartition spatiale des habitats n'est pas uniforme). Il faut donc prendre en compte la localisation initiale de ces lieux dans les calculs des indices concernant les lieux positifs. La simulation stochastique, de type Monte-Carlo (c'est-à-dire par tirages au sort répétés), permet de résoudre tous ces problèmes d'un seul coup. Elle remplace une réflexion mathématique, parfois ardue (notamment dans la prise en compte des effets de bords), par l'approche expérimentale de la simulation, qui permet d'estimer la distribution des valeurs produites par le hasard. Cette approche présente peu de contraintes, mais doit avoir des bases solides, notamment au niveau des fonctions employées pour la génération aléatoire. Notre démarche sera donc toujours la même : énoncé d'hypothèses, simulation des situations possibles sur la base de ces hypothèses, calcul des indices correspondants et estimation des paramètres de leur distribution, comparaison avec la situation observée et, en cas de rejet de l'hypothèse nulle, estimation et analyse de l'écart entre la situation observée et les situations possibles. La constitution d'hypothèses est parfois difficile. Certaines sont « naturelles » et proviennent de la connaissance des phénomènes, d'autres peuvent être suggérées par l'étude de la distribution spatiale des situations observées et de la distribution spatiale d'autres facteurs environnementaux : la comparaison de cartes montrant la distribution de ces facteurs est très utile dans cette phase empirique.

Pour tester si la répartition spatiale d'un sous-ensemble de points dans un ensemble de points est significativement différente d'une répartition aléatoire, on utilise classiquement deux caractères géométriques : la position absolue et la dispersion relative.

La position absolue d'un sous-ensemble de points F parmi un ensemble de points G peut être caractérisée par P_f , point moyen (moyenne des x et moyenne des y) des points de F . Cette position est comparée aux points moyens P_i de sous-ensembles de points (de même nombre que F) tirés au sort parmi l'ensemble des points G , de la façon suivante : ces points moyens P_i forment de nouveau un nuage de point, dont on calcule le point moyen P_0 . On compare ensuite la distance $D_{f,0}$ entre le point moyen P_f et le point moyen des sous-ensembles simulés P_0 , avec la distribution des distances $D_{i,0}$ entre les points P_i et le point P_0 , qui suit une distribution normale et permet de tester les hypothèses H_0 et H_1 .

Deux types de techniques sont utilisés pour étudier la dispersion relative : les méthodes par quadrants et les méthodes par calcul d'indices géométriques sur les voisins (distance minimum au plus proche voisin, fréquence des points infectés qui ont leur plus proche voisin également infecté).

La méthode par quadrant calcule le nombre d'occurrences des points positifs dans des carrés provenant d'un découpage régulier de l'espace et compare la distribution de ces valeurs avec une distribution aléatoire qui suit une loi de Poisson (on peut comparer à 1 le ratio variance/moyenne). Le choix de la taille des carrés est important et peut affecter l'analyse. En effet, si la taille est trop petite, la distribution du nombre d'occurrences va suivre une loi de Poisson, même si la distribution

spatiale n'est pas aléatoire. Si la taille est trop grande, la distribution du nombre d'occurrences devient uniforme.

Les méthodes par calcul géométrique sur les plus proches voisins mesurent le degré de dispersion spatiale du sous-ensemble des cas positifs parmi l'ensemble des cas. La dispersion d'un sous-ensemble de points F parmi un ensemble de points G peut être caractérisée par deux indices : la moyenne de la distance minimum entre plus proches voisins dans le sous-ensemble F et le pourcentage de points du sous-ensemble F qui ont leur plus proche voisin également dans le sous-ensemble F , les voisins étant pris dans l'ensemble des points G . Le test consiste ici à comparer ces deux indices, calculés pour le sous-ensemble à étudier, avec la distribution des mêmes indices obtenus à partir de sous-ensembles simulés par tirage au sort (le tirage au sort est souvent effectué par permutation aléatoire des valeurs des points).

Les tests géostatistiques effectués par simulation de Monte-Carlo permettent de s'affranchir à la fois de la répartition initiale des sous-ensembles et des effets de bords inhérents aux tests spatiaux. Ils permettent de situer les valeurs réelles par rapport à la distribution des valeurs simulées et de rejeter l'hypothèse nulle avec un risque d'erreur qui peut être choisi très faible sans trop diminuer la puissance du test. En effet, les tests géostatistiques ont l'avantage d'être très discriminants et permettent ainsi d'inclure dans H_0 les événements assez rares.

La recherche d'agrégats

Elle suit naturellement la détection d'une situation spatiale non aléatoire. La recherche d'agrégats (chapitres 11 et 13) dans un ensemble uni- ou multidimensionnel est un problème classique. En une dimension, il consiste à déterminer des seuils naturels dans la distribution des valeurs. En plusieurs dimensions, il consiste à déterminer une classification des objets qui minimise un critère basé sur une distance (dans l'espace, on utilise classiquement la distance euclidienne). Différentes méthodes ont été développées et discutées : « *K-functions* », fenêtres mobiles, interpolations (Cusik et Edward, 1990 ; Besag et Newell, 1991 ; Wallenstein *et al.*, 1993 ; Diggle et Morris, 1996 ; Openshaw, 1996).

La recherche d'autocorrélation spatiale

Elle concerne l'étude de la continuité spatiale d'une valeur numérique. De nombreuses approches ont été proposées pour mesurer le degré de dépendance entre variation numérique de l'attribut et position respective des objets (distance euclidienne, adjacence, etc.). Plusieurs indices ont été développés (indice de Moran, indice de Geary). Ces indices permettent notamment de mesurer l'autocorrélation dans les résidus d'une régression et sont en général calculés sur l'ensemble des objets.

L'analyse spatio-temporelle

Elle permet, comme son nom l'indique, d'effectuer des analyses qui font intervenir à la fois l'espace et le temps. Ces analyses concernent essentiellement l'étude de l'émergence et de la diffusion.

L'émergence d'un cas se caractérise par une infection qui ne provient pas d'un autre cas par un processus direct ou indirect de contagion, avec une limite rétrospective dans le temps et dans l'espace. Cette définition de l'émergence est difficilement applicable, car il est impossible de savoir si un cas, au milieu d'autres, provient d'un autre cas sans connaître les causes réelles qui ont provoqué l'infection, et qui nous sont inconnues pour la grande majorité des cas.

Dans notre étude sur l'influenza aviaire, nous avons adopté une définition plus restrictive, basée uniquement sur le temps et la distance, en caractérisant un point d'émergence comme un cas pour lequel aucun autre cas n'a été détecté dans une période de T jours, dans un voisinage de rayon R . Cette définition est plus restrictive, car certains cas émergents peuvent être alors considérés comme des cas de diffusion. Elle est également fonction de la validité des données et, notamment, fonction de l'omission de détection ou de déclaration (certains cas de diffusion pouvant être alors considérés comme émergents).

Plus précisément, nous définissons autour de chaque cas f un rayon variable, R_f , fonction de la date t :

$$R_f(t) = R_0 + \left((t - t_f) / T \right) \times R_0 \quad \text{si } t_f \leq t \leq t_f + T$$
$$R_f(t) = 0 \quad \text{sinon}$$

où t_f est la date d'infection du cas f .

Le paramètre R_0 correspond à un rayon initial de potentialité d'infection à partir du cas. Le paramètre T correspond à la période pendant laquelle le cas peut être considéré comme infectieux, le rayon R croissant de façon linéaire pendant la période T de R_0 à $2 \times R_0$.

Pour qu'un cas soit émergent, il est donc nécessaire et suffisant qu'il ne se trouve dans aucun des cônes spatio-temporels tronqués ainsi définis :

$$f \text{ est émergent} \iff \text{il n'existe aucun cas } g \text{ différent de } f \text{ tel que } f \in D(gR_g(t_f)),$$
$$\text{où } D(p, R) \text{ représente le disque de rayon } R \text{ et de centre } p.$$

Les modèles de diffusion

Ces modèles tentent de formaliser les différentes formes possibles dans l'extension spatiale et la diffusion spatio-temporelle des maladies : diffusion à partir d'une source fixe, à partir de sources mobiles, à partir d'un réseau, par déplacement d'épicentres, périodiques dans le temps — vagues et ondes —, etc. La modélisation et la simulation sont ici d'un apport essentiel pour comparer une situation observée à l'ensemble des situations possibles générées par le modèle. En particulier, l'essor de la modélisation multi-agent et la simulation informatique spatialisée à partir de règles de comportement des agents (pathogènes, vecteurs, hôtes, humains) et de la description de leur environnement est très prometteur pour estimer les processus spatio-temporels de diffusion des maladies.

Les SIG, outils de gestion et d'analyse

Les SIG offrent de nombreuses méthodes permettant à la fois de gérer et d'analyser l'information géographique. Les SIG rendent nécessaire la structuration de l'information géographique suivant un modèle de données rigoureux (le modèle de description

des bases de données relationnelles) et cette structuration est en elle-même un atout important. Appliquée aux données localisées, elle permet de modéliser la réalité (en collections d'objets de même type) et de mieux structurer les relations entre la description de la localisation et les variables qui décrivent les objets, ce que l'on pourrait rapidement nommer « échelle de description ». Les SIG font cohabiter de nombreuses données localisées, à différentes échelles, avec différentes validités, différentes formes de descriptions (par exemple, des descriptions géométriques et des descriptions par pixel). Ils libèrent l'utilisateur de toute une gestion complexe et lui permettent, une fois les données mises en bonne forme, de les analyser dans un processus de recherche où l'espace est constamment disponible. En particulier, les analyses statistiques peuvent être étendues aux statistiques spatiales, qui permettent d'analyser des données en fonction de leur seule distribution dans l'espace.

Les SIG mettent à la disposition des épidémiologistes des données environnementales et permettent de les relier facilement aux cas observés. On utilise ainsi des procédures de jointure, d'agrégation spatiale, d'appartenance géographique pour estimer les conditions environnementales autour des cas. La télédétection et la photographie aérienne géoréférencée fournissent une partie importante de ces données et couvrent de grands territoires de façon exhaustive avec des résolutions temporelles et spatiales de plus en plus fines. L'usage de cette information reste malgré tout souvent très stéréotypé, avec de nombreux problèmes d'échelle de description et d'analyse. Les SIG facilitent également les recherches de corrélations et les régressions multivariées, les études multiniveaux puisqu'il devient facile, avec l'aide d'un SIG, de calculer l'appartenance d'un objet géographique à la zone dans laquelle il est inclus. Les SIG permettent également de développer des méthodes géostatistiques élaborées, car les calculs géométriques de relations entre objets sont facilités par la gestion intégrée de la localisation (calculs des voisins, des distances aux plus proches voisins, des caractéristiques des voisins, etc.).

En résumé, les principales fonctionnalités des SIG dans leur utilisation en épidémiologie concernent :

- la gestion des données, en prenant en compte avec précision la composante spatiale ;
- la gestion et l'utilisation des données de télédétection ;
- la mise en œuvre des opérations de géoagrégation, à plusieurs échelles ;
- la mise en œuvre des opérations de géostatistiques et d'analyse spatiale ;
- la mise en œuvre d'opérations d'interpolation spatiale ;
- la mise en œuvre d'opérations d'analyse spatio-temporelles ;
- la cartographie des cas, pour mettre en évidence les disparités spatiales et donner des éléments de réflexions sur d'éventuels facteurs de risques environnementaux ;
- la préparation d'enquête sur des bases spatiales, lorsque aucune base de sondage n'est disponible pour effectuer un échantillonnage aléatoire.

►► Application à l'étude de l'influenza aviaire en Thaïlande

En appliquant certaines méthodes d'analyse spatiale énoncées plus haut, nous montrons que la distribution de l'ensemble des foyers d'influenza aviaire en Thaïlande depuis 2004 présente des regroupements et des agrégats, mais que la distribution

spatiale de l'émergence ne présente pas, *a priori*, de territoires privilégiés ou de formes particulières. De plus, nous montrons que, lors de chaque vague épizootique, l'apparition des cas est continue dans le temps et ne présente pas d'interruption de plus de huit jours. Ainsi, sous l'hypothèse d'une possible diffusion sur de longues distances dues à des pratiques agricoles et commerciales marginales, seuls quelques lieux d'émergence sont à l'origine des épizooties, ce qui renforce l'idée d'une source unique ou de l'introduction de la maladie par des pratiques humaines.

Le logiciel SIG utilisé (SavGIS) est disponible sur le site www.savgis.org (consulté le 10/06/2010). La base de données utilisée dans cette analyse est disponible sur le site <http://www.star.ait.ac.th/~souris/HPAI> (consulté le 10/06/2010). Tous les tests géostatistiques mis en œuvre ont été effectués au niveau géographique des sous-districts, en utilisant le centroïde des sous-districts comme localisation des foyers.

Les données sur les foyers d'influenza aviaire en Thaïlande

Les données utilisées correspondent aux épizooties d'influenza aviaire en Thaïlande, de 2004 à 2007 (localisation des foyers de grippe, au niveau de la ferme). Ces données proviennent du *Department of Livestock Development* (DLD), qui est en charge de la détection, prévention et diagnostic des maladies animales en Thaïlande. La première vague épizootique (de fin 2003 à avril 2004) a été partiellement reportée et, par conséquent, les données de cette vague restent difficiles à exploiter et à analyser. À partir de juillet 2004, l'enregistrement des cas est plus systématique et les données sont de bien meilleure qualité ; elles sont alors mises en libre accès sur le site internet du DLD (www.dld.go.th, consulté le 11/06/2010). Ces enregistrements correspondent aux cas suspects d'influenza aviaire hautement pathogène, détectés par le réseau de surveillance clinique active. Les critères de définition d'un cas suspecté donnés par le DLD se basent sur une forte mortalité de plus de 10 % en un jour ou plus de 40 % en trois jours. Les analyses de laboratoire pratiquées en Thaïlande suivent le protocole décrit par l'Office international des épizooties (*Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, 2010²) : écouvillons cloacaux sur les volailles vivantes ou sur les viscères de carcasse. Les virus influenza sont isolés à partir d'inoculation sur des œufs embryonnés, puis identifiés par hémagglutination et test d'inhibition de l'hémagglutination (Buranathai *et al.*, 2007). Toutefois, les cas positifs et négatifs ne correspondent pas toujours au même système de surveillance. Les rapports mis en ligne correspondent aux cas de suspicion détectés par le système de surveillance clinique, auxquels sont éventuellement rajoutés les cas positifs détectés par un autre maillon du système de surveillance (par exemple, contrôle avant mouvement, suivi régulier des élevages, enquêtes aléatoires). Les données du DLD ont été intégrées à une base de données gérée par le système d'information géographique SavGIS. La localisation exacte des fermes étant inconnue, les foyers sont localisés au niveau du sous-district. La Thaïlande est divisée en 7 410 sous-districts, dont la surface médiane est de 5 000 hectares, avec une distance minimum moyenne entre les centroïdes des sous-districts de 6 km.

2. http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_summry.htm (consulté le 26/07/2010).

Le diagnostic clinique de l'influenza aviaire est difficile à établir et ses signes cliniques difficilement différenciables de ceux de la maladie de Newcastle³. Les cas suspectés d'influenza dont le résultat de laboratoire est négatif peuvent correspondre à une mortalité par maladie de Newcastle, ou également par « coup de chaleur ».

En Thaïlande, le nombre de fermes infectées est toujours très faible en pourcentage du nombre total de fermes, mais le nombre de fermes est mal connu : aucun recensement exhaustif comprenant les très petites exploitations (basses-cours) n'est disponible.

À partir de fin 2003, plusieurs vagues épizootiques se sont succédé en Thaïlande. Le report des foyers de la première vague (janvier 2004 — avril 2004) ayant été incomplet, nos études débutent avec la seconde vague (juillet 2004). Entre le 3 juillet 2004 et le 1^{er} février 2007, 8 239 cas de suspicion ont été déclarés et 1 747 ont été confirmés comme positifs par laboratoire (fig. 19.1, planche couleur 8). En 2007, seuls deux cas suspects ont été confirmés. L'enregistrement des cas de suspicion continue d'être actif à ce jour (octobre 2010).

Cartographie des cas

La cartographie des districts infectés permet de déceler visuellement les particularités de la distribution spatiale de l'infection (avec toutes les restrictions qui s'imposent à cette analyse visuelle). Nous avons ainsi effectué la cartographie des sous-districts infectés, par catégorie d'oiseaux infectés, par type de ferme, par semaine. La présence d'oiseaux d'élevage et de fermes est une condition nécessaire à l'apparition de foyers : nous avons également cartographié les données sur l'élevage avicole en Thaïlande (données du NSO — *National Statistics Office*, ministère de l'Intérieur, Thaïlande, 2003⁴).

Visuellement, la distribution globale de l'ensemble des foyers positifs n'est pas aléatoire dans l'espace : les foyers sont concentrés et présentent des regroupements. Ces regroupements sont néanmoins différents selon le type d'oiseau. Ils ne correspondent pas à la distribution spatiale des fermes, agrégées par sous-district. On note cependant, toujours visuellement, une forte ressemblance entre la distribution globale des foyers d'infection et la distribution des fermes élevant des canards pondueurs, ou encore entre la distribution globale des foyers d'infection et la distribution du nombre moyen d'oiseaux par ferme. Les tests géostatistiques (position, voisinages, distances) confirment que la distribution spatiale de l'ensemble des foyers, émergence et diffusion confondues, n'est pas aléatoire (risque α à 0,001) (fig. 19.2, planche couleur 8).

3. http://www.oie.int/fr/maladies/fiches/f_a150.htm (consulté le 26/07/2010).

4. Les cartes peuvent être consultées sur le site <http://www.star.ait.ac.th/~souris/HPAI> (consulté le 11/06/2010).

Émergence et diffusion

La diffusion et la transmission de H7N1 (Italie), H7N7 (Pays-Bas), H7N3 (Canada) et la recherche de facteurs environnementaux de la diffusion ont été étudiés sans toutefois aborder la question de la reconnaissance et de la caractérisation des points d'émergence (Thomas *et al.*, 2005 ; Yoon *et al.*, 2005 ; Gilbert *et al.*, 2006 ; Mannelli *et al.*, 2006 ; Boender *et al.*, 2007 ; Garske *et al.*, 2007).

Les foyers sont localisés par le centroïde du sous-district auquel ils appartiennent, la date d'infection correspondant à la date d'enregistrement du foyer par les services de surveillance vétérinaire (DLD). Le système d'information géographique utilisé (SavGIS) permet d'effectuer la sélection d'objets localisés sur ce critère d'émergence.

Le choix de T (jours) et R_0 (rayon) dépend des connaissances sur les processus biologiques et anthropiques liés à la maladie (durée de la période infectieuse, durée de persistance du virus dans l'environnement, mouvement de vecteurs potentiels, pratiques anthropiques). Ces paramètres étant actuellement pour la plupart mal connus, nous avons choisi plusieurs combinaisons de R_0 (10 à 800 km) et de T (8, 15, 21, 28, 60, 90 jours). Pour le temps, le délai de 21 jours est utilisé pour la surveillance active par les services vétérinaires en Thaïlande, autour d'un foyer infecté. Il provient des caractéristiques du virus et de la période de virémie chez les animaux infectés (certains canards peuvent excréter du virus sur une telle période). La distance est plus arbitraire : les services vétérinaires ne surveillent activement qu'un espace dans un rayon de 5 km lorsqu'un foyer est détecté. Les pratiques d'élevage, d'exploitation, de vente et de transport de volailles vont sans doute bien au-delà de cette distance, mais sont largement méconnues.

Ainsi, la sélection des foyers sur les critères d'émergence élimine naturellement beaucoup de foyers. La figure 19.3 indique le nombre de foyers considérés comme émergents en fonction de T et de R . D'une manière générale, la lecture des cartes d'émergence montre que les foyers sélectionnés présentent peu de regroupements et sont répartis sur tout le territoire de la Thaïlande. Aucune distribution particulière ne peut être mise en évidence au niveau des sous-districts. Aucune forme particulière n'apparaît (e.g. : couloirs de migration, zones humides), et aucune grande région ne paraît pouvoir être exclue du phénomène d'émergence. Les tests statistiques confirment la lecture des cartes (risque α à 0,1 %) (tabl. 19.1). Seuls quelques lieux présentent des phénomènes de réémergence et doivent faire l'objet d'une étude approfondie à une échelle plus détaillée.

Tableau 19.1. Résultats des tests sur la distance minimum entre voisins, en fonction de T (jours) et de R (km).

	R														
T	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	150	200	300	400	500
21	H ₁	H ₁	H ₁	H ₀											
28	H ₁	H ₁	H ₁	H ₀											
60	H ₁	H ₀													
90	H ₁	H ₀													

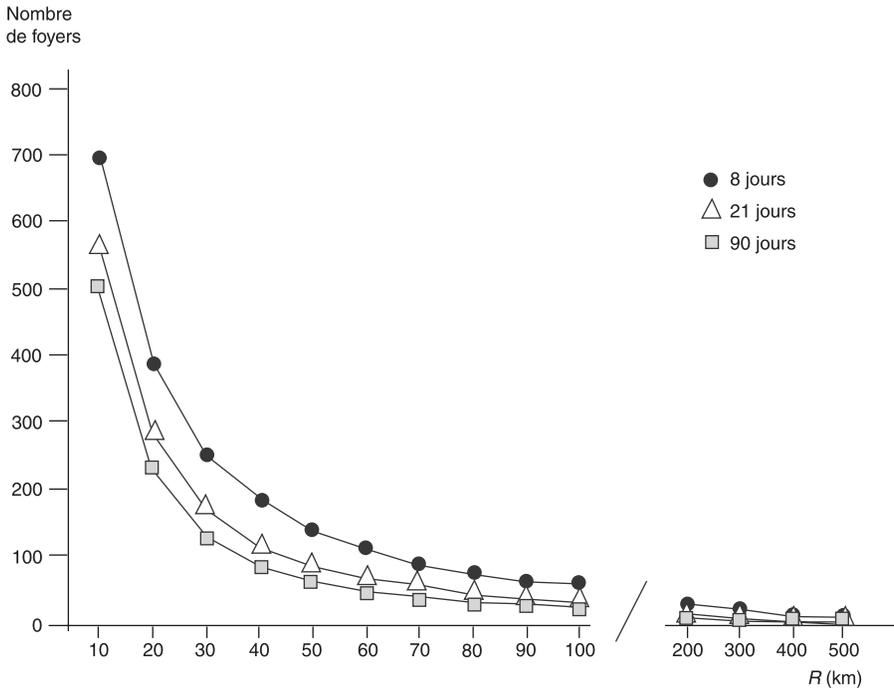


Figure 19.3. Nombre de foyers considérés comme émergents, en fonction de la distance R et du temps T .

Notre définition de l'émergence est évidemment sensible à l'omission de déclaration des foyers, notamment initiaux. Mais si la première vague (fin 2003-avril 2004) n'a pu être exploitée par manque de données, l'enregistrement des cas à partir de juillet 2004 a été suffisamment fiable pour permettre ce type d'étude. Les déclarations de suspicion sont toujours actives, alors qu'aucun cas positif pour H5N1 n'a été confirmé par analyse de laboratoire depuis février 2007, ce qui sous-entend une absence de cas même si les foyers positifs ne sont pas tous reportés, en regard d'un taux de déclaration élevé même en phase non épizootique.

L'étude des résultats statistiques pour plusieurs combinaisons de R et de T permet de dégager une tendance : le nombre de points d'émergence diminue toujours quand le rayon augmente, mais la diminution est beaucoup moins forte à partir de 50 km. Nous estimons qu'une distance de 60 km est suffisante pour éviter une infection par contagion locale (oiseaux sauvages servant de vecteur local, transports de volailles sur les marchés locaux, etc.). Il faut prendre une distance beaucoup plus grande (plusieurs centaines de km) pour exclure la contagion par la migration d'oiseaux ou pratiques d'élevages (transport de poussins, vente d'oiseaux). Hors persistance du virus dans l'environnement (eau, sol ou réservoir animal), il est raisonnable de choisir 21 jours pour la durée de contagiosité d'un élevage, compte tenu des délais d'incubation et de virémie chez les oiseaux domestiques ou sauvages et, du fait qu'une fois déclaré suspect, un élevage est désinfecté ; la contagion est donc en principe stoppée à partir de la date de déclaration.

La localisation du foyer par le centroïde du sous-district auquel il appartient est également une limitation, par manque de précision dans la localisation. De plus, la taille des sous-districts est assez variable et n'est pas homogène dans l'espace (les sous-districts sont plus grands dans les zones périphériques de la Thaïlande) : la moyenne des distances minimum est de 5,7 km, avec un écart-type de 3 km, ce qui est compatible avec les rayons de contagiosité que nous avons étudiés (*i.e.* : 10 à 800 km).

Statistique de l'émergence

Une analyse statistique classique, en prenant l'émergence comme facteur d'exposition, montre que ces points sont significativement différents de l'ensemble des foyers. Pour $R < 90$ km, le pourcentage de fermes élevant des poulets parmi les points d'émergence ($T = 28$ jours) est significativement plus élevé que dans l'ensemble des foyers infectés. Ces calculs sont effectués par simulation de Monte-Carlo pour estimer la variabilité du phénomène et la significativité du résultat (fig. 19.4).

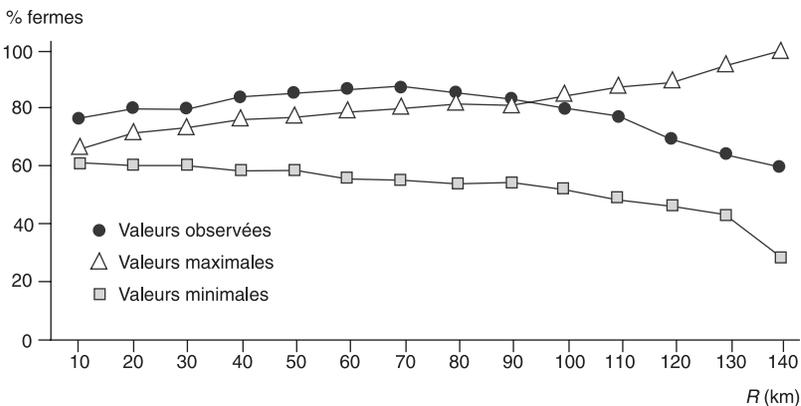


Figure 19.4. Pourcentage de fermes élevant des poulets parmi les points d'émergence, en fonction de la distance maximale de contagiosité ($T = 28$ jours), et comparaison avec les valeurs simulées pour l'ensemble des fermes : en gris et blanc, les valeurs minimum et maximum estimées par simulation (pour un risque d'erreur de 0,01). En noir, les valeurs observées pour les points d'émergence.

Analyse et discussion

L'ensemble des foyers positifs présente un caractère non aléatoire et correspond bien à un modèle de type contagieux, avec diffusion locale à partir de sources. Pour les foyers d'émergence, en revanche, aucune distribution particulière ne peut être mise en évidence, et une analyse plus détaillée est nécessaire. L'importance des pratiques humaines dans l'introduction de la maladie, puis de sa diffusion au sein de la volaille domestique, est relevée par plusieurs auteurs. Webster *et al.* (2006) signalent que les élevages de volailles de basse-cour, qui sont très répandus et échappent

à toute mesure de biosécurité, favorisent le maintien et la diffusion de la maladie. Tiensin *et al.* (2007) indiquent que les élevages villageois de poulets ont été les plus touchés et que le contrôle de la maladie dans de tels élevages est un enjeu important. Les élevages de canards en libre-parcours ont également été identifiés comme facteur de risque important pour la diffusion de la grippe aviaire, plus particulièrement à travers des études menées en Thaïlande (Gilbert *et al.*, 2006). Les marchés de volailles ont été identifiés comme un lieu stratégique d'amplification et de diffusion de la grippe aviaire (FAO, 2004 ; Webster *et al.*, 2006). Enfin, des pratiques commerciales telles que le séjour des volailles pendant la nuit sur les marchés ou le retour des volailles invendues vers la ferme ont été ciblées comme particulièrement à risque. Pour Gauthier-Clerc *et al.* (2007), si les oiseaux sauvages contribuent à la dissémination locale du virus H5N1, des activités humaines, et plus particulièrement les pratiques commerciales, ont été les facteurs majeurs de dispersion du virus à l'échelle globale. Ces « facteurs de risque » impliquent tous une distance assez faible, de l'ordre de la dizaine de kilomètres, dans le processus de diffusion. Toutefois, d'autres pratiques humaines également susceptibles de favoriser la diffusion de la maladie, impliquent des distances plus grandes : ce sont les pratiques d'élevages interprovinciales (achat de poussins, vente des poules pondeuses) ou les pratiques ludiques (combats de coqs).

Sous notre hypothèse de pratiques humaines impliquant de grandes distances (de 300 à 800 km), un nombre limité de foyers (quatre à onze) sont considérés comme émergents quelle que soit la durée d'exclusion choisie (8 à 90 jours). Pour les autres foyers, leur succession est continue dans le temps, sans interruption. Pour 300 km, on voit apparaître les cas frontaliers comme étant émergents, ce qui conforte l'hypothèse d'une introduction humaine par le commerce de volailles transfrontalier, vraisemblablement illicite (des restrictions très strictes dans le mouvement des volailles ont été rapidement mises en œuvre par les autorités thaïlandaises). Cette hypothèse implique donc une diffusion à partir d'une source originale pour chaque vague identifiée (2004, 2005, 2006, 2007).

Sous l'hypothèse de pratiques humaines impliquant de faibles distances (jusqu'à 60 km), les points d'émergence sont beaucoup plus nombreux (50 à 100), en fonction des paramètres R et T (fig. 19.3), sans qu'un lieu ou qu'une forme particulière ne puisse être mis en évidence dans le phénomène d'émergence. L'infection n'a pas de source unique, certains lieux présentent néanmoins des réémergences (ces lieux seront particulièrement intéressants pour y étudier, notamment, les conditions de persistance du virus dans l'environnement). Les tests géostatistiques permettent également une autre interprétation, car leurs résultats montrent une tendance générale et séparent nettement les deux situations (H_0 et H_1) en fonction de R et de T (tabl. 19.1). Sous l'hypothèse supplémentaire d'une distribution aléatoire de l'émergence, il est possible d'évaluer ainsi la distance de diffusion de proximité, en prenant la distance à partir de laquelle la distribution des foyers devient aléatoire (60 km).

Cette étude nous amène donc à proposer de rechercher directement les causes de l'infection pour la cinquantaine de foyers se situant entre ces deux hypothèses de diffusion, ceci en se focalisant sur la recherche de facteurs d'origine anthropique de manière à écarter une origine environnementale de l'infection de ces foyers. Si ces quelques foyers présentent une cause anthropique, comme le laissent à penser leur

faible nombre et leur dispersion sur l'ensemble du territoire thaïlandais, l'hypothèse d'un foyer unique par vague épizootique sera avérée. Si, en revanche, ces foyers ne présentent pas de causes anthropiques, l'émergence multiple devra être expliquée par la recherche de facteurs environnementaux, à l'échelle du village ou de la ferme. Notre étude montre également, par l'absence de patron épidémiologique de l'émergence, que les données épidémiologiques observées à l'échelle géographique des sous-districts ne permettent pas d'émettre des hypothèses sur l'implication des oiseaux sauvages dans l'émergence de l'influenza aviaire.



Figure 1.1. « La naissance de Vénus », de Sandro Botticelli (peint vers 1485, musée de la Galerie des Offices, Florence).
Image d'après Wikimedia Commons, libre de droits.

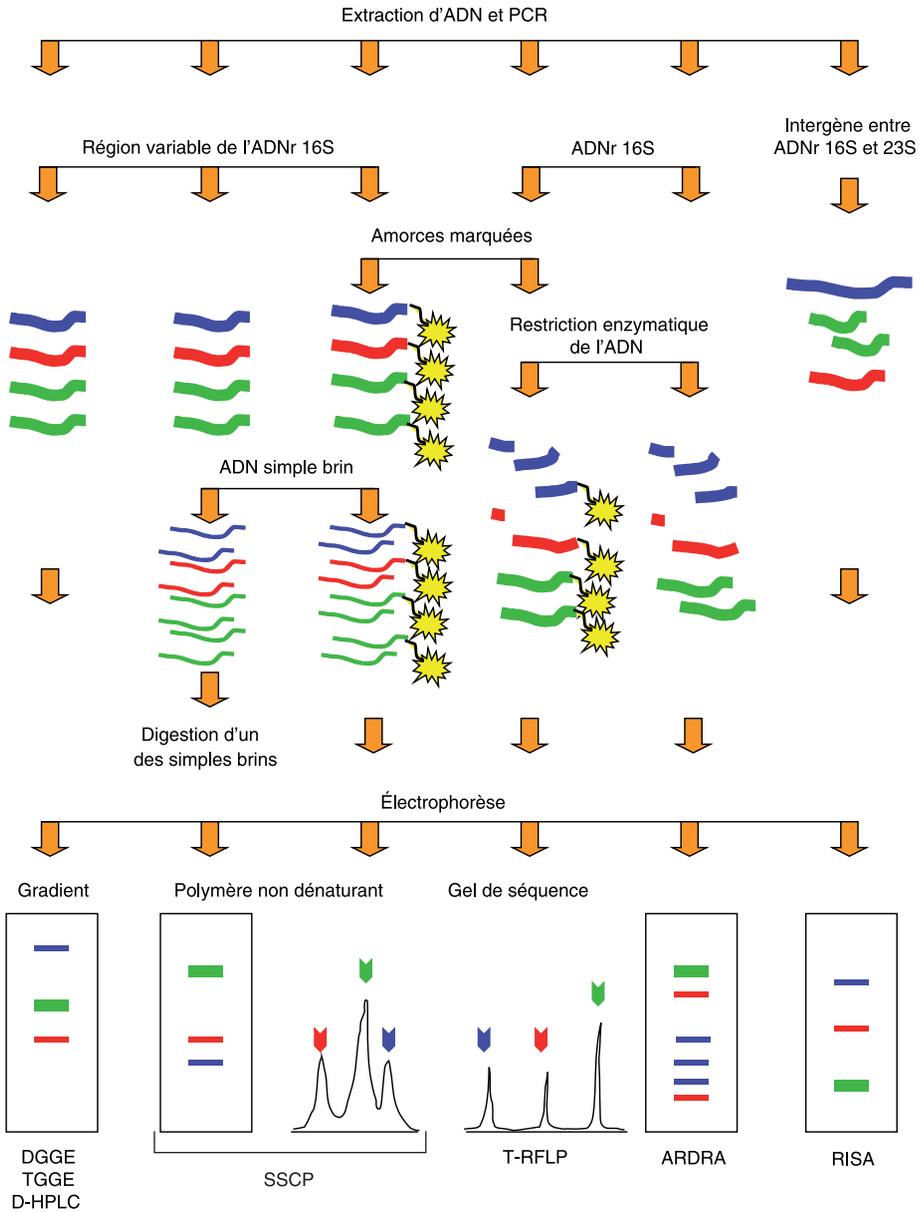


Figure 9.2. Différentes étapes pour chacune des différentes techniques de *fingerprints* moléculaires.

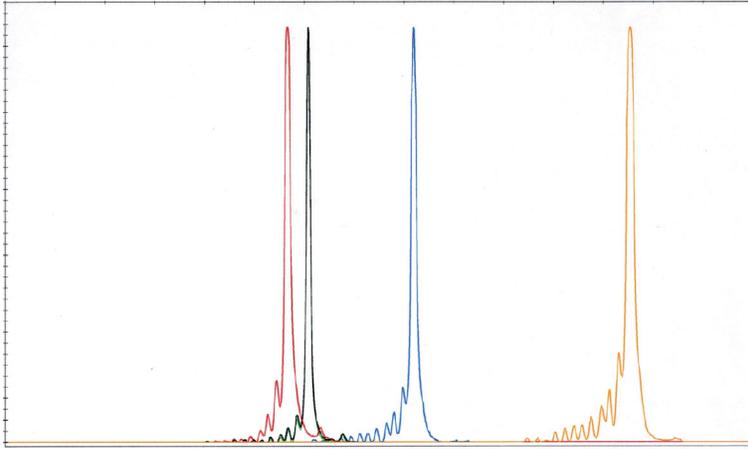


Figure 10.1. Différenciation de quelques espèces de champignons véhiculés par les scolytes par la méthode SSCP, en culture pure. Chromatogramme montrant, de gauche à droite, les pics correspondant à *Ceratocystis pilifera*, *Ophiostoma ips* et *O. brunneo-ciliatum* (superposés), *Sphaeropsis sapinea* et *Aureobasidium pullulans*.

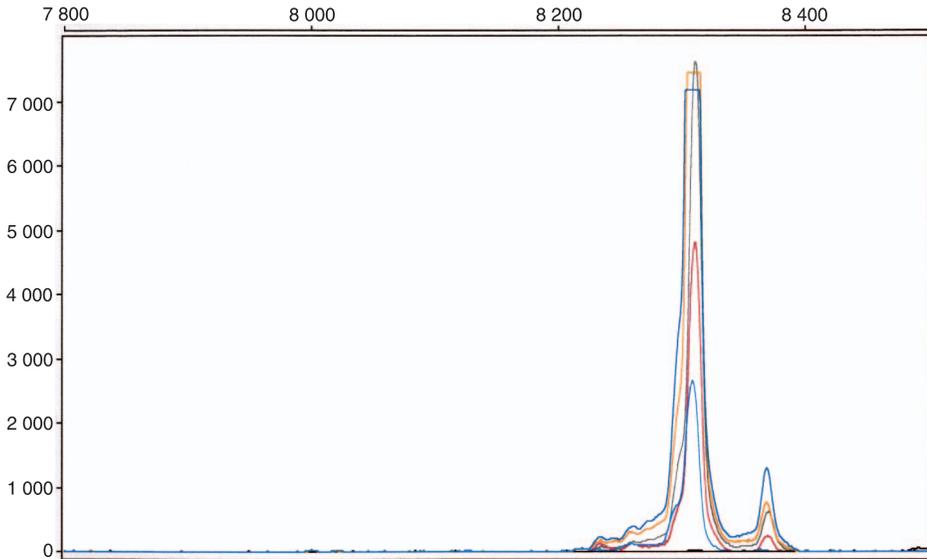


Figure 10.2. Profils SSCP obtenus à partir de culture pure de *P. cinnamomi* (bleu clair : souche CIN1) et de feuilles artificiellement contaminées par *P. cinnamomi* (souche 9 ; en gris : feuille de chêne ; orange : châtaignier ; rouge et bleu foncé : rhododendron).

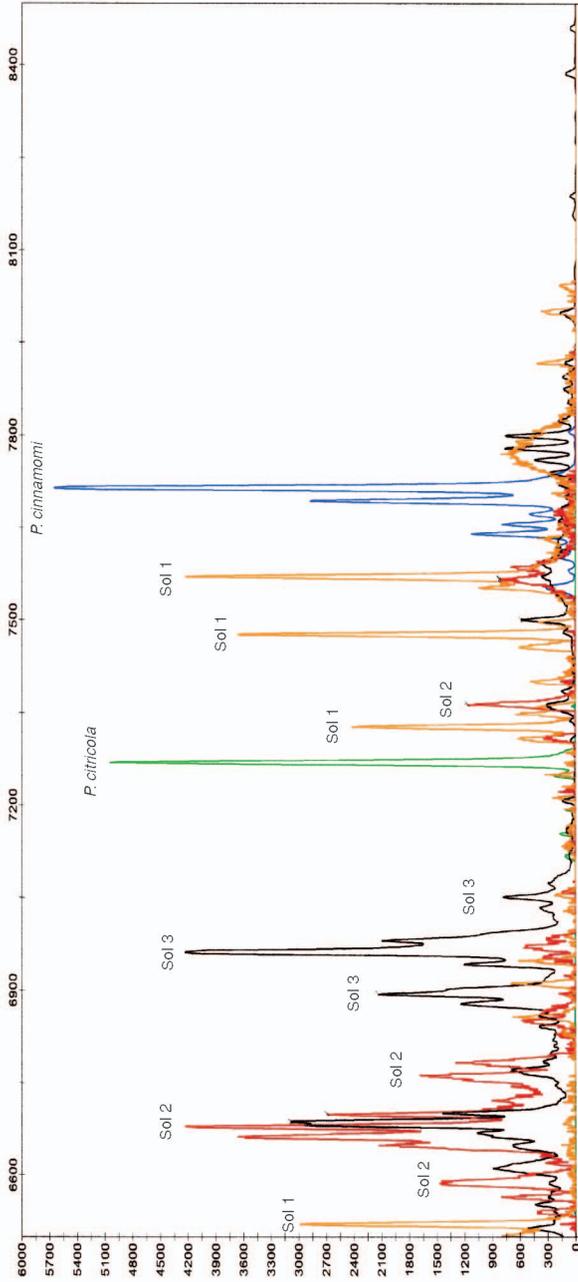


Figure 10.3. Profils SSCP obtenus à partir d'ADN extraits de trois sols et de *Phytophthora citricola* et *P. cinnamomi* en cultures pures.

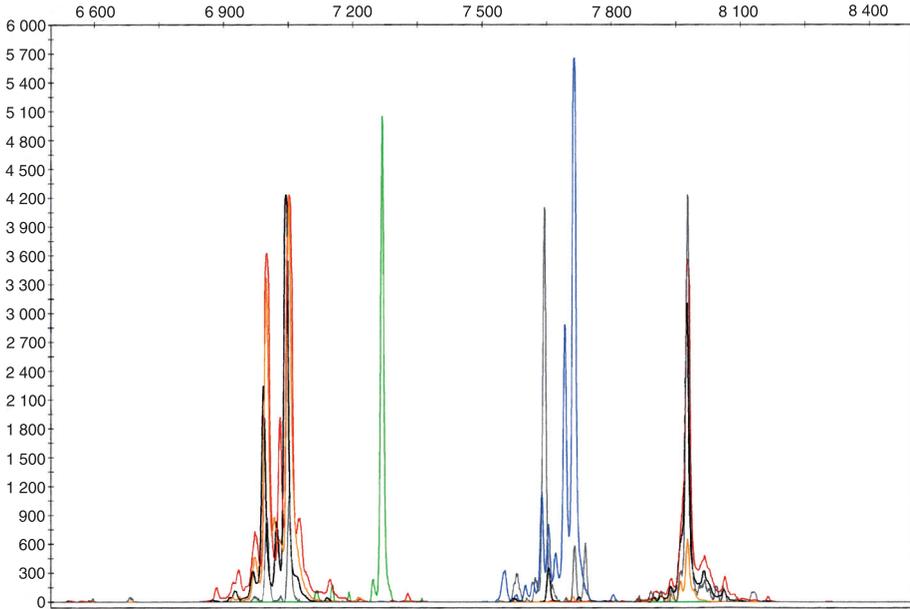


Figure 10.4. Profils SSCP obtenus à partir de feuilles utilisées comme pièges biologiques dans des suspensions de sols artificiellement contaminées par *P. citricola* seul (noir et rouge) ou en mélange avec *P. cinnamomi* (orange) et dans une suspension de sol naturellement infecté par *P. cinnamomi* (en gris) ; cultures pures : en vert, *P. citricola* ; en bleu, *P. cinnamomi*.

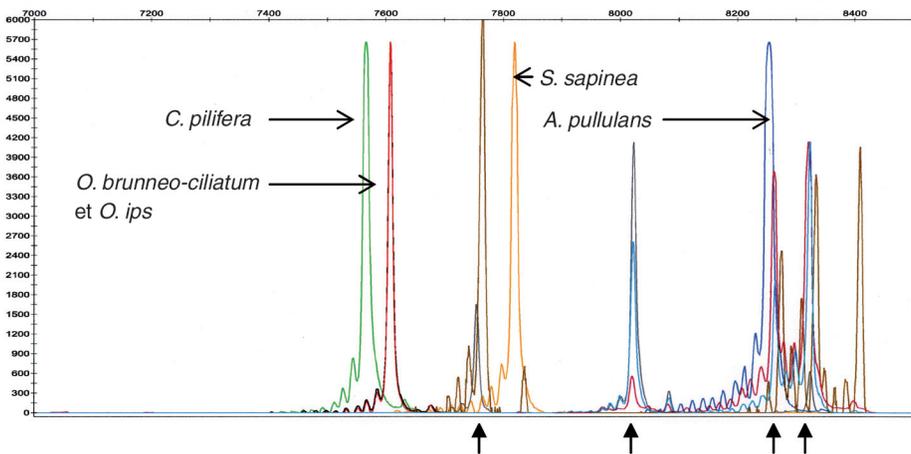


Figure 10.5. Profils SSCP obtenus pour quatre insectes (les profils de souches fongiques de référence sont indiqués) ; les pics communs à la plupart des insectes sont signalés par une flèche.

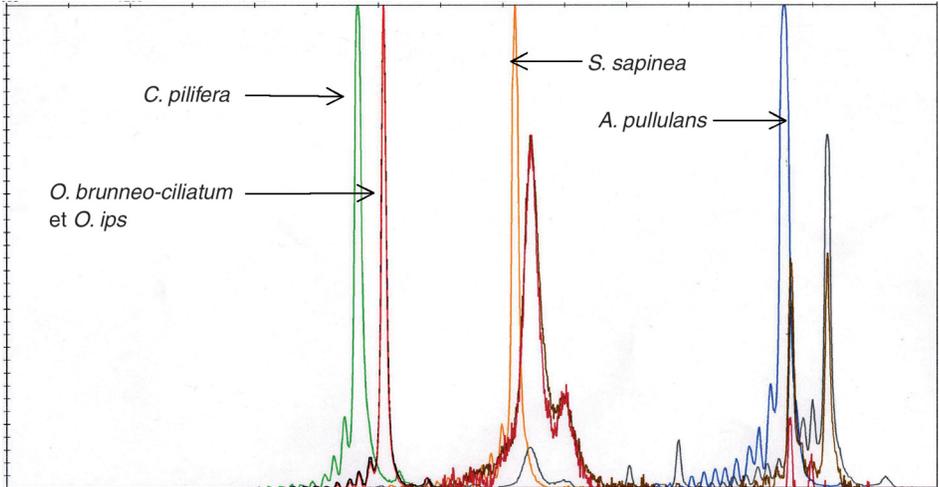


Figure 10.6. Profils SSCP obtenus pour trois galeries d'insectes (les profils de souches fongiques de référence sont indiqués).

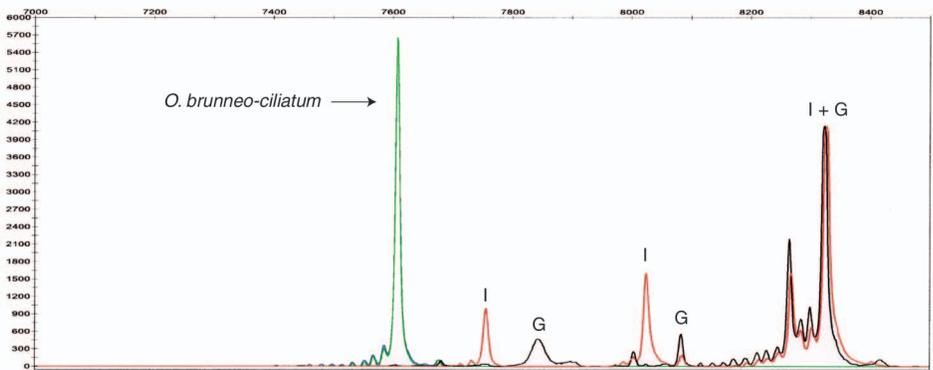


Figure 10.7. Profil de l'insecte (I) et de la galerie correspondante (G).

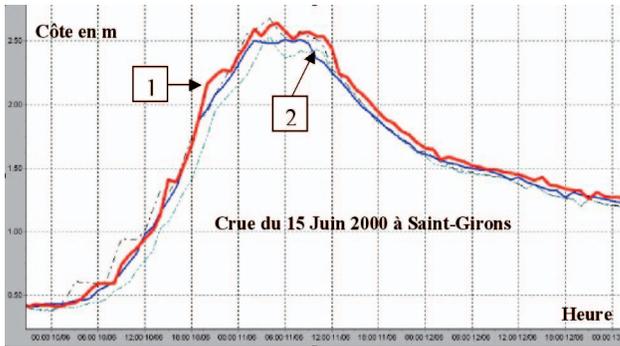


Figure 17.2. Résultat de prévision de crue pour la station intermédiaire du bassin supérieur de la Garonne (1 = crue, 2 = prévision).

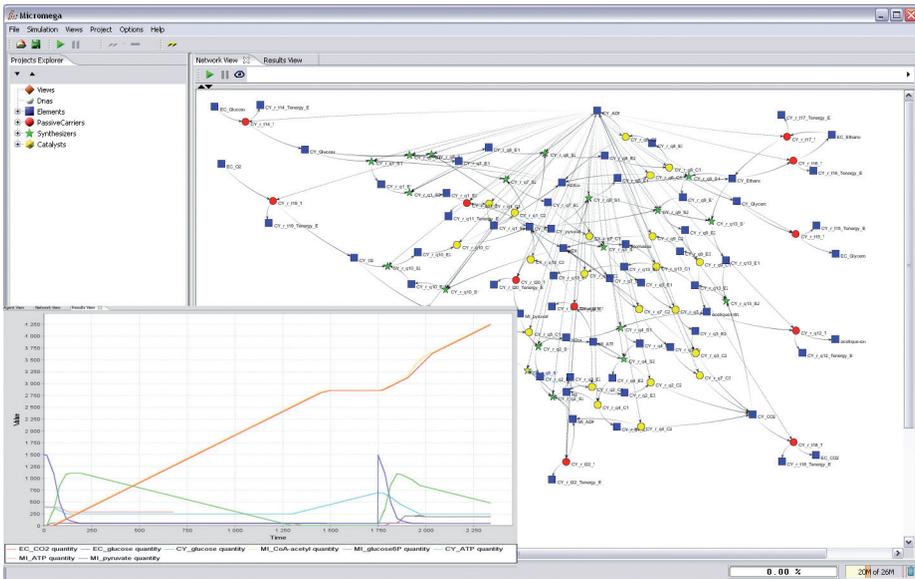


Figure 17.3. Simulation d'un modèle de la glycolyse chez la levure.

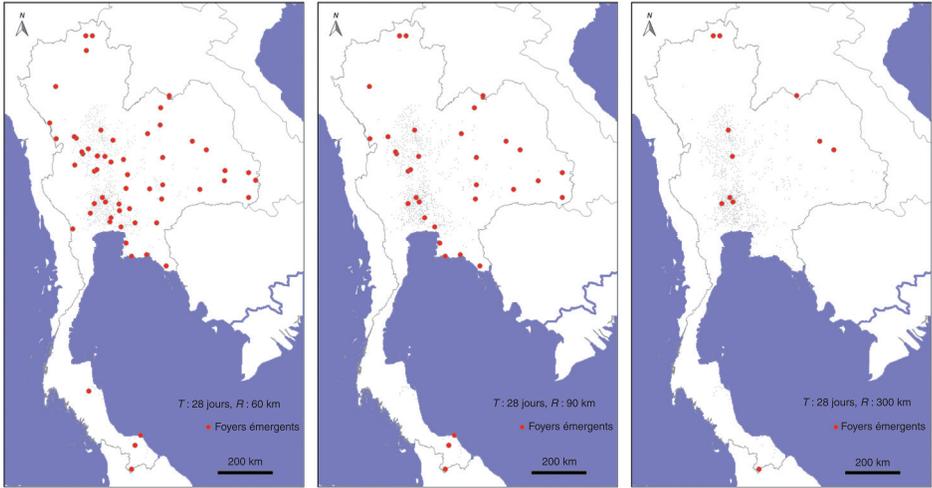


Figure 19.1. Foyers considérés comme émergents, en fonction de la distance R (60, 90, 300 km), pour $T = 28$ jours.

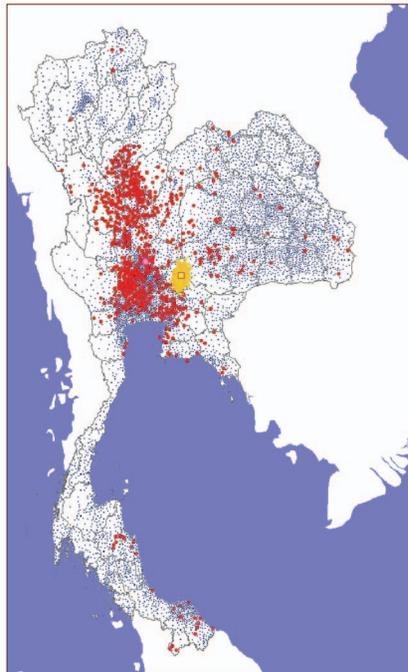


Figure 19.2. Test géostatistique du caractère non-aléatoire de la position des cas.

Le centroïde des situations observées (les cas en rouge foncé, et leur centroïde en rose), est comparé au centre (le carré jaune) des centroïdes des situations simulées au hasard (les points jaunes) parmi l'ensemble des sous-districts (les points bleus). On constate que le centroïde des cas observés est très éloigné de la zone des centroïdes des cas simulés, ce qui montre le caractère non-aléatoire global de la distribution des cas observés.

Références bibliographiques

A

Abd El-Rahim I.H.A., El-Hakim U.A., Hussein M., 1999. An epizootic of Rift Valley fever in Egypt in 1997. *Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Epizooties*, 18 : 741-748.

Anyamba A., Chrétien J.P., Small J., Tucker C.J., Linthicum K.J., 2006. Developing global climate anomalies suggest potential disease risks for 2006-2007. *International Journal of Health Geographics*, 5 : 60.

Arnold B.C., Balakrishnan N., Nagaraja H.N., 1998. *Records*. New York (États-Unis), John Wiley & Sons, 312 p.

Arthur R.R., El-Sharkawy M.S., Cope S.E., Botros B.A., Oun S., Morrill J.C., 1993. Recurrence of Rift Valley fever in Egypt. *The Lancet*, 342 : 1149-1150.

B

Ba Y., Diallo D., Kebe C.M.F., Dia I., Diallo M., 2005. Aspects of bioecology of two Rift Valley fever virus vectors in Senegal (West Africa): *Aedes vexans* and *Culex poicilipes* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 42 : 739-750.

Bailey N.T.J., 1986. Macromodelling and prediction of epidemic spread at community level. Mathematical models in medicine: diseases and epidemics, Part 1. *Mathematical Modelling*, 7(5-8) : 689-717.

Balkema A.A., de Haan L., 1978a. Limit distributions for order statistics I. *Theory of Probability and its Applications*, 23 : 77-92.

Balkema A.A., de Haan L., 1978b. Limit distributions for order statistics II. *Theory of Probability and its Applications*, 23 : 341-358.

Barnouin J., Chassagne M., Bazin S., Boichard D., 2004. Management practices from questionnaire surveys in herds with very low somatic cell score through a national mastitis program in France. *Journal of Dairy Science*, 87 : 3989-3999.

Barnouin J., Vourc'h G., 2004. Les maladies émergentes : un défi pour le développement durable des productions animales. *Inra Productions Animales*, 17 : 355-363.

Beirlant J., Teugels J.L., Vynckier P., 1996. *Practical analysis of extreme values*. Leuven (Belgique), Leuven University Press, 137 p.

Besag J., Newell J., 1991. The detection of cluster in rare diseases. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A (Statistics in Society)*, 154 : 143-155.

Bicout D.J., Sabatier P., 2004. Mapping Rift Valley fever vectors and prevalence using rainfall variations. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 4 : 33-42.

Boender G.J., Hagenaars T.J., Bouma A., Nodelijk G., Elbers A.R.W., de Jong M.C.M., Van Boven M., 2007. Risk maps for the spread of highly pathogenic avian influenza in poultry. *PLoS Computational Biology*, 3 : 0704-0712.

Bogojević M.S., Hengl T., Merdić E., 2007. Spatiotemporal monitoring of floodwater mosquito dispersal in Osijek, Croatia. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 23 : 99-108.

Buranathai C., Amonsin A., Chaisigh A., Theamboonlers A., Pariyothorn N., Poovorawan Y., 2007. Surveillance activities and molecular analysis of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses from Thailand, 2004-2005. *Avian Diseases*, 50 : 194-200.

C

Camazine S., Deneubourg J.L., Franks N., Sneyd J., Theraulaz G., Bonabeau E., 2002. *Self-organization in biological systems*. Princeton (États-Unis), Princeton University Press, 538 p.

Capera D., Georgé J.P., Gleizes M.P., Glize P., 2003. Emergence of organisations, Emergence of functions. In University of Wales, *Symposium on Adaptive Agents and Multi-Agent Systems (AISB 2003)*. Aberystwyth, Society for the Study of Artificial Intelligence and the Simulation of Behaviour, 103-108.

Castillo-Chavez C., Blower S., Van de Driessche P., Kirschner D., Yakubu A. (dir.), 2002. *Mathematical approaches for emerging and re-emerging infectious diseases: models, methods and theory*. New York, Springer-Verlag, IMA Volumes in Mathematics and its Applications, 126.

Caswell H., 2000. *Matrix population models: Construction, analysis and interpretation (Second Edition)*. Sunderland (Grande-Bretagne), Sinauer Associates.

Cauchemez S., Boëlle P., Thomas G., Valleton A., 2006. Estimating in real time the efficacy of measures to control emerging communicable diseases. *American Journal of Epidemiology*, 164 : 591-597.

Chadœuf J., Nandris D., Geiger J.P., Nicole M., Pierrat J.C., 1992. Modélisation spatio-temporelle d'une épidémie par un processus de Gibbs : estimation et tests. *Biometrics*, 48 : 1165-1175.

Chandebois R., 1999. *Comment les cellules construisent l'animal*. Paris, Phenix, 87 p.

Chandler R.E., Yang C., Bellone E., Isham V., Northrop P., 2006. Space-time modelling of rainfall for continuous simulation. In Finkenstadt B., Held L., Isham V. (dir.), *Statistical Methods for Spatio-Temporal Systems*. Londres, Chapman & Hall.

Chevalier V., Mondet B., Diatité A., Lancelot R., Fall A.G., Ponçon N., 2004. Exposure of sheep to mosquito bites: possible consequences for the transmission risk of Rift Valley fever in Senegal. *Medical and Veterinary Entomology*, 18 : 247-255.

Chevalier V., Lancelot R., Thiongane Y., Sall B., Mondet B., 2005. Incidence of Rift Valley fever in small ruminants in the Ferlo pastoral system (Senegal) during the 2003 rainy season. *Emerging Infectious Diseases*, 11 : 1693-1700.

Clements A., Pfeiffer D., Martin V., 2006. Application of knowledge-driven spatial modelling approaches and uncertainty management to a study of Rift Valley fever in Africa. *International Journal of Health Geographics*, 5 : 57.

Clements A., Pfeiffer D., Martin V., Pilliglio C., Best N., Thiongane Y., 2007. Spatial risk assessment of Rift Valley fever in Senegal. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 7 : 203-216.

Coles S., 2001. *An Introduction to Statistical Modeling of Extreme Values*. New York, Springer-Verlag, 208 p.

Cressie N.A.C., 1991. *Statistics for spatial data*. New York, Wiley & Sons.

Cusick J., Edward R., 1990. Spatial clustering in inhomogeneous populations. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Statistical Methodology)*, 52 : 73-104.

D

Davison A.C., Smith R.L., 1990. Models for exceedances over high thresholds. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Statistical Methodology)*, 52 : 393-442.

DeAngelis D., Gross L. (dir.), 1992. *Individual based approaches and models in ecology*. New York (États-Unis), Chapman & Hall.

Desprez-Loustau M.L., Robin C., Buée M., Courtecuisse R., Garbaye J., Suffert F., Sache I., Rizzo D., 2007. The fungal dimension of biologic invasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 22 : 472-480.

Diebolt J., Ecartot J., Garrido M., Girard S., 2003. Le logiciel EXTREMES, un outil pour l'étude des queues de distribution. *La Revue Modulad*, 30 : 53-60.

Diggle P.J., 1983. *Statistical analysis of spatial point patterns*. Londres, Academic Press.

Diggle P.J., Morris S., 1996. Second order analysis in spatial clustering for inhomogeneous populations. *Biometrics*, 47 : 1155-63.

DiMarzo Serugendo G., Gleizes M.P., Karageorgos A., 2006. Self-organisation and emergence in multi-agent systems: an overview. *Informatica, Slovene Society Informatika*, 30 : 45-54.

Dohm D.J., Rowton E.D., Lawyer P.G., O'Guinn M., Turell M.J., 2000. Laboratory transmission of Rift Valley fever by *Phlebotomus duboscqi*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus sergenti* and *Sergentomyia schwetzi* (Diptera: Psychodidae). *Journal of Medical Entomology*, 37 : 435-438.

Durrett R., Levin S.A., 1994. Stochastic spatial models: a user's guide for ecological applications. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 343(1305) : 329-350.

E

Edmonds B., 2003. Against: *a priori* theory, For: descriptively adequate computational modelling. In *The Crisis in Economics: The Post-Autistic Economics Movement: The first 600 days*. Routledge, 175-179. Disponible sur <http://www.btinternet.com/~pae_news/review/issue10.htm>, consulté le 9/06/2010.

Elliot P., Wakefield J., Best N., Briggs D., 2000. *Spatial epidemiology. Methods and applications*. Oxford, Oxford University Press.

Embrechts P., Klüppelberg C., Mikosh T., 1997. *Modelling Extremal Events. Applications of mathematics*. New York, Springer-Verlag.

En'ko P.D., 1989. On the course of epidemics of some infectious diseases. *International Journal of Epidemiology*, 18 : 749-55.

F

FAO, 2004. *FAO recommendations on the prevention, control and eradication of highly pathogenic avian influenza (HPAI) in Asia*.

Favier C., Chalvet-Monfray K., Sabatier P., Lancelot R., Fontenille D., Dubois M., 2006. Rift Valley fever in West Africa: the role of space in endemicity. *Tropical Medicine & International Health*, 11 : 1878-1888.

Franco A., 2004. Metapopulation dynamics as a contact process on a graph. *Ecological Complexity*, 1 : 49-63.

G

Gad A.M., Feinsod F.M., Allam I.H., Eisa M., Hassan A.N., Soliman B.A., El Said S., Saah A.J., 1986. A possible route for the introduction of Rift Valley fever virus into Egypt during 1977. *Journal of Tropical Medicine Hygiene*, 89 : 233-236.

Garrido M., 2002. *Prédiction des événements rares et estimation des quantiles extrêmes,*

méthodes de sélection de modèles pour les queues de distribution. Thèse, Université J. Fourier (Grenoble 1)/Inria Rhône-Alpes, 231 p.

Garske T., Clarke P., Ghani A.C., 2007. The transmissibility of highly pathogenic avian influenza in commercial poultry in industrialised countries. *PLoS ONE*, 2 : e349.

Gauthier-Clerc M., Lebarbenchon C., Thomas F., 2007. Recent expansion of highly pathogenic avian influenza H5N1: a critical review. *Ibis*, 149 : 202-214.

Gay E., Barnouin J., Senoussi R., 2006. Spatial and temporal patterns of herd somatic cell score in France. *Journal of Dairy Science*, 89 : 2487-2498.

Gay E., Senoussi R., Barnouin J., 2007. A spatial hazard model for cluster detection on continuous indicators of disease: application to somatic cell score. *Veterinary Research*, 38 : 585-596.

Georgé J.P., Gleizes M.P., Glize P., 2003. Conception de systèmes adaptatifs à fonctionnalité émergente : la théorie AMAS. *Revue d'Intelligence Artificielle*, 17 : 591-626.

Gibson G.J., 1997a. Investigating mechanisms of spatio-temporal epidemic spread using stochastic models. *Phytopathology*, 87 : 139-146.

Gibson G.J., 1997b. Markov chain Monte-Carlo methods for fitting spatiotemporal stochastic models in plant epidemiology. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 46 : 215-233.

Gilbert M., Chaitaweesub P., Paranhos Filho A.C., Premashthira S., Tiensin T., Kalpravidh W., Wagner H., Slingenbergh J., 2006. Free-grazing ducks and highly pathogenic avian influenza, Thailand. *Emerging Infectious Diseases*, 12 : 227-234.

Glize P., 2001. *L'adaptation des systèmes à fonctionnalité émergente par auto-organisation coopérative* (HDR). Toulouse (France), Université Paul Sabatier.

Gómez-Rubio V., Ferrándiz J., López A., 2003. Detecting clusters of diseases with R. *Proceedings of 3rd International Workshop on Distributed Statistical Computing*. 20-22 mars, Vienne (Autriche).

Gonzalez J.-P., Souris M., 2007. Fundamentals, domains and diffusion of disease emergence: Tools and strategies for a new paradigm. In Tibayrenc M. (dir.), *Encyclopedia of infectious diseases: Modern methodologies*. Hoboken, Wiley & Sons, 525-568.

H

Hahn G.H, Meeker W.Q., 1982. Pitfalls and practical considerations in product life analysis – Part I: Basic concepts and dangers of extrapolation. *Journal of Quality Technology*, 14 : 144-152.

Harris T.E., 1974. Contact interactions on a lattice. *Annals of Probability*, 2 : 969-988.

Hay B.H., Jennings C.D., 2002. Enhancement of modulation of the vector competence of *Ochleratus vigilax* (Diptera: Culicidae) for Ross River virus by temperature. *Journal of Medical Entomology*, 39 : 99-105.

Heesterbeek J.A.P., 2002. A brief history of R_0 and a recipe for its calculation. *Acta Biotheoretica*, 50 : 189-204.

Heylighen F., 1992. Evolution, selfishness and cooperation; Selfish memes and the evolution of cooperation. *Journal of Ideas*, 2 : 70-84.

Hoogstraal H., Meegan J.M., Khalil G.M., Adham F.K., 1979. The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977-78. 2. Ecological and entomological studies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 73 : 624-629.

K

Kaelbling L.P., Littman M.L., Moore A.W., 1996. Reinforcement learning: A survey. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 4 : 237-285.

Kermack W.O., McKendrick A.G., 1927. Contributions to the mathematical theory of epidemics I. *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 115 : 700-721 [reprinted (1991) as *Bulletin of Mathematical Biology*, 53 : 33-55].

Kermack W.O., McKendrick A.G., 1932. Contributions to the mathematical theory of epidemics II. The problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 138 : 55-83 [reprinted (1991) as *Bulletin of Mathematical Biology*, 53 : 57-87].

Kermack W.O., McKendrick A.G., 1933. Contributions to the mathematical theory of epidemics III. Further studies of the problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 141 : 94-122 [reprinted (1991) as *Bulletin of Mathematical Biology*, 53 : 89-118].

Kulldorff M., 1997. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics. Theory and Method*, 26(6) : 1481-1496.

Kulldorff M., 1999. Statistical evaluation of disease cluster alarms. In Lawson A.B., Biggeri A., Böhning D., Lesaffre E., Viel E., Bertollini R. (dir.), *Disease mapping and risk assessment for public health*. Chichester (Royaume-Uni), Wiley and Sons, 143-149.

L

Lancelot R., Gonzalez J., Leguenno B., Diallo B., Gandega Y., Guillaud M., 1989. Épidémiologie descriptive de la fièvre de la vallée du Rift chez les petits ruminants dans le Sud de la Mauritanie après l'hivernage. *Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire dans les Pays Tropicaux*, 42 : 485-491.

Lawson A., Biggeri A., Böhning D., Lesaffre E., Viel J.F., Bertollini R. (dir.), 1999. *Disease mapping and risk assessment for public health*. Chichester, Wiley & Sons.

Lebreton M., Umlauf S., Djoko C., Daszak P., Burke D.S., Kwenkam P.Y., Wolfe N.D., 2006. Rift Valley fever in goats, Cameroon. *Emerging Infectious Disease*, 12 : 702-703.

Lederberg J., Shope R.E., Oaks S.C.J., 1992. *Emerging infections: Microbial threats to health in the United States*. Washington, National Academy Press.

Lefèvre P.C., Blancou J., Chermette R., 2003. *Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. Europe et régions chaudes. Généralités. Maladies virales*. Paris, Lavoisier, 764 p.

Linthicum K.J., Davis F.G., Kairo A., Bailey C.L., 1985. Rift Valley fever virus. Isolations from Diptera collected during an inter-epidemic period in Kenya. *Journal of Hygiene*, 95 : 197-209.

Linthicum K.J., Anyamba A., Tucker C.J., Kelley P.W., Myers M.F., Peters C.J., 1999. Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science*, 285 : 397-400.

Lung-Escarmant B., Guyon D., 2003. Temporal and spatial dynamics of primary and secondary infection by *Armillaria ostoyaea* in a *Pinus pinaster* plantation. *Ecology and Epidemiology*, 94(2) : 125-131.

M

Mannelli A., Ferre N., Marangon S., 2006. Analysis of the 1999-2000 highly pathogenic avian influenza (H7N1) epidemic in the main poultry-production area in northern Italy. *Preventive Veterinary Medicine*, 73 : 273-285.

Marro J., Dickmann R., 1999. *Non equilibrium phase transitions in lattice models*. Cambridge University Press, Monographs and texts in statistical physics, 327 p.

Mollison D., 1977. Spatial contact models for ecological and epidemic spread. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 39 : 283-326.

Mondet B., Diaité A., Ndione J.A., Fall A.G., Chevalier V., Lancelot R., Ndiaye M., Pongon N., 2005. Rainfall patterns and population dynamics of *Aedes (Aedimorphus) vexans arabiensis* Patton, 1905 (Diptera: Culicidae), a potential vector of Rift Valley fever virus in Senegal. *Journal of Vector Ecology*, 30 : 102-110.

N

Nabeth P., Kane Y., Abdalahi M.O., Diallo M., Ndiaye K., Ba K., Schneegans F., Sall A.A., Mathiot C., 2001. Rift Valley fever outbreak, Mauritania, 1998: seroepidemiologic, virologic, entomologic and zoologic investigations. *Emerging Infectious Diseases*, 7 : 1052-1054.

Nasci R.S., Savage H.M., White D.J., Miller J.R., Cropp B.C., Godsey M.S., Kerst A.J., Bennett P., Gottfried K., Lanciotti R.S., 2001. West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, New York City, 2000. *Emerging Infectious Diseases*, 7 : 1-3.

Ndione J.A., Bicot D.J., Mondet B., Lancelot R., Sabatier P., Lacaux J., Ndiaye M., Diop C., 2005. Conditions environnementales associées à l'émergence de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) dans le delta du fleuve Sénégal en 1987. *Environnement, Risques et Santé*, 4 : 10005-10010.

Newman M.E.J., 2003. The structure and function of complex networks. *SIAM Review*, 45 : 167-256.

Newman M.E.J., Watts D.J., Strogatz S.H., 2002. Random graphs models of social networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99 : 2566-2572.

O

Openshaw S., 1996. Using a geographic analysis machine to detect the presence of spatial clustering and the location of clusters in synthetic data. *IARC Scientific Publications*, 135 : 68-86.

Otten W., Filipe J.A.N., Bailey D.J., Gilligan C.A., 2003. Quantification and analysis of transmission rates for soilborne epidemics. *Ecology*, 84 : 3232-3239.

P

Pastor-Satorras R., Vespignani A., 2001. Epidemic spreading in scale free networks. *Physics Review Letters*, 86 : 3200-3203.

Peyrard N., Franc A., 2005. Cluster variation approximations for a contact process living on a graph. *Physica A*, 358 : 575-592.

Peyrard N., Dieckmann U., Franc A., 2008. Long range correlations improve understanding of the influence of network structure on contact dynamics. *Theoretical Population Biology*, 73/3 : 383-394.

Pickands J., 1975. Statistical inference using extreme order statistics. *Annals of Statistics*, 3 : 119-131.

Prigogine I., Nicolis G., 1977. *Self-organization in non-equilibrium systems : From dissipative structures to order through fluctuations*. New York (États-Unis), Wiley & Sons, 512 p.

R

R Development Core Team, 2006. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienne (Autriche). Disponible sur : <<http://www.R-project.org>>, consulté le 4/06/2010.

Régis C., Sontheimer T., Gleizes M.P., Glize P., 2002. STAFF : un système multi-agent adaptatif en prévision de crues. *Actes des 10^{es} Journées Francophones d'Intelligence Artificielle Distribuée et des Systèmes Multi-Agents*. Lille, Hermès, 87-98.

Reiss R.D., Thomas M., 1997. *Statistical analysis of extreme values*. Bâle (Suisse), Birkhauser Verlag, 316 p.

Resnick S.I., 1987. *Extreme values, regular variation and point processes*. New York, Springer-Verlag, 320 p.

Ripley B., 2004. *Spatial statistics*. Londres, Wiley & Sons.

S

Sache I., 2000. Short-distance dispersal of wheat rust spores by rain and wind. *Agronomie*, 20 : 757-767.

Sache I., 2002. *L'épidémiologie végétale : un avenir incertain pour une discipline ancienne ?* Diplôme d'habilitation à diriger des recherches, Université Paris-Sud.

Saluzzo J.F., Chartier C., Bada R., Martinez D., Digoutte J.P., 1987. Rift Valley fever in Western Africa. *Revue d'Élevage et de Médecine Vétérinaire dans les Pays Tropicaux*, 40 : 215-223.

Schabenberger O., Gotway C.A., 2005. *Statistical methods for spatial data analysis*. Boca Raton, Chapman and Hall/CRC.

Schermesser N., 1996. *Analyse spatio-temporelle d'épidémies de rouille jaune du blé, causée par Puccinia striiformis West*. Mémoire de DEA, École nationale supérieure agronomique de Rennes.

Shawky S., 2000. Rift Valley fever. *Saudi Medical Journal*, 21 : 1109-1115.

Shoemaker T., Boulianne C., Vincent M.J., Pezzanite L., Al-Qahtani M.M., Al-Mazrou Y., Khan A.S., Rollin P.E., Swanepoel R., Ksiazek T.G., Nichol S.T., 2002. Genetic analysis of viruses associated with emergence of Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen, 2000-2001. *Emerging and Infectious Diseases*, 8 : 1415-1420.

Soti V., Chevalier V., Maura J., Tran A., Etter E., Lelong C., Sow D., Ndiaye M., Sall B., Thiongane Y., Lancelot R., de La Rocque S., 2007. Landscape characterization of Rift Valley fever risk areas using very high spatial resolution imagery: case study in the Ferlo area, Senegal. *Proceedings of the GisVet'07 Conference*, 20-24 August 2007, Copenhagen.

Soubeyrand S., Sache I., Lannou C., Chadoëuf J., 2007a. A frailty model to assess plant disease spread from individual count data. *Journal of Data Science*, 5 : 67-83.

Soubeyrand S., Sanchez A., Enjalbert J., Sache I., 2007b. Anisotropy, in density and in distance, of the dispersal of yellow rust of wheat: Experiments in large field plots and estimation. *Phytopathology*, 97 : 1315-1324.

Soubeyrand S., Enjalbert J., Sache I., 2008a. Accounting for roughness of circular processes: Using Gaussian random processes to model the anisotropic spread of airborne plant disease. *Theoretical Population Biology*, 73 : 92-103.

Soubeyrand S., Held L., Höhle M., Sache I., 2008b. Modelling the spread in space and time of an airborne plant disease. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 57 : 253-272.

T

Thomas M.E., Bouma A., Ekker H.M., Fonken A.J.M., Stegeman J.A., Nielen M., 2005. Risk factors for the introduction of high pathogenicity avian influenza virus into poultry farms during the epidemic in the Netherlands in 2003. *Preventive Veterinary Medicine*, 69 : 1-11.

Tiensin T., Nielen M., Songserm T., Kalpravidh W., Chaitaweesub P., Amonsin A., Chotiprasatintara A., Damrongwatanapokin S., Wongkasemjit S., Antarasena C., Songkitti V., Chanachai K., Thanapongtham W., Stegeman A., 2007. Geographic and temporal distribution of highly pathogenic avian influenza A virus (H5N1) in Thailand, 2004-2005: an overview. *Avian Diseases*, 51 : 182-188.

Travadon R., Bousset L., Brun H., Saint-Jean S., Sache I., 2007. Splash dispersal of *Leptosphaeria maculans* pycnidiospores and the spread of blackleg on oilseed rape. *Plant Pathology*, 56 : 595-603.

Turell M.J., Faran M.E., Cornet M., Bailey C.L., 1988. Vector competence of Senegalese *Aedes fowleri* (Diptera: Culicidae) for Rift Valley fever virus. *Journal of Medical Entomology*, 25 : 262-266.

V

Vallavieille-Pope (de) C., Giosué S., Munk L., Newton A.C., Niks R.E., Østergård H., Pons-Kühnemann J., Rossi V., Sache I., 2000. Assessment of epidemiological parameters and their use in epidemiological and forecasting models of cereal airborne diseases. *Agronomie*, 20 : 715-727.

W

Wallenstein S., Naus J., Glaz J., 1993. Power of the scan statistics for detection of clustering. *Statistics in Medicine*, 12 : 1829-1843.

Wallinga J., Teunis P., 2004. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *American Journal of Epidemiology*, 160 : 509-516.

Ward M.P., Carpenter T.E., 2000. Techniques for analysis of disease clustering in space and in time in veterinary epidemiology. *Preventive Veterinary Medicine*, 45 : 257-284.

Webster R.G., Peiris J.S.M., Chen H., Guan Y., 2006. H5N1 outbreaks and enzootic

influenza. *Emerging Infectious Diseases*, 12 : 3-8.

Weisbuch G., 1989. *Dynamique des systèmes complexes*. Paris, InterÉditions CNRS.

Y

Yoon H., Park C.K., Nam H.M., Wee S.H., 2005. Virus spread pattern within infected chicken farms using regression model: the 2003-2004 HPAI Epidemic in the Republic of

Korea. *Journal of Veterinary Medicine. Series B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, 52 : 428-431.

Z

Zadoks J.C., Van den Bosch F., 1994. On the spread of plant diseases: A theory of foci. *Annual Review of Phytopathology*, 32 : 503-521.

Quatrième partie

Facteurs environnementaux des émergences

L'environnement est un acteur très important de l'émergence végétale, animale ou humaine, en lui étant favorable ou en étant un frein à son expansion. L'environnement agit notamment au travers du paysage, du climat, du sol, des activités et des décisions de l'homme, ainsi qu'en modulant les relations écologiques entre les espèces (sauvages, cultivées et/ou élevées) et les flores inféodées à des milieux spécifiques. La question des facteurs environnementaux de l'émergence, qui fait de celle-ci une importante problématique d'éco-épidémiologie et d'écologie de la santé, est présentée *via* sept contributions traitant de questions précises et diversifiées, dans l'optique de proposer au lecteur un panorama des abords méthodologiques à considérer en vue d'analyser la relation environnement-maladie émergente.

Les chapitres qui suivent concernent une large gamme de problèmes sanitaires emblématiques, impliquant des insectes phytophages (chapitre 20), des micro-organismes phytopathogènes (chapitre 21 ; chapitre 22), des micro-organismes zoopathogènes (chapitre 23 ; chapitre 24) et des flores microbiennes liées à des activités humaines (chapitre 25 ; chapitre 26). La vection des agents pathogènes par l'intermédiaire d'insectes (chapitres 22 et 24) ou d'oiseaux (chapitre 23) apparaît être une composante essentielle de plusieurs des émergences étudiées.

Quoique relativement spécifiques et liés à la résolution d'une émergence particulière, les travaux présentés ici montrent que l'étude scientifique de l'émergence requiert le plus souvent la mise en œuvre de travaux intégrés considérant d'une part, la globalité des conditions environnementales et des cycles de vie associés à l'émergence et, d'autre part, l'analyse fine de la diversité des facteurs de pathogénicité conduisant à l'émergence.

Mouches des fruits invasives : l'exemple du genre *Bactrocera*

Serge QUILICI, Pierre-François DUYCK

» Motivations et objectifs

Les espèces invasives (chapitre 5) peuvent être définies comme des espèces exotiques qui s'étendent à partir d'un point d'introduction situé en dehors de leur aire de répartition et deviennent abondantes (Kolar et Lodge, 2001). En raison de leur impact sur la biodiversité, les invasions biologiques sont de plus en plus considérées comme l'une des composantes du changement global (Vitousek *et al.*, 1996). La plupart des introductions à longue distance d'espèces non natives dans de nouveaux espaces sont le résultat direct ou indirect d'activités humaines. Ainsi, l'agriculture favorise l'établissement d'espèces exotiques directement par le transport des marchandises et indirectement par la création de sites propices à la colonisation. Une fois une espèce exotique établie, son éradication est souvent impossible et la mise en place de méthodes de lutte, quand elle est possible, est souvent difficile et coûteuse ; la prédiction des invasions représente donc un enjeu important (Williamson, 1996 ; Kolar et Lodge, 2001).

Au sein des diptères, la famille des Tephritidae (dont les représentants sont communément appelés « mouches des fruits ») constitue un groupe de ravageurs d'importance économique mondiale. Cette famille comprend quelque 4 000 espèces regroupées en environ 500 genres. Les larves de la plupart des espèces se développent dans les fruits, environ 35 % des espèces s'attaquant aux fruits charnus, dont ceux de nombreuses espèces fruitières cultivées (White et Elson-Harris, 1992). À l'aide de leur ovipositeur, les femelles déposent sous l'épiderme des fruits leurs œufs, d'où éclosent rapidement les asticots qui vont se nourrir de la pulpe. Ils constituent surtout une voie d'entrée pour divers agents pathogènes qui ne tardent pas à entraîner la pourriture du fruit. En fin de développement larvaire, les larves âgées quittent le fruit avant de s'enfoncer à faible profondeur dans le sol où s'effectue la nymphose.

Les espèces les plus nuisibles à l'agriculture sont responsables de dégâts directs, mais aussi de pertes à l'export liées aux restrictions de quarantaine et pouvant être considérables. Ainsi, l'incursion de *Bactrocera papayae* (Drew & Hancock) dans le Nord du Queensland au milieu des années 1990 a-t-elle causé des pertes atteignant 100 millions de dollars australiens, principalement du fait de la perte de marchés à l'export (Allwood et Drew, 1997). L'installation permanente de la mouche méditerranéenne des fruits, *Ceratitis capitata* (Wiedemann), en Californie et dans les États du Sud des États-Unis, se traduirait par des pertes annuelles évaluées à plus d'un milliard de dollars américains (Andrew *et al.*, 1978).

Si certaines espèces, comme *C. capitata*, ont historiquement colonisé plusieurs continents et présentent une très large distribution géographique, on a assisté au cours des dernières décennies à une multiplication des cas d'introduction de mouches des fruits exotiques de par le monde.

De nombreux facteurs influencent très certainement cette augmentation des cas d'introduction suivis d'établissement. Ainsi, l'augmentation considérable des flux de voyageurs et de marchandises à travers le monde a probablement joué un rôle majeur. Par ailleurs, les changements de direction des flux commerciaux liés à la libéralisation du commerce mondial ont également multiplié les nouvelles voies possibles de colonisation pour un certain nombre d'espèces.

À l'occasion de ces introductions de Tephritidae exotiques, des déplacements d'espèces sont couramment observés, à propos desquels se posent un certain nombre de questions scientifiques. Ainsi, on peut par exemple s'interroger sur l'existence d'une compétition interspécifique entre les espèces résidentes et les espèces introduites, ainsi que sur les caractéristiques biologiques ou comportementales permettant à une espèce de devenir dominante par rapport à d'autres dans un contexte écologique donné.

L'objectif de cette synthèse est de décrire les cas d'installation d'espèces exotiques ayant colonisé de nouvelles aires au cours des dernières décennies, de recenser les cas de déplacements d'espèces faisant suite à ces introductions et de faire un point de l'état des connaissances sur les caractéristiques biologiques semblant favoriser les capacités invasives au sein de ce groupe de ravageurs. On se focalisera en particulier sur le genre *Bactrocera*, d'origine asiatique, au sein duquel on trouve plusieurs espèces qui se sont révélées récemment invasives. Les méthodes visant à prévenir, détecter précocement ou gérer de telles introductions seront brièvement décrites.

Enfin, les perspectives de nouveaux risques d'introduction d'espèces invasives ou d'extension de leur aire géographique seront évoquées, notamment dans le contexte général du réchauffement climatique que connaît la planète.

► Méthodologie et résultats

Quelques exemples de *Bactrocera* spp. invasives

Plusieurs cas d'introduction d'espèces du genre *Bactrocera* hors de leur aire d'origine ont été recensés au cours des trois dernières décennies. Au sein de ce genre, le vaste complexe « *Bactrocera dorsalis* » regroupe 75 espèces parmi lesquelles neuf,

dont *B. dorsalis* (Hendel) (*sensu stricto*), sont considérées d'importance économique majeure. Quelques-unes d'entre elles, telles que *B. dorsalis* s.s., *B. carambolae* (Drew & Hancock), *B. philippinensis* (Drew & Hancock) et *B. papayae*, ont une aire de distribution en expansion (Clarke *et al.*, 2005).

Ainsi, *B. carambolae* a probablement été introduite au Surinam dans les années 1960 ou 1970 à partir d'une origine indonésienne (Malavasi *et al.*, 2000). Il s'agit d'une espèce à large polyphagie, puisqu'on lui connaît 77 plantes hôtes, réparties en 50 genres et 27 familles. Dans sa zone d'origine, en Asie du Sud-Est, elle commet ainsi des dégâts sur treize espèces fruitières commercialisées (Clarke *et al.*, 2005) alors qu'au Surinam, pendant sa phase de colonisation, elle était signalée sur huit fruits hôtes commercialisés, et notamment sur carambole (Van Sauers Müller, 1991). L'espèce s'est rapidement répandue dans les régions voisines (Guyane française, Guyana, frontière brésilienne) et a fait l'objet au cours des années 1990 d'un programme régional visant à l'éradiquer du continent américain (Malavasi *et al.*, 2000). Ce programme faisait appel à une combinaison de méthodes complémentaires : destruction de fruits tombés, utilisation d'appâts empoisonnés localisés (attractif alimentaire + insecticide) et pratique de la MAT (« *Male Annihilation Technique* ») à l'aide de blocs imprégnés d'une para-phéromone (le méthyl-eugénol) et d'insecticide. Bien qu'une forte réduction des populations ait été enregistrée, ce programme ne put malheureusement, faute de moyens, être mené jusqu'à son terme. Depuis, les populations se sont reconstituées dans les pays concernés et la distribution géographique de l'espèce s'étend dans le Nord-Est du Brésil.

Alors qu'un large programme de lutte contre *B. zonata* était en cours à l'île Maurice, le réseau de piégeage sexuel en place permit en 1996 la détection de *B. dorsalis* (*sensu stricto*) à proximité de l'aéroport de Plaisance. Cette détection très précoce fut suivie d'un programme de lutte intensive qui permit en quelques mois l'élimination de cette population par l'utilisation conjointe des méthodes mentionnées plus haut (Seewooruthun *et al.*, 2000).

Cette même espèce du complexe *B. dorsalis* apparut également à Tahiti en 1996 (Allwood et Drew, 1997). Un programme de lutte fut initié quelques temps plus tard, mais sa distribution géographique déjà large à Tahiti et la difficulté d'établir un système de quarantaine performant entre les archipels et îles composant la Polynésie française ne permirent pas un contrôle efficace. Depuis, l'espèce s'est largement répandue dans différentes îles polynésiennes (Vargas *et al.*, 2007).

Plus récemment, *B. invadens* (Drew *et al.*), espèce originaire du Sri Lanka, était signalée au Kenya en 2003 avant même sa description en 2005 (Drew *et al.*, 2005). En l'espace de deux ans, elle se répandit dans un grand nombre de pays africains de la ceinture tropicale, aussi bien en Afrique de l'Est qu'en Afrique centrale, puis en Afrique de l'Ouest. Dans de nombreux pays, comme au Sénégal (rapport de mission, Quilici, 2006), elle hypothèque les possibilités d'exportation de mangues africaines vers les marchés européen et américain. Les premières études réalisées dans divers pays africains font état d'une gamme de plantes hôtes relativement large incluant des espèces cultivées ou non (Vayssières *et al.*, 2005 ; Ekesi *et al.*, 2006 ; Mwatawala *et al.*, 2006). L'espèce semble avoir aisément déplacé les diverses espèces de *Ceratitis* indigènes dans les pays africains concernés, notamment dans les zones de basse altitude à climat tropical.

Bactrocera zonata (Saunders), originaire d'Asie du Sud-Est, a été signalée en 1987 à l'île Maurice, où elle s'est rapidement répandue dans la plupart des zones cultivées (White *et al.*, 2000). Dans l'île voisine de la Réunion, un réseau de piégeage de surveillance a été installé peu après, en vue de détecter précocement toute introduction dans l'île. Une première détection en 1991 fut suivie de détections localisées, en effectifs très faibles, suivies dans tous les cas d'interventions rapides de lutte visant à l'élimination de chaque foyer détecté. Ainsi, jusqu'en 2000, l'espèce put être contenue, tous les foyers détectés étant rapidement éliminés. Toutefois, en 2000, des captures furent enregistrées dans la partie nord du réseau de piégeage, et la tentative d'éradication qui se poursuit pendant deux ans fut malheureusement un échec (Hurtrel *et al.*, 2002). L'espèce s'est ensuite rapidement répandue dans les diverses zones de l'île, où elle constitue actuellement l'espèce dominante dans les zones de basse altitude (Quilici *et al.*, 2005). Plus récemment, elle a été signalée en Égypte, où elle a également trouvé des conditions propices à sa multiplication. Elle constitue aujourd'hui une menace sérieuse pour l'ensemble du Bassin méditerranéen.

L'apparition de foyers de diverses *Bactrocera* spp. est également récurrente chaque année sur le territoire des États-Unis. Ainsi, un effort important est-il consacré chaque année en Californie et en Floride à la détection et à l'élimination des foyers de diverses espèces de ce genre (notamment *B. dorsalis*, *B. zonata*...) (Gilbert et Bingham, 2005).

Aptitudes à l'invasion : co-existence et compétition

L'analyse rétrospective de ces différents cas d'introduction et d'installation d'espèces exotiques montre que les cas de déplacements d'espèces ne sont pas réciproques (Duyck *et al.*, 2004). Ainsi, lorsque des cas de déplacements d'une espèce A par une espèce B sont recensés, on ne trouve jamais mention d'un déplacement s'effectuant dans l'autre sens. Le genre *Bactrocera* — ou du moins certaines espèces au sein du genre — semblent présenter à cet égard un potentiel invasif particulièrement fort (fig. 20.1).

L'étude détaillée de certains cas d'introductions suivis de déplacements d'espèces montre que l'introduction d'une nouvelle espèce ne se traduit généralement pas par des disparitions d'autres espèces, mais plutôt par une co-existence rendue possible par des niches écologiques liées au climat ou aux plantes hôtes (Duyck *et al.*, 2006a et 2008). Ainsi, à Hawaii, l'introduction de *B. dorsalis* en 1945 s'est apparemment traduite par une réduction de l'aire de distribution de *C. capitata* présente antérieurement. Celle-ci est surtout présente aujourd'hui en zones d'altitude, sauf dans le cas où une plante hôte particulièrement favorable, comme le caféier, permet son maintien en basse altitude.

À la Réunion, après son installation pérenne en 2000, *B. zonata* s'est trouvée en compétition avec *C. capitata* et avec la mouche du Natal, *C. rosa* (Karsch). Les préférences climatiques de cette dernière font qu'elle reste la seule espèce présente dans les zones d'altitude. Au contraire, la niche climatique de *B. zonata* semble recouper largement celle de *C. capitata* et le maintien de cette dernière semble plutôt favorisé par sa gamme de plantes hôtes, qui comprend un certain nombre d'espèces qu'elle est la seule espèce à exploiter (Duyck *et al.*, 2008).

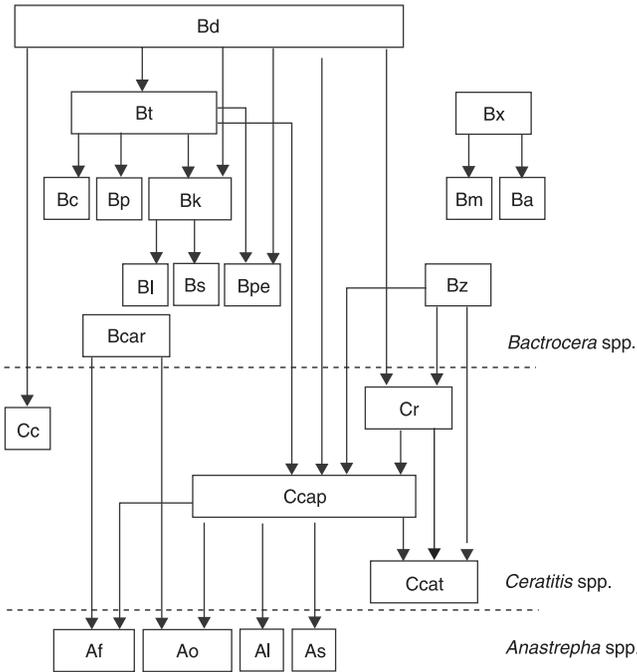


Figure 20.1. Diagramme des liens d'invasion recensés entre les Tephritidae polyphages dans le cas où d'autres espèces polyphages étaient préétablies. Chaque flèche représente la direction de l'invasion et du déplacement compétitif d'une espèce de Tephritidae par une autre. Un seul lien peut représenter plusieurs événements indépendants (comme à Hawaii [1945] et au Kenya [2003] pour *Bactrocera dorsalis* sur *Ceratitidis capitata*) (Duyck *et al.*, 2004, reproduit avec l'autorisation de Wiley-Blackwell).

Af = *Anastrepha fraterculus*, Al = *A. ludens*, Ao = *A. obliqua*, As = *A. suspensa*, Ba = *Bactrocera atra*, Bc = *B. curvipennis*, Bcar = *B. carambolae*, Bd = *B. dorsalis*, Bk = *B. kirki*, Bl = *B. luteola*, Bm = *B. melanota*, Bp = *B. psidii*, Bpe = *B. perpusca*, Bs = *B. setinervis*, Bt = *B. tryoni*, Bx = *B. xanthodes*, Bz = *B. zonata*, Cc = *Ceratitidis cosyra*, Ccap = *C. capitata*, Ccat = *C. catairii*, Cr = *C. rosa*.

Certaines caractéristiques biologiques semblent par ailleurs être favorables au potentiel invasif. Ainsi, une stratégie écologique de type « K » (taille plus grande, durée de maturation sexuelle plus longue, moindre fécondité, forte longévité, plus fort investissement dans la descendance) par rapport à une stratégie de type « r », semble constituer un atout dans la compétition interspécifique au sein de cette famille d'insectes (Duyck *et al.*, 2007).

En outre, certaines espèces présentent, au stade larvaire ou imaginal, des caractéristiques favorables à une forte compétitivité. Dans le cas des Tephritidae de la Réunion, des infestations artificielles avec des jeunes larves de divers couples d'espèces ont permis de mettre en évidence une meilleure aptitude à la compétition au stade larvaire chez certaines espèces. Les femelles de ces espèces, favorisées par leur grande taille ou leur agressivité, sont susceptibles de chasser activement les femelles d'autres espèces qui atterrissent sur le fruit hôte. La capacité des femelles à localiser rapidement un fruit hôte varie également d'une espèce à l'autre, comme

l'ont montré des expérimentations réalisées en grandes cages. Enfin, chez certaines espèces, la production de phéromones de marquage déposées par les femelles après la ponte (ou la capacité à percevoir les phéromones émises par d'autres espèces) semble constituer une façon d'éviter la compétition interspécifique (Duyck *et al.*, 2006b).

Prévention, surveillance et essais d'éradication

La prévention reste la méthode la plus efficace — et la moins coûteuse — pour éviter les dommages causés par les Tephritidae invasives. Les analyses de risque phytosanitaire (chapitre 32) peuvent permettre de mettre en évidence les circuits de marchandises et de voyageurs qui sont les plus à surveiller, et ainsi de concentrer les efforts des services nationaux de quarantaine.

Fort heureusement, pour les principales Tephritidae invasives (notamment dans le genre *Bactrocera*), on dispose d'attractifs sexuels, comme le méthyl-eugénol ou le cue-lure, attirant fortement et sélectivement les mâles de certaines espèces. Les réseaux de piégeage de surveillance reposent sur l'utilisation de ce type de pièges sexuels, selon une densité et une méthodologie dépendant du contexte local. L'installation et le suivi de tels réseaux sont d'une grande importance en termes de détection et prévention. Ils se heurtent toutefois fréquemment à l'absence de moyens suffisants destinés à prévenir les risques phytosanitaires, bien que le coût des actions curatives soit souvent bien supérieur. Au sein de ces réseaux, la densité de pièges est généralement augmentée à la suite d'une première détection, les pièges servant également à vérifier l'efficacité des actions de lutte ou d'éradication.

De tels réseaux de surveillance ne présentent réellement un intérêt que si des moyens sont immédiatement mobilisables pour le déclenchement rapide d'un programme de lutte en cas de détection. L'expérience de la Californie, par exemple, est à cet égard exemplaire. Des détections multiples de *Bactrocera* spp. y sont en effet enregistrées chaque année et suivies d'actions immédiates visant l'éradication des foyers alors qu'ils sont encore très limités. Ces actions de lutte font généralement appel à la panoplie complète des méthodes utilisables contre ce type de ravageurs, associant MAT, traitements localisés, destruction des fruits piqués, mise en place de quarantaines régionales, etc.

► Discussion

Comme on l'a évoqué précédemment, l'accroissement des flux internationaux de voyageurs et de marchandises constitue sans nul doute un facteur favorable à l'expansion des espèces de Tephritidae présentant des aptitudes invasives. La taille des propagules est sans doute rarement un facteur limitant dans le cas de mouches des fruits, un fruit infesté étant souvent capable de renfermer de nombreuses larves.

Dans un certain nombre de cas, une question restant ouverte est l'identification de l'événement initial conduisant à l'installation d'une nouvelle espèce. Ainsi, en Californie, la détection de foyers de *C. capitata* chaque année a longtemps suscité une

controverse pour savoir s'ils traduisaient l'existence d'une population autochtone en cours d'installation ou, au contraire, de nouvelles introductions récurrentes (Carey, 1991). De même, à la Réunion, on ignore encore si la période des années 1990 correspondait à la phase de latence d'une population de *B. zonata* en voie d'installation, mais demeurant à la limite du seuil de détection dans le réseau de piégeage, ou au contraire à des événements indépendants d'introduction à partir de l'île Maurice (Hurtrel *et al.*, 2002).

L'identification des principaux paramètres biologiques pouvant influencer le caractère invasif des Tephritidae, qui a fait l'objet d'études détaillées dans le cas du complexe de mouches des fruits polyphages présentes à l'île de la Réunion, demande à être confirmée par l'étude d'autres complexes et d'autres situations écologiques (Duyck *et al.*, 2004 ; 2006a, b ; 2007).

Par ailleurs, l'étude de la structure des écosystèmes où peut intervenir la compétition au sein d'une communauté de Tephritidae permettrait d'apporter un éclairage complémentaire. Ainsi, dans le cas des Tephritidae de la Réunion, mais sans doute aussi dans de nombreux autres cas d'invasions, on peut faire l'hypothèse que la pression en propagules des espèces envahissantes est concentrée dans un certain type d'habitat particulier. À la Réunion, il s'agit plutôt des zones cultivées de basse altitude où la densité de population humaine, et donc le risque d'importation de fruits infestés, sont les plus importants. Cet habitat pourrait donc agir comme une « niche-filtre » dans laquelle tout candidat à l'invasion doit être capable d'établir une population viable (et donc de résister à la compétition avec les espèces résidentes) avant de pouvoir éventuellement s'étendre vers d'autres habitats pouvant lui être plus favorables (fig. 20.2).

►► Perspectives

Les connaissances sur les préférences écologiques des espèces invasives citées permettent dans une certaine mesure d'émettre des hypothèses sur les risques futurs liés à l'expansion de ces espèces ou à de nouvelles introductions.

Ainsi, *B. invadens*, qui a envahi en quelques années la majorité des zones tropicales et subtropicales du continent africain, a probablement déjà occupé la plupart des régions qui lui sont favorables au sein de ce continent. Arrivée récemment aux Comores et à Mayotte, elle présente aujourd'hui un très fort risque d'extension au niveau des îles de l'océan Indien occidental.

Si le risque d'extension progressif de *B. carambolae* dans une partie du continent sud-américain reste tout à fait actuel, l'installation de diverses espèces de *Bactrocera* aux États-Unis serait sans doute déjà effective depuis longtemps si un large programme de surveillance et d'éradication ne fonctionnait en permanence en Californie et en Floride.

Présente en Égypte depuis une dizaine d'années, *B. zonata* présente certainement des caractéristiques écologiques qui lui permettraient de s'installer dans de nombreux pays d'Afrique du Nord ou plus largement du Bassin méditerranéen. Une étude biologique a notamment montré que, comparée à diverses *Ceratitis* spp., elle montre

au stade pupal une très bonne tolérance aux conditions de faible ou de forte humidité (Duyck *et al.*, 2006a). Le réchauffement climatique devrait en outre favoriser son extension vers le nord, sur le continent européen.

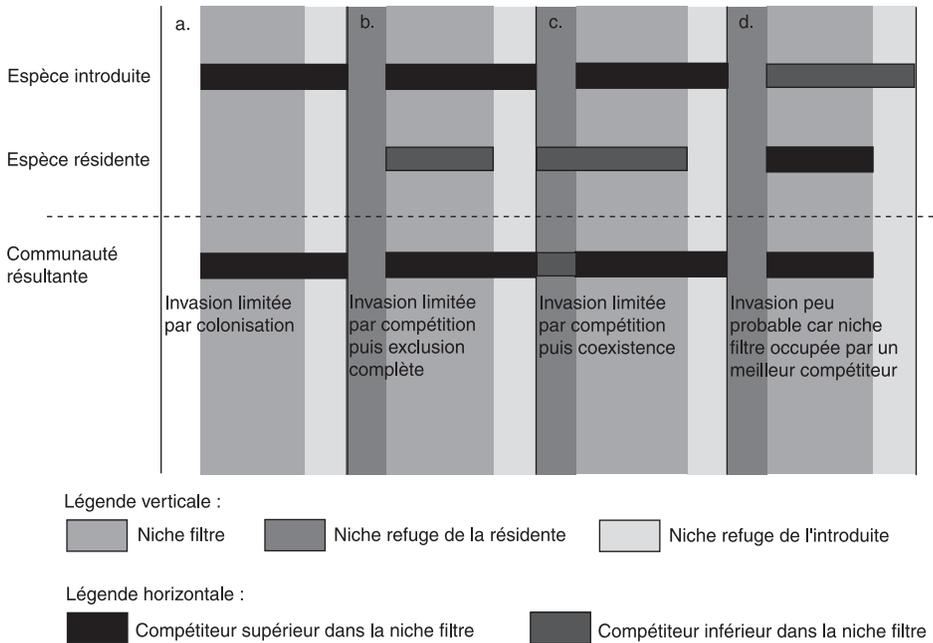


Figure 20.2. Différents scénarios simplifiés d’invasions et de prédiction de la communauté résultante en fonction de la présence d’une espèce résidente, de la capacité à la compétition et de la largeur de la niche écologique de celle-ci. La « niche filtre » correspond à l’habitat dans lequel une espèce introduite doit établir une population viable (et donc résister à la compétition par l’espèce résidente) avant de s’étendre dans les autres habitats. La « niche refuge » d’une espèce X correspond aux habitats où elle domine compétitivement l’autre espèce ($X > Y$). Par simplicité, nous représentons des situations où ces niches refuges ne sont pas du tout exploitables par Y, ce qui n’est pas une obligation. Par convention, on a représenté en gris foncé l’espèce dominante dans la niche filtre, et en gris clair l’espèce dominée dans cette niche. **Scénario a)** Pas d’espèce résidente, l’invasion nécessite uniquement l’aptitude à coloniser la niche filtre. Dans les trois autres scénarios, en présence d’une résidente, l’espèce introduite doit dominer compétitivement la résidente dans la niche filtre pour envahir (invasion limitée par la compétition). **Scénario b)** L’espèce résidente n’a pas de refuge : elle est exclue par l’introduite. **Scénario c)** L’espèce résidente est déplacée vers sa niche refuge. **Scénario d)** L’espèce introduite pourrait survivre dans sa niche refuge, mais n’y accède pas car elle est dominée par la résidente dans la niche filtre.

Du fait du grand nombre d’espèces d’importance économique qu’elle renferme, de la fréquence des introductions récentes et des nombreux travaux qui lui sont consacrés dans diverses régions du monde, la famille des Tephritidae constitue un modèle particulièrement intéressant pour l’étude des invasions biologiques. Les phénomènes d’invasions relatés ci-dessus, en partie liés aux caractéristiques biologiques de certaines espèces du genre *Bactrocera*, ainsi que la difficulté des tentatives d’éradication, semblent conduire à une certaine uniformisation au niveau mondial

des pratiques de gestion des populations de Tephritidae. Un nombre limité de *Bactrocera* spp. constitue en effet aujourd'hui des ravageurs d'importance majeure sur la plupart des continents, là où, en leur absence, des complexes variés d'espèces de Tephritidae créaient auparavant des problématiques de gestion beaucoup plus spécifiques.

Le dépérissement bactérien des Alliées : émergence d'une phyto bactériose

Philippe ROUMAGNAC, Isabelle ROBÈNE-SOUSTRADE,
Laurence HUMEAU, Lionel GAGNEVIN, Frédéric CHIROLEU,
Éric JEUFFRAULT, Olivier PRUVOST

► Motivations et objectifs

L'émergence d'une phyto bactériose en dehors de son aire géographique « naturelle » n'est pas un phénomène dévolu au XXI^e siècle (chapitres 2 et 5). Le cas le plus « célèbre » d'émergence reste probablement l'apparition du mildiou de la pomme de terre au milieu du XIX^e siècle en Irlande qui provoqua famine, décès et exode. La littérature scientifique rapporte cependant un nombre croissant d'émergences de maladies de plantes depuis la deuxième moitié du XX^e siècle. Le CABI (*Center for Agricultural Bioscience International*) a ainsi cartographié la 1 000^e maladie des plantes d'importance économique ou de quarantaine en avril 2007 (Anonyme, 2007). Parmi les facteurs économiques, sociaux, environnementaux et biologiques associés à ce phénomène d'émergence, l'intensification internationale des échanges commerciaux de végétaux et de semences, l'intensification mondiale du trafic aérien de passagers, les changements climatiques, des changements génétiques dans la population hôte et l'adaptation des populations pathogènes à de nouvelles espèces hôtes, sont les plus fréquemment évoqués (Anderson *et al.*, 2004 ; Woolhouse *et al.*, 2005).

Les maladies émergentes sont causées par des agents pathogènes mutants (chapitre 27) ou jusqu'alors inconnus, ou par des agents déjà bien caractérisés qui

envahissent de nouvelles niches (chapitres 20 et 22). Les organismes phytopathogènes émergents ont souvent comme caractéristique commune la plasticité de leur génome (aptitude à la recombinaison, aux transferts horizontaux de gènes...). Des analyses de risque phytosanitaire pertinentes pour ces organismes doivent permettre de mieux anticiper leur risque de nuisibilité en fonction du contexte économique et environnemental et d'élaborer, lorsque le niveau de risque est suffisant, des schémas organisationnels de surveillance et de lutte en cas d'introduction dans un territoire (chapitres 32 et 33).

Nous présentons dans ce chapitre les résultats de travaux dont l'objectif a été d'analyser le cas d'une émergence bactérienne sur des Alliées, sous un angle épidémiologique, à travers la mise en évidence de caractéristiques du cycle biologique pouvant expliquer l'apparition quasi-simultanée de foyers de maladie sur des continents différents, ainsi que la caractérisation moléculaire de souches provenant de la grande majorité des pays concernés.

Depuis l'observation initiale de symptômes de dépérissement bactérien sur oignon (*Allium cepa* L.) à la Barbade en 1971, de nombreux rapports ont signalé la présence de cette maladie sur les continents américain, africain et asiatique (sous des latitudes tropicales, mais également plus tempérées), lui conférant le statut de phyto bactériose émergente (fig. 21.1). L'agent responsable a été identifié comme un membre du genre *Xanthomonas* dès 1978 (Alvarez *et al.*, 1978). Non encore répertoriée en Europe, cette bactérie a été placée sur la liste d'alerte de l'OEPP (Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes ; chapitre 32). Sur oignon, les symptômes se manifestent sur les feuilles et sur les hampes florales. En revanche, aucune lésion n'est observée sur la partie souterraine et sur les bulbes. Le dépérissement se traduit dans un premier temps par la formation de petites taches aqueuses lenticulaires. Rapidement, ces taches, dont la périphérie est caractérisée par un aspect huileux, s'étendent, se chlorosent et se nécrosent à partir de leur centre. Ces symptômes entraînent une destruction importante de l'appareil végétatif aérien et provoquent une diminution de 10 à 50 % de la taille des bulbes. Sur parcelles de production de semences (l'oignon est une espèce bisannuelle), des symptômes morphologiquement semblables à ceux décrits ci-dessus sont observés sur les feuilles et sur les hampes florales. Bien que la grande majorité des descriptions de maladie ne mentionnent que l'oignon comme espèce hôte, plusieurs espèces d'*Allium* présentent des symptômes caractéristiques après inoculation. Des épidémies ont d'ailleurs été décrites en conditions naturelles sur d'autres Alliées : sur ciboule (*A. fistulosum* L.) au Japon, sur ail (*A. sativum* L.) et poireau (*A. porrum* L.) à la Réunion.

L'hypothèse d'une transmission *via* les semences de la bactérie responsable du dépérissement bactérien des Alliées a été formulée dans les années 1970 (Alvarez *et al.*, 1978). La maladie a en effet émergé dans plusieurs îles de l'archipel d'Hawaii, y compris dans des zones de déforestation où l'oignon n'avait jusqu'alors jamais été cultivé, suite à l'introduction de semences en provenance du continent américain. À l'époque, la bactérie causale n'avait cependant pas pu être détectée dans les lots de semences suspects par manque de méthodes de détection spécifiques.

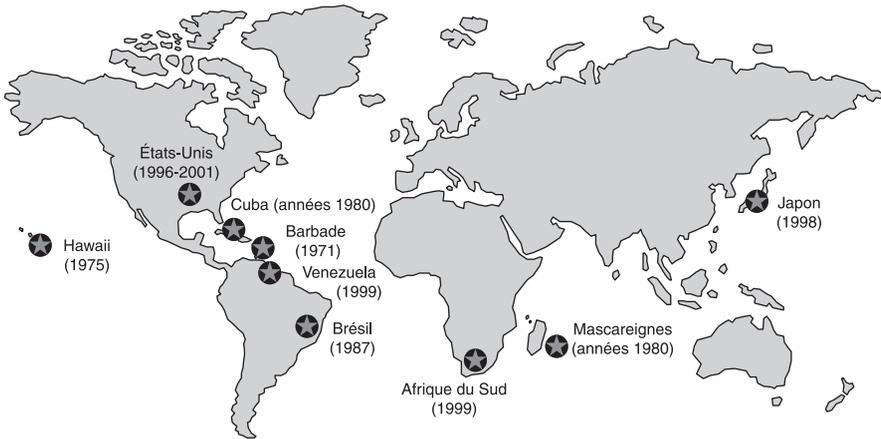


Figure 21.1. Émergence du dépérissement bactérien de l'oignon à l'échelle mondiale, selon les rapports officiels. D'autres régions où la maladie n'est pas officiellement rapportée sont peut-être touchées.

► Méthodologie et résultats

Pouvoir pathogène et diversité génétique de *X. axonopodis* pv. *allii*

Le statut émergent du dépérissement bactérien des Alliacées a nécessité un positionnement taxonomique de son agent causal, identifié comme un représentant du genre *Xanthomonas* dans les années 1970 (Alvarez *et al.*, 1978), dans les classifications en espèces et en pathovars communément utilisées chez ce genre.

La spécificité des hôtes de cette bactérie au sein du genre *Allium* a conduit à la création d'un nouveau pathovar (pv. *allii*) pour dénommer les souches responsables du dépérissement bactérien (Kadota *et al.*, 2000 ; Roumagnac *et al.*, 2004a).

En utilisant une approche polyphasique combinant hybridations ADN/ADN par la méthode de la nucléase S1, analyse du polymorphisme de longueur de fragments amplifiés (AFLP) et méthodes phénotypiques, il a été démontré que l'ensemble des souches de cette bactérie étaient génétiquement proches du groupe 9.2 de l'espèce *X. axonopodis* défini par Rademaker (Rademaker *et al.*, 2005 ; Roumagnac *et al.*, 2004a). Contrairement à d'autres groupes génétiques de *X. axonopodis* (e.g. groupes 9.5 et 9.6), chez lesquels il existe une forte structuration phylogénétique des pathovars (Ah-You *et al.*, 2009), il semble d'une part que le groupe 9.2 ne suit pas ce type de structuration, et que d'autre part le degré de spécialisation d'hôte de ce groupe est moindre (Gent *et al.*, 2005).

Bien que toutes les souches responsables du dépérissement bactérien des Alliacées appartiennent à une même espèce, l'analyse par rep-PCR, RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) des gènes *hrp* (*hypersensitive reaction and pathogenicity*)

et ADN_r et par AFLP (*Amplified Fragment Length Polymorphism*) d'une collection mondiale de souches, a mis en évidence une diversité génétique du pathovar *allii* nettement plus large que celle retrouvée chez nombre d'autres pathovars de *Xanthomonas*. Les groupes de souches sont en général structurés en relation avec leur origine géographique, mais il existe des cas où des isolats géographiquement distants (États de Géorgie et du Colorado [États-Unis] et Venezuela) présentent une forte similarité génétique (Gent *et al.*, 2004 ; Picard *et al.*, 2008). De même, une analyse de la diversité génétique de *X. axonopodis* pv. *allii* à une échelle régionale dans l'archipel des Mascareignes a mis en évidence une très forte similarité génétique entre isolats de l'île Maurice et de l'île de la Réunion. Des représentants des deux groupes génétiques présents dans cette région ont été isolés aussi bien de foyers épidémiques que de lots de semences d'oignon destinés à une commercialisation régionale (Picard *et al.*, 2008).

Mise en évidence de *X. axonopodis* pv. *allii* dans les semences d'oignon

Les bactéries phytopathogènes sont souvent difficiles à isoler de niches écologiques comme les semences ou les sols, car elles s'y retrouvent généralement en faible concentration et sont habituellement associées à une microflore bactérienne très abondante. Il a fallu attendre les années 2000 pour que le *Xanthomonas* responsable du dépérissement bactérien soit isolé et identifié à partir de lots de semences commerciales, grâce à la mise au point du milieu nutritif semi-sélectif NCTM1 (Roumagnac *et al.*, 2000). Ce milieu, dont la sélectivité est basée sur la combinaison de quatre antibiotiques, autorise la croissance de toutes les souches de *X. axonopodis* pv. *allii* que nous avons testées et inhibe la croissance de plus de 90 % de la flore bactérienne associée aux semences. Les colonies bactériennes suspectes ont été identifiées à l'aide de tests phénotypiques et par vérification du postulat de Koch sur oignon. Le milieu NCTM1 a permis l'isolement à partir de macérats de 5×10^2 à 2×10^6 cellules de *Xanthomonas* par gramme de semences, malgré la présence d'une microflore bactérienne riche mise en évidence en parallèle sur milieu non sélectif (approximativement 10^6 bactéries par gramme de semences). L'utilisation de ce milieu semi-sélectif a révélé que le taux de contamination de semences, en provenance d'un champ de porte-graines fortement contaminé, était faible — quatre graines contaminées pour 10 000 — et que la bactérie pouvait survivre pendant au moins sept ans dans des lots de semences contaminées conservés à 4 °C.

Pour un suivi fiable et sensible des bactéries dans les semences, un test de détection moléculaire par Multiplex Nested-PCR (deux amplifications PCR successives basées sur l'amplification de deux marqueurs) a été développé (Robène-Soustrade, données non publiées). L'ensemble des souches de la collection mondiale répond positivement au test, avec amplification, selon les souches, de l'un ou l'autre des marqueurs (amplicons de 401 pb ou 447 pb) ou bien des deux. L'un des marqueurs présente une forte similarité avec le gène *PilW* qui code pour une protéine potentiellement impliquée dans l'assemblage de pili bactériens de *X. axonopodis* pv. *vesicatoria*. L'autre marqueur présente une forte similarité avec le gène d'avirulence *avrRxv* de *X. axonopodis* pv. *vesicatoria* qui code pour une protéine impliquée

dans le déclenchement des réactions de défense sur hôte résistant. Cet outil PCR est très spécifique, puisque qu'aucune autre espèce bactérienne testée, ainsi qu'aucune souche saprophyte isolée de semences d'oignon, ne répond positivement au test. Quelques souches bactériennes du groupe 9.2 de l'espèce *X. axonopodis* possèdent l'un des deux marqueurs ou bien les deux, et en particulier *X. axonopodis* pv. *vesicatoria*, qui est pathogène de la tomate et du poivron. Une signature basée sur un polymorphisme de restriction permet néanmoins de distinguer, si nécessaire, les pathovars *allii* et *vesicatoria*. La Nested-PCR développée est aussi un outil sensible qui permet la détection des bactéries dans les semences après une rapide extraction alcaline, à des taux aussi faibles que 5×10^2 bactéries par gramme de semences. Des essais réalisés sur divers lots de semences naturellement infectées ont montré que l'outil PCR est capable de détecter la bactérie de manière fiable et répétitive jusqu'à des niveaux de contamination de 1/30 000, c'est-à-dire au-dessous du taux expérimentalement associé à un développement d'épidémies au champ (Roumagnac *et al.*, 2004b) et du taux de tolérance standard de 1/10 000 couramment utilisé dans les programmes de certification. Cela en fait un outil de détection performant, qui pourrait s'intégrer à un schéma de certification des semences pour améliorer la surveillance sanitaire aux différentes étapes de production, ainsi que dans les échanges internationaux.

Les populations séminicoles, source d'inoculum

Des semences faiblement contaminées génèrent des épidémies dans des parcelles d'oignon de premier cycle

L'objectif de cette étude épidémiologique quantitative était de démontrer au champ la transmission de *X. axonopodis* pv. *allii* de la graine à la plante à partir d'un lot de semences faiblement contaminé, et d'analyser le développement temporel et spatial du dépérissement bactérien initié par un *inoculum* primaire séminicole (*i.e.* présent au sein des semences).

Durant trois années consécutives (1999 à 2001), cinq parcelles expérimentales de 100 m² chacune, irriguées par aspersion et protégées par des brise-vent, ont été semées avec 6 500 graines d'oignon naturellement contaminées par *X. axonopodis* pv. *allii* (taux de contamination : 0,04 %). Les essais ont été conduits pendant la période d'hiver austral, assez peu propice aux migrations d'*inoculum* à grande distance. Les plants malades ont été régulièrement cartographiés après identification visuelle des symptômes et confirmation de la présence de l'agent pathogène par prélèvements non destructifs des symptômes, si nécessaire. L'identification de la bactérie a été réalisée par étalement sur le milieu semi-sélectif NCTM1 et par examen du type morphologique des colonies accompagné de tests d'identification en cas de doute. Le développement temporel a été analysé par régression non linéaire. L'agrégation de la maladie dans les parcelles a été testée en comparant un ajustement binomial (structuration aléatoire) et un ajustement bétabinomial (structuration agrégée). Le développement spatio-temporel de la maladie (chapitres 14 et 19) a également été examiné par autocorrélations et modélisation géostatistique (Roumagnac *et al.*, 2004b).

Sur la base du nombre de graines semées et du taux estimé de contamination des semences, le calcul de probabilités cumulées de Poisson a indiqué que la probabilité que l'*inoculum* séminicole induise au maximum cinq foyers de maladie était égale à 0,95. Les données ont montré un nombre de foyers primaires dans les parcelles expérimentales compris entre un et cinq, ce qui suggère que l'*inoculum* associé aux phases précoces des microépidémies analysées avait une origine séminicole. Cent cinquante jours après semis, l'incidence de la maladie variait de 2 à 16 % selon les parcelles expérimentales. Le modèle de régression non linéaire le plus approprié (fonction de lien log-log complémentaire) au développement de la maladie indique que 90 à 120 jours étaient nécessaires pour observer 50 % de l'incidence maximale. Quelle que soit l'analyse effectuée — géostatistique (analyse de semi-variance ou co-variance à l'aide d'un modèle sphérique), autocorrélations, ajustement bétabinomial —, le développement de la maladie s'est manifesté de manière agrégée avec une progression radiale de l'agent pathogène dans l'espace (distance de dépendance spatiale maximale : 2,20 m). Des foyers secondaires distants de 1 à 7 m des foyers primaires ont été observés assez tardivement (≥ 90 jours après semis). L'*inoculum* associé à ces foyers secondaires est probablement le fruit de migrations causées par des événements climatiques combinant pluies et rafales de vent avec des vitesses allant jusqu'à $15 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ (fig. 21.2).

Des plants d'oignon malades ou asymptomatiques produisent des semences contaminées

Une seconde étude épidémiologique quantitative et qualitative a cherché à montrer que des champs d'oignon malades peuvent produire des semences porteuses de *X. axonopodis* pv. *allii*.

Au cours de deux saisons consécutives, quatre parcelles d'oignons de second cycle (production de semences) ont été manuellement inoculées (taux : 0,25 %) avec une souche de *X. axonopodis* pv. *allii* identifiable par AFLP. Les parcelles contenaient chacune 7 200 plants et étaient irriguées par aspersion. Les méthodes de cartographie des plants malades, de prélèvement et d'identification des *Xanthomonas*, ainsi que les analyses statistiques temporelles et spatiales de progression de maladie, sont identiques à celles décrites dans le paragraphe précédent.

Les graines produites par les plants d'oignon ont été récoltées dans la totalité des parcelles comme suit : les infrutescences localisées dans des quadrats de 15 m^2 ont été récoltées sous la forme d'un lot (quadrat sans plante malade) ou de deux lots (séparation des plants sains et malades). Les semences ont été mises à macérer, puis leur taux de contamination a été mesuré sur milieu semi-sélectif par Nested-PCR.

Afin de vérifier le lien entre *inoculum* primaire et infection des semences, les empreintes génétiques (génotypage AFLP) des souches issues des graines produites ont été comparées à celles des souches issues de prélèvements systématiques à partir de symptômes sur feuilles et hampes florales dans les parcelles expérimentales (Humeau *et al.*, 2006).

Cent quarante jours après inoculation, 4 à 61 % des plants d'oignons semenciers (feuilles et hampes florales) étaient porteurs de symptômes liés à *X. axonopodis* pv. *allii*. Des variations significatives des températures ont été observées entre les

deux saisons et corrélées aux différences d'incidence. Les caractéristiques de la progression temporelle et spatiale de la maladie ont été similaires à celles décrites pour les parcelles de premier cycle. Cependant, la distance de dépendance spatiale entre plants malades a atteint 8 m, voire 15 m pour des zones où la coalescence de foyers était suspectée (fig. 21.3). Le génotypage par AFLP a révélé que la grande majorité de l'*inoculum* impliqué dans ces microépidémies avait pour origine les plants inoculés, mais aussi que l'*inoculum* associé à quelques foyers satellites résultait probablement de migrations.

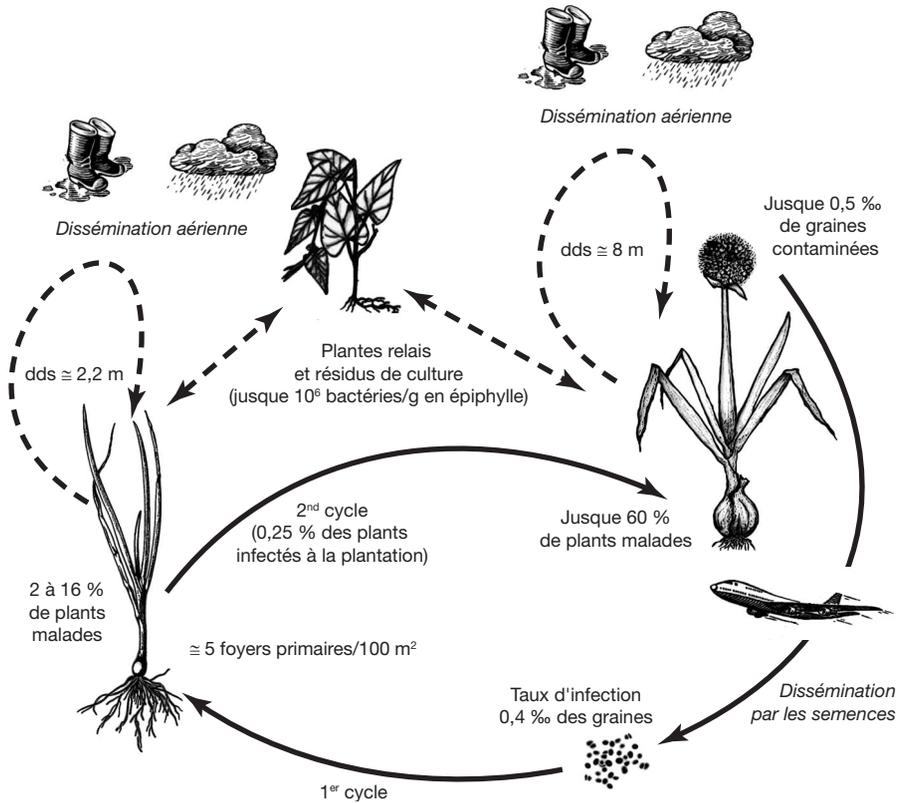


Figure 21.2. Cycle de *Xanthomonas axonopodis* pv. *allii*. Les flèches pleines figurent la transmission directe, les flèches en pointillés figurent la transmission aérienne (impliquant pluie et vent ou des mouvements de matériel en présence d'eau). Les indications quantitatives de taux de contamination, incidences et distances de dépendance spatiale (dds) sont basées sur nos expérimentations effectuées à la Réunion dans les conditions climatiques de 1999-2001 (1^{er} cycle) et de 2003-2004 (2nd cycle). Les plants relais peuvent être des mauvaises herbes, d'autres cultures ou des repousses d'oignon.

X. axonopodis pv. *allii* n'a pas été détecté à partir de lots de graines produites dans les parcelles peu contaminées. C'est le cas pour les champs cultivés en 2003, où l'incidence de la maladie était inférieure ou égale à 6 %. Les analyses sur milieu semi-sélectif et par PCR se sont révélées négatives (seuil de détection 0,01 ‰). En revanche, en 2004, année où l'incidence de la maladie au champ a atteint 61 %, les

graines produites étaient contaminées à des taux variant de 0,02 à 0,51 ‰ selon les quadrats. Les taux de contamination des semences originaires de plantes malades ou asymptomatiques n'étaient pas significativement différents. Il semble donc que la contamination des semences à des taux décrits comme permettant un développement épidémique soit liée à des incidences de maladie au champ assez élevées (Roumagnac *et al.*, 2004b).

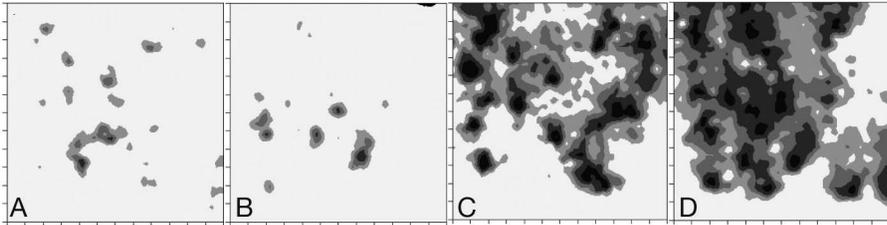


Figure 21.3. Cartes de krigeage de quatre parcelles d'oignon de second cycle de 30×30 m repiquées avec des plants dont 0,25 % étaient infectés, les zones les plus foncées indiquant les quadrats où la durée d'infection a été la plus longue (c'est-à-dire où la maladie est apparue le plus tôt). Les cartes A et B correspondent à deux parcelles en 2003, année où les conditions climatiques étaient peu favorables au développement de la maladie. Les cartes C et D correspondent à deux parcelles en 2004, année où les conditions climatiques ont été favorables au développement de la maladie (Humeau *et al.*, 2006).

►► Discussion

L'augmentation apparente de l'incidence du dépérissement bactérien des Alliées dans les années 1985-2005 est liée à un élargissement de sa zone géographique, et non à une amélioration des méthodes de diagnostic. Cette maladie est donc considérée comme émergente. Les travaux que nous avons développés concernant le dépérissement bactérien des Alliées illustrent les réponses scientifiques et de développement qui peuvent être données dans un contexte d'émergence mondiale d'une phyto bactériose dont l'agent pathogène responsable est méconnu.

La caractérisation taxonomique permet de mettre un nom sur l'agent étiologique, la connaissance de sa diversité génétique permettant d'envisager à la fois son histoire évolutive et la faisabilité d'un test de détection. Enfin, la connaissance fine de l'épidémiologie de la maladie ouvre la voie à la détection des sources d'*inoculum*, au suivi de leurs mouvements et à la préconisation de méthodes de lutte adaptées.

Nos recherches ont abouti à la caractérisation d'un nouveau pathovar du genre *Xanthomonas*, à la mise en évidence de la présence potentielle de la bactérie dans les semences d'oignons, au rôle d'*inoculum* primaire des semences contaminées, et à l'analyse des dynamiques spatio-temporelles des épidémies en conditions naturelles. Nos travaux suggèrent que la qualité sanitaire des semences a probablement joué un rôle clé (dont l'importance reste difficile à évaluer) dans la dynamique épidémiologique de la bactériose des Alliées lors de l'émergence mondiale de la maladie. La similarité génétique entre souches isolées de deux États aux États-Unis laisse

supposer que l'émergence dans ces régions pourrait être liée à la circulation de lots de semences contaminées, renforçant ainsi les hypothèses émises par les scientifiques hawaïens dans les années 1970. De même, nos travaux ont montré que la première épidémie réunionnaise était très probablement liée à l'importation de semences contaminées en provenance de l'île Maurice. Ces résultats et hypothèses mettent l'accent sur la nécessité d'une traçabilité des semences et sur leur contrôle sanitaire. Ceci est d'autant plus important que la production de semences se déroule de plus en plus à contre-saison, ce qui intensifie les échanges d'un hémisphère à l'autre, entraînant le risque non négligeable de dissémination d'agents pathogènes entre régions géographiquement distantes. Nos résultats ont eu pour corollaire la mise au point d'un test universel de dépistage de l'agent pathogène dans les lots de semences d'oignon.

Nos études ont montré que l'agent responsable du dépérissement bactérien des Alliées appartient à l'espèce *X. axonopodis*, et plus précisément au groupe 9.2 de cette espèce (Roumagnac *et al.*, 2004a). Le groupe bactérien 9.2 est particulier au sein du genre *Xanthomonas*, car il regroupe plusieurs autres pathovars impliqués dans des épidémies émergentes, mais sporadiques. Il est donc possible que les bactéries appartenant à ce groupe aient des potentialités génétiques favorisant leur adaptation à de nouveaux hôtes botaniques. Il a été montré chez ce groupe des échanges par conjugaison d'ADN chromosomique et plasmidique lié à un phénotype de résistance aux sels de cuivre (Basim *et al.*, 1999 ; Stall *et al.*, 1986). Ce groupe serait plus « généraliste », en opposition avec la majorité des *Xanthomonas* qui sont considérés comme des bactéries ayant une très grande spécialisation de leur pouvoir pathogène et ne pouvant pas passer d'un genre botanique à un autre. Le statut de « généraliste » du groupe 9.2 pourrait expliquer la forte diversité du gène ARNr-16S et du système de sécrétion de type III au sein de la collection internationale de *X. axonopodis* pv. *allii* par la convergence de plusieurs bactéries de ce groupe sur Alliées.

► Perspectives

Travailler sur le pathosystème Alliées/*X. axonopodis* pv. *allii*, et plus largement sur les maladies des plantes, cumule plusieurs avantages et intérêts par rapport aux études menées sur des maladies infectieuses des animaux. Il y a plusieurs avantages pratiques : l'étude des *Xanthomonas* ne demande pas la mise en place de normes de sécurité draconiennes et coûteuses, la production d'organismes hôtes est aisée et quantitative, la composition génétique de l'hôte peut être totalement connue et contrôlée (jusqu'à avoir des populations clonales), permettant ainsi la mise en place rapide de travaux axés sur l'interaction hôte/parasite et enfin, les végétaux hôtes sont sédentaires, ce qui facilite les études en conditions naturelles des sources d'*inoculum* et permet la réalisation de comparaisons multi-locales.

Travailler sur les maladies des plantes a aussi un intérêt cognitif. Les scientifiques s'accordent maintenant sur le fait que les couples plante/parasite et animal/parasite ont coévolué de façon différente ; les systèmes immunitaires des plantes et des animaux, mais aussi les voies de contournement de ces mécanismes de défense

utilisées par les agents pathogènes, diffèrent sur de nombreux points (Jones et Dangl, 2006). Le pathosystème Alliées/*X. axonopodis* pv. *allii* est un modèle offrant de nombreuses possibilités d'étude du déterminisme génétique et évolutif de *Xanthomonas* dits « généralistes », par comparaison à la majorité des *Xanthomonas* devenus spécialistes. Le séquençage complet de plusieurs représentants du groupe 9.2 et les nouvelles techniques de génomique comparative pourraient permettre d'identifier les gènes, ou parties de gènes, influencés par la pression exercée par l'hôte ou par le milieu permettant à ces bactéries de s'adapter à de nouvelles niches écologiques. Un autre avantage du pathosystème Alliées/*X. axonopodis* pv. *allii* réside dans le fait que la maladie n'est pas sporadique, mais annuellement récurrente dans plusieurs régions du monde, ce qui autorise la mise en place de suivis pluriannuels de la microévolution des populations bactériennes.

La capacité de suivre *in situ* ces microévolutions, couplée d'une part à la mise en place d'études de génomique comparative entre *X. axonopodis* pv. *allii* et des *Xanthomonas* « spécialistes » (six génomes sont déjà disponibles) et, d'autre part, à des travaux axés sur l'interaction entre la plante et l'agent pathogène, devrait donner la possibilité de mieux comprendre les mécanismes permettant à certaines bactéries des plantes de s'adapter à de nouvelles niches écologiques.

Étude intégrée du développement d'une maladie réémergente transmise par vecteur

Gaël THÉBAUD, Joël CHADŒUF, Gérard LABONNE

► Motivations et objectifs

Selon le moment où l'on se situe par rapport à la date d'émergence d'une maladie, les objectifs de recherche ne sont pas les mêmes (fig. 22.1). Avant l'émergence, il s'agit d'identifier, en particulier par l'analyse de la bibliographie préexistante, les conditions les plus favorables à l'apparition de la maladie et d'en déduire où et quand cette émergence risque d'avoir lieu, tout en produisant les connaissances nécessaires à la gestion des maladies dont l'émergence est la plus probable (chapitre 2). La finalité à court terme de ces recherches est, non seulement de réduire le risque d'une telle émergence, mais aussi de renforcer la surveillance des zones à risque (chapitres 32 et 33). En parallèle, le développement préventif de méthodes (biologiques, chapitre 10 ; statistiques, chapitres 14 et 15) et de réseaux destinés à l'épidémiosurveillance est nécessaire pour assurer une détection précoce de la maladie, premier facteur conditionnant la rapidité de la réaction (Morse, 1995 ; Woolhouse, 2002) (chapitre 6). À partir du moment où une maladie a (ré)émergé, les enjeux scientifiques les plus immédiats sont de l'ordre de l'aide à la décision : ils concernent l'identification, l'acquisition et le transfert des connaissances permettant de contenir la maladie rapidement, efficacement et, si possible, durablement.

Quand une maladie n'a pas été étudiée préalablement à son émergence (par exemple, parce qu'elle est due à un agent pathogène inconnu auparavant), la réactivité et la coordination des recherches doivent être optimales (Finlay *et al.*, 2004). Dans cette

optique, nous avons développé un cadre de travail basé sur l'utilisation coordonnée d'approches complémentaires permettant d'explorer le fonctionnement d'une épidémie et, en particulier, d'identifier l'échelle spatio-temporelle à laquelle ont lieu les événements de transmission. Les connaissances acquises doivent permettre de suggérer rapidement des méthodes de lutte contre la maladie et d'optimiser leur mise en œuvre en une stratégie cohérente. Cette démarche a été appliquée à l'étude de l'ESFY (*European Stone Fruit Yellows*), une maladie réémergente transmise par un insecte vecteur et dont l'épidémiologie est mal connue.

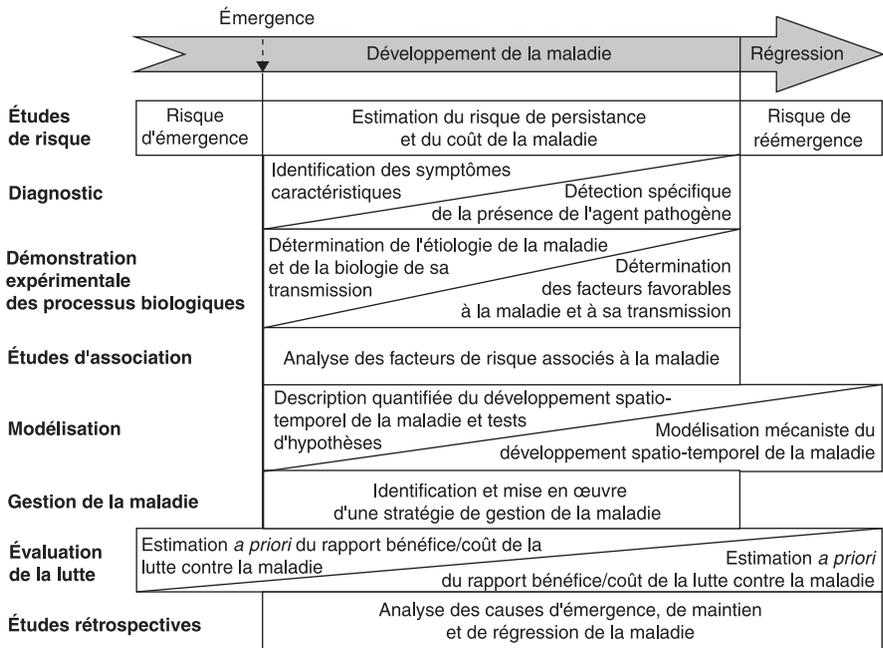


Figure 22.1. Un cadre pour étudier des maladies mal connues (émergentes ou non), visant à fournir le plus rapidement possible les connaissances scientifiques nécessaires à une gestion optimale de la maladie.

L'ESFY provoque un dépérissement incurable chez les *Prunus* et touche principalement les abricotiers (*P. armeniaca*) et les pruniers japonais (*P. salicina*) (Lorenz *et al.*, 1994). La France étant le 5^e producteur mondial d'abricots, cette maladie a un impact économique considérable, car environ 5 % des abricotiers sont touchés tous les ans (Desvignes, 1999). Le coût d'opportunité est également important, car l'ESFY est le premier facteur limitant l'extension de la culture du prunier japonais qui, sinon, serait économiquement intéressant. Enfin, la lutte contre la maladie entraîne des surcoûts pour les arboriculteurs, car elle repose sur des traitements contre le vecteur et sur une prospection des vergers suivie de l'arrachage des arbres présentant des symptômes. Ces méthodes de lutte reposant sur une base scientifique assez réduite, nos recherches visent à améliorer à la fois la compréhension des processus épidémiques et la gestion de la maladie, tout en montrant l'intérêt d'une approche intégrée des questions épidémiologiques (Thébaud, 2005).

► Méthodologie et résultats

La stratégie d'étude retenue a consisté à rechercher dans la bibliographie les connaissances acquises sur l'ESFY, puis à identifier les autres processus en jeu par le biais d'approches complémentaires (études de cas, enquêtes épidémiologiques, expérimentations en conditions contrôlées et tests d'hypothèses sur les motifs spatio-temporels générés par la maladie), avant d'intégrer les résultats obtenus dans un modèle de simulation.

Analyse bibliographique : faire l'état des lieux

L'agent pathogène associé à l'ESFY est un phytoplasme (Lorenz *et al.*, 1994 ; Morvan *et al.*, 1973) nommé « *Candidatus Phytoplasma prunorum* ». Depuis 1998, on sait que cet agent est spécifiquement transmis par *Cacopsylla pruni* (Carraro *et al.*, 1998), un insecte hémiptère dont le cycle hypothétique (Conci *et al.*, 1992) figure au centre de la figure 22.1. Après une latence initiale de plusieurs semaines, le vecteur peut inoculer plusieurs plantes successivement, ce qui est caractéristique d'une transmission sur le mode persistant (Carraro *et al.*, 2001). Le prunier (*P. domestica*), le myrobolan (*P. cerasifera*) et le prunellier (*P. spinosa*) sont présents (plantés, spontanés, spontanés) dans et autour des vergers, et sont de bons hôtes à la fois pour le phytoplasme et pour son vecteur (Carraro *et al.*, 2002).

Enquête épidémiologique : identifier les facteurs de risque

L'expérimentation en conditions de production sur différents facteurs de risque et processus de transmission est difficilement envisageable. En effet, l'étude expérimentale de ces variables à l'échelle des vergers requiert des moyens financiers ou techniques importants pour suivre directement la trajectoire de petits insectes ou assurer la plantation et l'entretien pluriannuel de nombreux vergers. Par conséquent, les situations variées rencontrées à l'échelle d'une petite région de production ont été mises à profit pour étudier les facteurs corrélés à la prévalence de l'ESFY dans les vergers (Thébaud *et al.*, 2006). L'analyse de cette enquête a permis de mettre en évidence le rôle majeur de la génétique de l'hôte (espèce et variété cultivées et, dans une moindre mesure, porte-greffe), ainsi que l'influence des pratiques culturales spécifiques à chaque arboriculteur. Les résidus du modèle statistique indiquent une dépendance entre vergers distants de moins de 100 m, et il est possible que cette agrégation assez nette de la maladie résulte des modalités de la vection de l'ESFY. En effet, l'hétérogénéité locale de la densité des vecteurs, l'existence de transmissions primaires multiples ou de transmissions secondaires entre vergers, sont les hypothèses les plus probables pour expliquer ce phénomène.

Expérimentation : caractériser la vection

Pour éclaircir les caractéristiques de la vection de *Ca. P. prunorum* par *C. pruni*, nous avons cherché à établir le cycle biologique du vecteur, et à quantifier sur le terrain et en laboratoire le potentiel infectieux de ses différents stades. Durant la période d'activité

du vecteur, nous avons mesuré l'évolution de la proportion d'insectes porteurs du phytoplasme au sein d'un massif de prunelliers isolé contenant des plantes infectées (Yvon *et al.*, 2004). Par ailleurs, les expériences menées en conditions contrôlées ont consisté à élever les différents stades du vecteur sur des plantes infectées, et à mesurer par PCR quantitative l'évolution de la quantité de phytoplasmes dans les insectes, tout en testant en parallèle leur capacité à transmettre l'ESFY à des plantes saines.

Ces travaux ont apporté un double éclairage sur l'épidémiologie de l'ESFY. D'une part, le cycle hypothétique de *C. pruni* a été vérifié expérimentalement : *C. pruni* est donc bien un insecte univoltin (une seule génération par an) passant le printemps sur des *Prunus* et le reste de l'année sur des conifères ; la quasi-simultanéité observée entre la brusque disparition du vecteur en plaine et sa brusque apparition dans les zones d'hivernage en moyenne montagne (et réciproquement) indique que, dans le Sud-Est de la France, *C. pruni* migre entre ces deux types de zones. D'autre part, concernant les modalités de la vection, la confrontation des observations en conditions naturelles — et des expérimentations en conditions contrôlées — a permis de relier la cinétique de multiplication du phytoplasme dans son vecteur à ses conséquences sur le terrain. En effet, « *Ca. P. prunorum* » s'est multiplié chez tous les stades du vecteur (fig. 22.2a), mais rares sont les insectes qui, en une durée compatible avec leur présence sur les *Prunus* en conditions naturelles, ont accumulé le phytoplasme à un niveau équivalent à celui atteint chez les adultes matures infectieux (jusqu'à 20 millions par insecte). Par ailleurs, les vecteurs matures et immatures élevés sur des plantes malades ont été très peu efficaces pour transmettre le phytoplasme à des plantes saines la même année (fig. 22.2b), alors que les adultes infectés expérimentalement, puis maintenus en captivité sur conifères pendant plus de huit mois, sont très infectés et très infectieux en fin d'hiver l'année suivante (fig. 22.2c). Ainsi, seuls les vecteurs matures ayant acquis le phytoplasme dans leur jeunesse transmettent efficacement le phytoplasme responsable de l'ESFY lorsqu'ils reviennent sur des *Prunus* après la fin de leur hivernage sur conifères.

Statistiques spatio-temporelles : tester l'indépendance entre arbres malades

Pour approfondir expérimentalement l'étude de la dispersion de l'ESFY, il aurait fallu suivre directement les déplacements du vecteur dans des vergers d'abricotiers, ce qui n'était pas techniquement possible (*C. pruni* est très peu abondant sur abricotier et mesure moins de 3 mm). Cependant, comme les modalités de la vection conditionnent très fortement les motifs spatio-temporels formés par les arbres malades, nous avons choisi d'étudier indirectement les déplacements des vecteurs infectieux *via* la marque qu'ils peuvent laisser sur les arbres sur lesquels ils se sont nourris : l'ESFY. Les caractéristiques des motifs attendus pouvant se traduire en hypothèses d'indépendance (en particulier, entre groupes d'arbres malades), nous avons développé des tests statistiques destinés à identifier les hypothèses biologiques les plus cohérentes avec les motifs observés (Thébaud *et al.*, 2004 et 2005).

L'utilisation de ces tests pour étudier la répartition spatio-temporelle des arbres malades dans huit vergers (comportant entre 50 et 720 arbres) indique que la maladie ne touche pas préférentiellement les arbres situés le long des bords des

vergers ; de plus, les nouveaux arbres malades à une date donnée sont agrégés entre eux, mais ils sont spatialement indépendants des arbres malades aux dates précédentes et suivantes. Selon le scénario explicatif le plus probable, ces motifs seraient dus à des vecteurs arrivant au hasard dans le verger (en particulier, ni à proximité des bords, ni à proximité des arbres malades) ; ces vecteurs, déjà infectieux avant leur arrivée, effectueraient plusieurs vols courts occasionnant des transmissions successives, mais pas de transmissions secondaires (c'est-à-dire pas de séquence acquisition-transmission dans le verger). Les tests statistiques réalisés montrent donc que les motifs spatio-temporels observés en verger sont cohérents avec les données expérimentales acquises sur les modalités de la vection. Par ailleurs, ces tests apportent sur les comportements de déplacement du vecteur des informations qui sont inaccessibles expérimentalement.

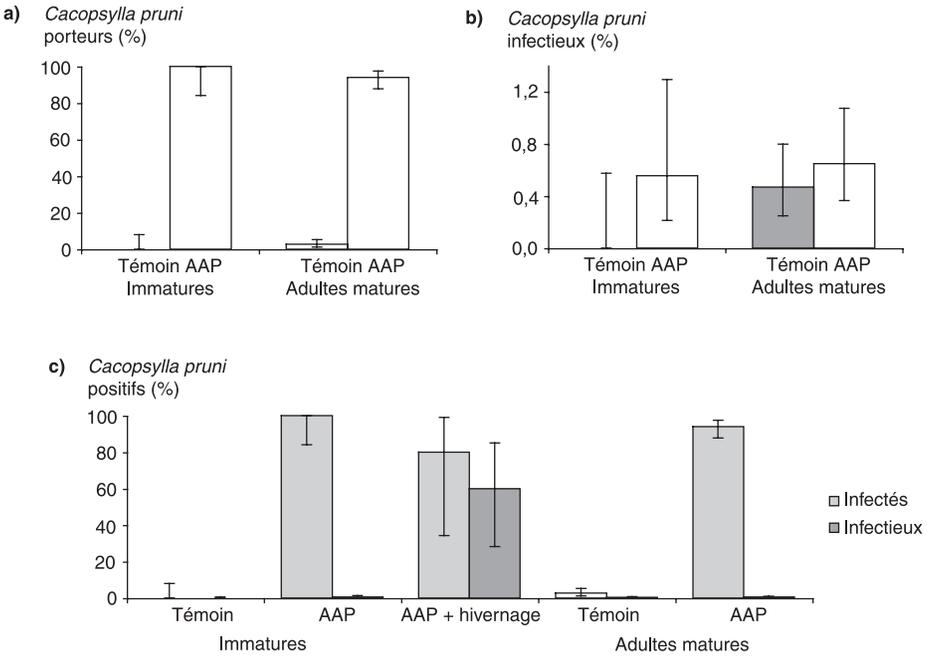


Figure 22.2. Pourcentage de vecteurs (immatures ou matures) positifs pour l'ESFY (porteurs ou infectieux), avant acquisition (témoins) ou après (AAP = *Acquisition Access Period*). Les barres représentent les intervalles de confiance à 95 %.

Modélisation : intégrer les résultats

L'utilisation de différentes approches permet de lever les inconnues du système en privilégiant à chaque fois l'approche la plus rapide et la plus pertinente. Les résultats ainsi obtenus ont permis de se faire une idée sur le cycle épidémique de l'ESFY et sur le cycle biologique de son vecteur *C. pruni* (fig. 22.3), ainsi que sur le développement attendu de l'ESFY dans un verger d'abricotiers, suggérant que la lutte contre l'ESFY en verger d'abricotiers pourrait être améliorée en se focalisant sur les vecteurs matures revenant sur les *Prunus* après hivernage.

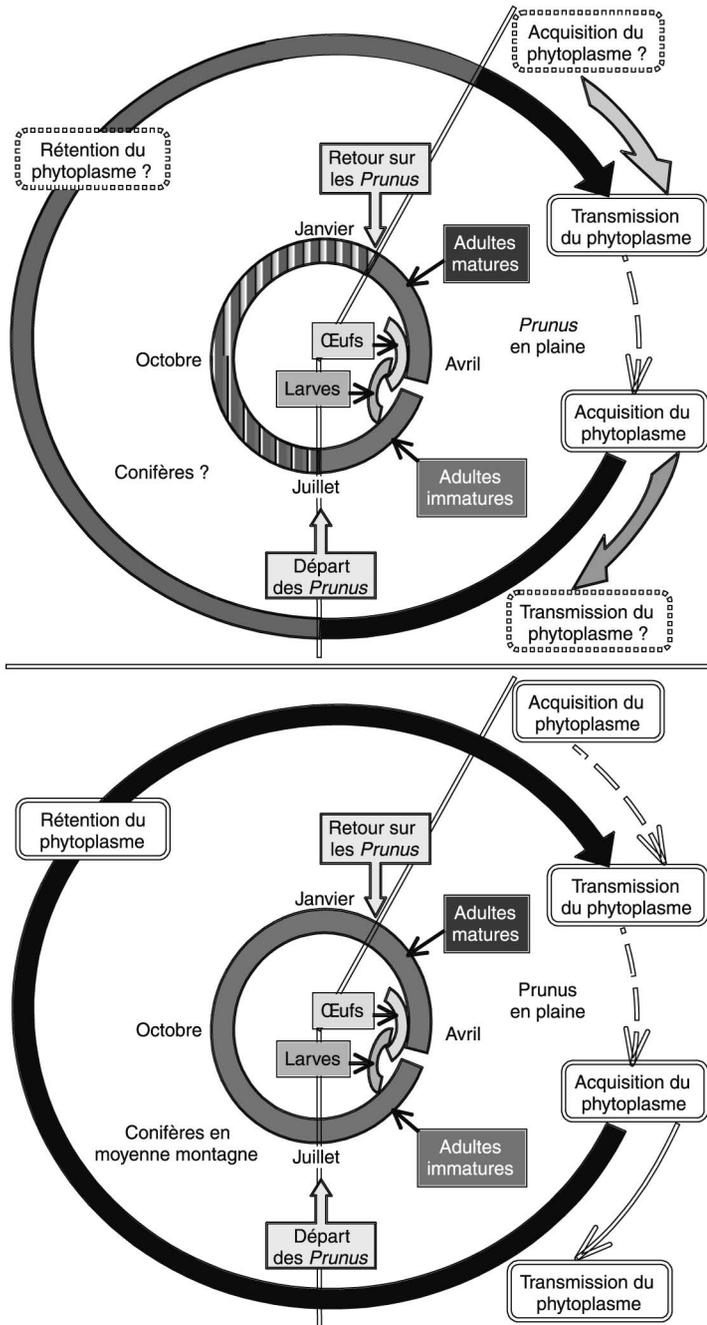


Figure 22.3. Comparaison entre les connaissances initiales (en haut) sur les cycles de *C. pruni* (cercle intérieur) et de la vection de l'ESFY (cercle extérieur) et les connaissances acquises lors de notre étude (en bas).

Hachures et pointillés indiquent les incertitudes ; la largeur des flèches indique l'importance relative des différentes modalités de transmission.

La conversion de ce modèle mental implicite en un modèle de simulation spatio-temporel permet de synthétiser les informations acquises, d'évaluer l'adéquation entre modèle et données, d'évaluer la sensibilité du modèle aux différents paramètres, d'estimer les paramètres influents qui restent inconnus ou d'évaluer *in silico* l'effet de différents scénarios épidémiques (processus de transmission ou méthodes de lutte contre la maladie).

► Discussion

Les connaissances relativement limitées initialement disponibles sur les processus de dispersion de l'ESFY, donnent à la démarche suivie et à la plupart des méthodes d'analyse un caractère exploratoire, mais également suffisamment générique pour qu'elles puissent être transposées à l'étude d'autres maladies émergentes ou réémergentes, ou simplement mal connues. Les tests d'hypothèses développés en sont un bon exemple. En effet, lors de l'émergence d'une maladie, la localisation spatio-temporelle des individus malades est souvent le premier indice (chapitres 13 et 19) — et parfois le seul — susceptible de nous guider vers les processus biologiques responsables de l'épidémie. Généralement, le statut réglementaire des agents pathogènes émergents (chapitre 32) proscrit les expérimentations en champ et restreint considérablement les possibilités d'expérimentations en milieu confiné (serres, laboratoires). L'identification des échelles de temps et d'espace caractéristiques de la transmission de la maladie, qui est fondamentale pour comprendre la dynamique épidémique et choisir une stratégie de lutte adaptée, ne peut alors reposer que sur l'analyse des observations réalisées en conditions non contrôlées. On rencontre à cette occasion les défauts habituels des approches indirectes et exploratoires : on peut quantifier certaines caractéristiques de l'épidémie et restreindre le domaine des possibles, mais le rôle des processus biologiques sous-jacents ne peut pas être démontré. Cette approche inductive contribue toutefois à l'exploration du système et à l'identification des scénarios explicatifs les plus vraisemblables, en particulier dans le cas des maladies dont le mode de transmission n'est pas connu. Par la suite, une partie des hypothèses explicatives émises initialement peut être testée expérimentalement.

Les résultats obtenus sur l'épidémiologie de l'ESFY montrent l'intérêt d'étudier un système épidémique en interconnectant des approches et des disciplines complémentaires qui permettent d'explorer plusieurs échelles (temporelles, spatiales, niveaux d'organisation). En effet, non seulement la cohérence des résultats issus des différentes approches donne de la robustesse aux interprétations proposées, mais en outre le fonctionnement du pathosystème peut être appréhendé plus globalement grâce à l'intégration de ces approches. Cette intégration peut être transversale (par l'éclairage croisé de différentes disciplines), horizontale (par la nécessaire prise en compte des interactions ayant lieu au sein du pathosystème étudié) et verticale (en s'intéressant à la dispersion du pathogène, mais aussi aux mécanismes biologiques sous-jacents et à la fonction des différents protagonistes du système).

►► Perspectives

La réactivité des recherches sur une maladie émergente peut être décisive et cette réactivité est très fortement conditionnée par le degré d'anticipation (chapitres 35 et 37). On peut essayer d'étudier les émergences futures en identifiant dans d'autres zones géographiques les maladies ayant une forte probabilité d'être introduites localement, puis de se développer. Cependant, ce n'est que l'un des aspects de la question car, par définition, cette forme d'anticipation ne concerne pas les émergences imprévues. Dans ce cas, c'est une forme d'anticipation plus générale qui devrait permettre d'optimiser la réaction. Disposer d'un cadre de travail éprouvé permettant d'identifier rapidement les points-clés de l'épidémiologie d'une maladie est important, mais il est également fondamental d'anticiper sur les autres aspects susceptibles d'être des facteurs limitants. Il est donc nécessaire non seulement de disposer *a priori* des méthodes d'analyse qui seront nécessaires après l'émergence, mais aussi des ressources matérielles et humaines permettant de réagir rapidement à une émergence majeure.

Oiseaux sauvages et émergence : le virus West Nile en zone méditerranéenne

Elsa JOURDAIN, Michel GAUTHIER-CLERC, Hervé G. ZELLER,
Philippe SABATIER¹

► Motivations et objectifs

Les oiseaux partagent avec l'homme la particularité de pouvoir se déplacer rapidement sur de grandes distances. Chaque année, en période de migration, des milliards d'oiseaux transitent d'un continent à l'autre pour rejoindre, selon la saison, leur site d'hivernage ou de nidification. Au cours de ces déplacements, les oiseaux migrateurs véhiculent avec eux tout un panel de parasites, bactéries et virus, dont certains sont pathogènes pour l'homme ou les animaux domestiques (Hubálek, 2004). Ce mécanisme de dispersion est bien décrit pour certains agents infectieux transmis par des tiques vectrices (bactéries des genres *Borrelia* et *Ehrlichia* ; virus de l'encéphalite à tiques) ou excrétés dans les fientes (bactéries des genres *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* ; virus influenza A), et est probablement à l'origine de la très large répartition de nombreux agents pathogènes. Sur une échelle de temps plus courte, ce transport par les oiseaux peut entraîner l'introduction ponctuelle

1. Les auteurs remercient les personnes qui ont participé au travail de terrain (en particulier Yves Kayser et Océane Grège), à la réalisation des analyses de laboratoire (notamment Séverine Murri et Stéphanie Reynard), à l'étude phylogénétique des isolats (Isabelle Schuffenecker et Jehanara Korimbocus), ainsi qu'à l'exploitation des données ornithologiques (Yann Toussaint).

Ces recherches ont été financées par l'Institut national de la recherche agronomique (Inra), le Centre national d'études spatiales (Cnes), la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et le projet Accies (Analyse du changement climatique et impacts sur l'environnement et la santé).

d'agents pathogènes dans des zones jusqu'alors indemnes et conduire à l'émergence de maladies nouvelles pour les populations locales (humaines ou animales).

Dans ce chapitre, nous prenons l'exemple du virus West Nile (WN) ou virus du Nil occidental, ainsi nommé car il a pour la première fois été isolé dans le district West Nile, en Ouganda, en 1937. Le virus WN est un virus enveloppé, à ARN monobrin, qui appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Flavivirus*, dans lequel on trouve également les virus de la dengue et de la fièvre jaune. Comme ces derniers, le virus WN est un arbovirus, c'est-à-dire un virus transmis par des arthropodes vecteurs. Son cycle naturel de transmission (fig. 23.1) fait intervenir des oiseaux sauvages (hôtes amplificateurs) et des moustiques ornithophiles (vecteurs). Toutefois, le virus peut aussi être transmis à des mammifères par des moustiques vecteurs s'étant préalablement infectés sur des oiseaux viremiques (c'est-à-dire possédant une grande quantité de virus dans leur sang). Parmi les mammifères, l'homme et le cheval sont des espèces sensibles qui peuvent développer des symptômes allant de la simple fièvre à des troubles méningo-encéphaliques graves. Le plus souvent, cependant, l'infection est asymptomatique.

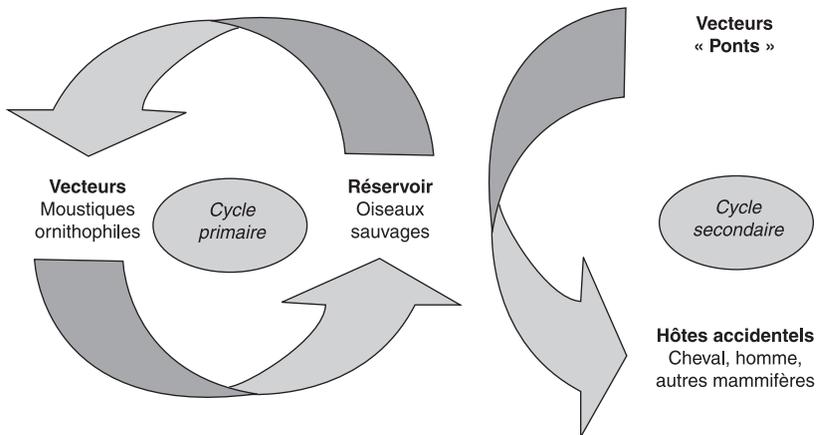


Figure 23.1. Cycle de transmission du virus West Nile.

Jusqu'à la fin des années 1990, la présence du virus WN n'avait été rapportée que dans l'Ancien monde, essentiellement en Afrique, au Moyen-Orient et en Europe. En 1999, le virus est soudainement apparu dans la région de New York, provoquant des centaines de cas cliniques humains et équin, ainsi qu'une forte mortalité chez les oiseaux de zoo et les oiseaux sauvages, en particulier de la famille des Corvidés. Les modalités exactes de l'introduction du virus aux États-Unis n'ont pas été identifiées, mais il est très peu probable que les oiseaux migrateurs soient responsables (Rappole et Hubálek, 2003). En revanche, l'introduction de moustiques ou l'importation d'oiseaux en provenance d'une zone infectée sont des scénarios très plausibles. Par la suite, le virus WN s'est propagé rapidement sur le continent américain. Sa présence a été rapportée en 2001 au Canada, en 2002 sur la côte ouest des États-Unis, au Mexique et dans les Antilles, et en 2006 en Amérique du Sud. Les oiseaux sauvages ont probablement joué un rôle important dans cette dispersion (Rappole et Hubálek, 2003).

En Europe et dans le Bassin méditerranéen, la situation épidémiologique est différente, car la présence du virus est connue depuis les années 1950-1960. Toutefois, la maladie est considérée comme réémergente, car le nombre d'épidémies et d'épizooties recensées est en augmentation depuis 1994 (Hubálek et Halouzka, 1999). En France, par exemple, le virus WN a provoqué une épizootie équine à la fin de l'été 2000, en Camargue, après plus de trente années d'absence apparente : au total, 76 cas cliniques équins ont été confirmés, parmi lesquels un tiers ont succombé à l'infection ou ont été euthanasiés (Murgue *et al.*, 2001). Le virus s'est ensuite manifesté dans le Var en 2003, à nouveau en Camargue en 2004, puis dans les Pyrénées-Orientales en 2006.

Dès l'année 2001, un réseau national de surveillance, renforcé dans les départements méditerranéens, a été mis en place. Ce réseau est basé sur la détection des cas cliniques par les médecins et les vétérinaires praticiens, un suivi sérologique mensuel d'oiseaux captifs sentinelles (poules domestiques et canards colverts servant d'appellants pour la chasse), et la recherche d'ARN viral dans le cerveau d'oiseaux sauvages retrouvés morts (pour plus d'informations, se référer à Hars *et al.*, 2004 et à Perra *et al.*, 2002). En parallèle de cette surveillance, des recherches ont été entreprises pour essayer de mieux comprendre le rôle respectif des différentes espèces d'oiseaux sauvages dans la circulation du virus WN. L'objectif majeur était d'identifier des espèces impliquées dans son introduction, son amplification et sa dispersion, en prenant la Camargue pour site d'étude.

► Méthodologie et résultats

La Camargue étant un carrefour clef pour les oiseaux migrateurs, elle fait l'objet d'un suivi minutieux par les ornithologues depuis de longues années. Un grand nombre d'informations *ad hoc* sont donc disponibles, qui permettent d'estimer des indices d'abondance (nombre d'individus) et de diversité (nombre d'espèces) des oiseaux en fonction du temps et du type d'habitat. Nous avons utilisé ces informations pour lister les espèces les plus probablement impliquées : d'une part, dans l'introduction du virus WN depuis les zones où il circule de façon endémique ou épidémique, telles que l'Afrique ou l'Europe de l'Est ; d'autre part, dans l'amplification du virus au sein des zones humides de Camargue ou des zones périphériques plus sèches, telles que les Costières du Gard où les cas équins ont éclaté en 2000 ; enfin, dans la dispersion du virus depuis les zones humides de Camargue vers les zones périphériques plus sèches. Pour effectuer cette classification, nous avons tenu compte des zones de provenance, des périodes de présence et des habitats de chacune des 289 espèces observées chaque année en Camargue (pour plus de détails, se référer à Jourdain *et al.*, 2007). Les résultats obtenus indiquent qu'environ 40 % des espèces régulièrement observées en Camargue sont susceptibles d'introduire le virus depuis l'Afrique ou l'Europe de l'Est, 30 % de l'amplifier en zone humide ou en zone sèche, et 6 % de le disperser des zones humides vers les zones sèches (tabl. 23.1).

Afin d'évaluer réellement l'exposition au virus WN des oiseaux de ces trois groupes, des investigations de terrain étaient nécessaires. Le virus n'étant habituellement détectable dans le sang que pendant quelques jours (Komar *et al.*, 2003), nous avons

fait le choix d'utiliser la prévalence sérologique comme indicateur épidémiologique. En effet, les anticorps spécifiques du virus WN restent quant à eux détectables dans le sang pendant longtemps, parfois même plus d'un an après exposition des oiseaux au virus (Gibbs *et al.*, 2005). Pour étudier spécifiquement les oiseaux migrateurs qui hivernent en Afrique, nous avons réalisé des captures au filet japonais durant les mois d'avril et mai 2004. Le site de capture était placé juste en arrière de l'une des principales plages de Camargue (la plage de Piémanson), afin de capturer préférentiellement les migrateurs venant d'arriver, après traversée de la mer Méditerranée. Au total, 432 oiseaux de 32 espèces différentes ont fait l'objet d'un prélèvement de sang. Ensuite, pendant l'été 2004, nous nous sommes intéressés aux oiseaux potentiellement impliqués dans l'amplification et la dispersion du virus, en choisissant pour cibles trois espèces qui nichent souvent à proximité directe des écuries : le moineau domestique (*Passer domesticus*, $n = 144$), le moineau friquet (*P. montanus*, $n = 52$) et la pie bavarde (*Pica pica*, $n = 32$). Nous avons également effectué des prélèvements sur des poussins de héron garde-bœufs (*Bubulcus ibis*, $n = 201$), car les adultes de cette espèce effectuent quotidiennement des déplacements entre les zones humides (où ils nichent) et les zones sèches (où ils se nourrissent souvent à proximité du bétail et des chevaux).

Tableau 23.1. Nombre d'espèces d'oiseaux potentiellement impliquées dans les différentes étapes de circulation du virus West Nile (WN) en Camargue.

	Passereaux	Oiseaux d'eau	Autres	Total
Introduction du virus WN	45	61	16	122
Depuis l'Afrique	41	57	13	111
Depuis l'Europe de l'Est	34	42	11	87
Amplification du virus WN	44	28	15	87
Dans les zones humides	19	28	4	51
Dans les zones sèches	36	4	13	53
Dispersion locale	12	5	1	18

Les plasmas correspondants ont été testés soit par neutralisation virale en micro-plaque soit, pour les moineaux et les pies, par Elisa indirect avec confirmation par micro-neutralisation des échantillons positifs. Parmi les oiseaux prélevés au printemps 2004, 19 individus présentaient un titre supérieur ou égal à 40 en neutralisation. Ils appartenaient tous à des espèces qui hivernent systématiquement en Afrique subsaharienne (pouillot fitis, *Phylloscopus trochilus* ; rouge-queue à front blanc, *Phoenicurus phoenicurus* ; rossignol philomèle, *Luscinia megarhynchos* ; gobe-mouche noir, *Ficedula hypoleuca* ; fauvette des jardins, *Sylvia communis* ; pie-grièche à tête rousse, *Lanius senator* huppe fasciée, *Upupa epops*), sauf la fauvette à tête noire (*S. atricapilla*) qui hiverne aussi parfois sur le pourtour méditerranéen. Environ 2 % de ces migrateurs transsahariens étaient porteurs de tiques dures. Nous avons également trouvé des anticorps chez certains oiseaux potentiellement impliqués dans l'amplification du virus WN en Camargue (trois poussins de hérons garde-bœufs, un moineau domestique et quatre pies bavardes juvéniles). Ces résultats sont synthétisés dans le tableau 23.2.

Tableau 23.2. Résultat des investigations sérologiques menées sur les oiseaux sauvages de Camargue.

Période	Espèce*	Migrateur transsaharien	Sédentaire	Effectif testé	Titre ≥ 40	
Printemps 2004	<i>Phylloscopus trochilus</i>	X		96	6	
	<i>Sylvia atricapilla</i>			85	3	
	<i>Phoenicurus phoenicurus</i>	X		50	2	
	<i>Erithacus rubecula</i>			38		
	<i>Luscinia megarhynchos</i>	X		27	2	
	<i>Ficedula hypoleuca</i>	X		27	1	
	<i>Sylvia borin</i>	X		24		
	<i>Sylvia communis</i>	X		16	3	
	<i>Muscicapa striata</i>	X		11		
	<i>Phylloscopus collybita</i>			8		
	<i>Lanius senator</i>	X		7	1	
	<i>Phoenicurus ochruros</i>			6		
	<i>Sylvia cantillans</i>	X		5		
	<i>Hippolais polyglotta</i>	X		4		
	<i>Passer domesticus</i>			X	4	
	Autres passereaux ($n = 14$)	X	X		19	
<i>Upupa epops</i>	X			3	1	
Autres non passereaux ($n = 2$)	X	X		2		
Été 2004	<i>Bubulcus ibis</i> (poussins)			201	3	
Automne 2004	<i>Passer domesticus</i>		X	144	1	
	<i>Passer montanus</i>		X	52		
	<i>Pica pica</i>		X	32	4	
Année 2005	<i>Pica pica</i>		X	271	20	
2004/2005	Toutes espèces			1 132	47	

* Les espèces pour lesquelles seuls quelques individus ont été testés sont regroupées sous l'appellation « autres passereaux » ou « autres non passereaux ». Pour chaque espèce, il est précisé lorsqu'il s'agit d'un oiseau migrateur transsaharien ou d'un oiseau sédentaire.

Étant présents sur le terrain pour effectuer les investigations sérologiques, nous avons également collecté quelques oiseaux morts en vue de rechercher directement la présence du virus WN. Par chance, alors que le virus n'a pu être isolé à partir d'aucun des chevaux cliniquement atteints en 2004, deux oiseaux (un moineau domestique et une pie bavarde) ont permis d'obtenir deux isolats dont les séquences se sont avérées identiques (elles ont été publiées dans la banque de génome Genbank sous les références DQ786572 et DQ786573, respectivement). Par comparaison avec les génomes complets d'autres virus WN, nous avons montré que cette souche est phylogénétiquement très

proche (98,1 à 99,0 % d'homologie entre les séquences nucléotidiques) de plusieurs souches précédemment isolées sur des chevaux dans l'Ouest du Bassin méditerranéen (Maroc 1996, Italie 1998, France 2000 et Maroc 2003) (fig. 23.2).

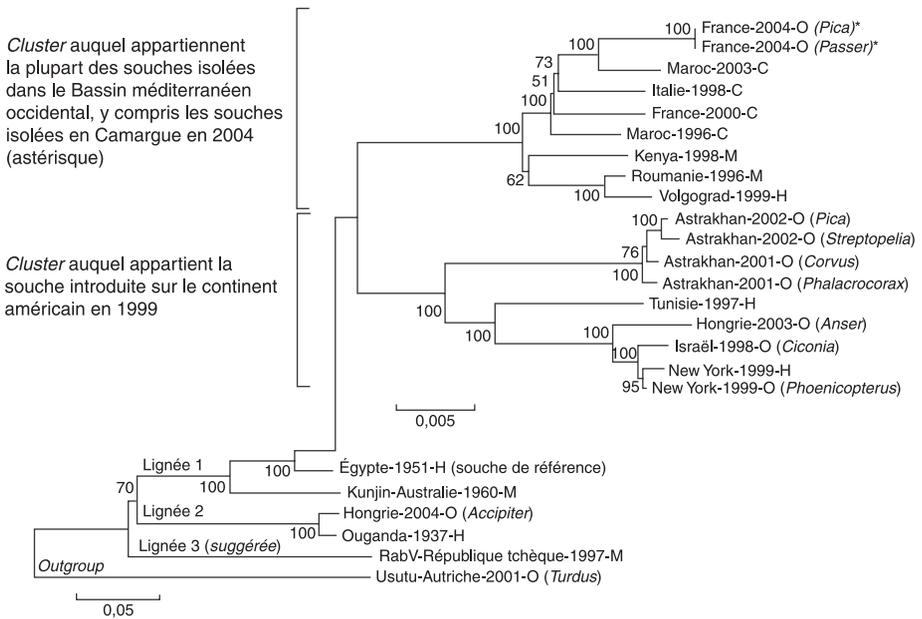


Figure 23.2. Arbre phylogénétique montrant la position des souches isolées en Camargue à partir d'une pie bavarde et d'un moineau domestique.

En 2005, nous avons poursuivi les investigations sérologiques chez la pie bavarde, espèce largement répartie en zone humide comme en zone sèche, sédentaire, territoriale et souvent observée à proximité des écuries et des habitations humaines. Les enquêtes précédentes effectuées en 2000 (Hars *et al.*, 2004) et en 2004 semblaient indiquer une forte prévalence sérologique chez cette espèce, mais la taille des échantillons étudiés était très restreinte (18 individus en 2000 et 32 en 2004). Entre le printemps et l'automne 2005, nous avons capturé 271 pies, dont 46 ont pu être recapturées au moins une fois. Chaque oiseau a fait l'objet d'un prélèvement de sang, mais aussi de fientes, pour rechercher la présence d'ARN viral par RT-PCR. Nous avons observé un titre supérieur ou égal à 20 en neutralisation chez 29 pies (10,7 %), parmi lesquelles 20 présentaient un titre supérieur ou égal à 40 (7,4 %). Aucune séroconversion (c'est-à-dire une multiplication par quatre du titre en anticorps) n'a été détectée chez les individus recapturés. Par contre, nous avons mis en évidence la présence d'ARN viral dans les fientes d'une pie juvénile.

► Discussion

Seule une partie des espèces d'oiseaux identifiées comme potentiellement impliquées dans la circulation du virus WN en Camargue ont fait l'objet d'investigations sur le terrain. Malgré cela, et bien que les échantillons considérés soient de petite

taille, nous avons pu mettre en évidence la présence d'anticorps dans les différents groupes d'oiseaux testés : migrateurs transsahariens au printemps, poussins de hérons garde-bœufs en été, moineaux et pies en automne. À moins que nous ayons été particulièrement chanceux dans le choix des espèces cibles, ces résultats laissent penser qu'une grande partie des espèces d'oiseaux de Camargue ont été exposées au virus WN et ont développé une réponse sérologique spécifique pendant ou avant l'année 2004 (année marquée par l'apparition de 32 cas cliniques chez les chevaux).

Introduction du virus

Nous avons mis en évidence la présence d'anticorps chez des migrateurs transsahariens prélevés à leur arrivée en Camargue au printemps 2004. Ces oiseaux ont probablement été exposés au virus WN pendant leur période d'hivernage en Afrique occidentale. Néanmoins, d'autres flavivirus apparentés au virus WN (par exemple, Usutu, Uganda S ou Yaoundé) circulent également en Afrique et peuvent donner lieu à des réactions croisées en sérologie. Pour démontrer le rôle des oiseaux migrants africains dans l'introduction du virus WN, il faudrait directement identifier le virus à partir du sang ou à partir d'ectoparasites prélevés sur ces oiseaux à leur arrivée en Camargue. Une autre approche consisterait à montrer que les souches isolées dans le Bassin méditerranéen occidental (fig. 23.2) sont phylogénétiquement très proches de celles en circulation en Afrique occidentale. Des études destinées à isoler et séquencer les souches virales doivent donc être financées dans ces régions.

Des recherches complémentaires sont par ailleurs nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes qui permettent aux oiseaux de transporter le virus WN d'une région à une autre. En prenant à nouveau l'exemple de la migration de printemps, trois scénarios d'introduction peuvent être suggérés (fig. 23.3).

Scénario 1. Les oiseaux sont infectés par le virus WN peu avant leur départ d'Afrique subsaharienne. Ils sont encore virémiques quand ils atteignent la Camargue et contaminent les moustiques vecteurs locaux. D'après les modèles d'infection expérimentale (par exemple, Komar *et al.*, 2003), la virémie ne dure pas plus d'une semaine ; ce scénario n'apparaît donc plausible que pour les oiseaux qui effectuent le trajet en quelques jours. Toutefois, le stress de migration ayant un effet immunosuppresseur (voir, par exemple, Weber et Stilianakis, 2007), on peut s'attendre à ce que la durée de virémie soit allongée en conditions naturelles. Si tel est le cas, même les oiseaux qui effectuent la migration en plusieurs étapes peuvent arriver virémiques en Camargue.

Scénario 2. Les oiseaux sont infectés chroniquement par le virus WN. Ils redeviennent virémiques en période de migration et contaminent les moustiques vecteurs à leur arrivée en Camargue. Ce scénario est très hypothétique, mais il semble plausible, car des études anciennes laissent suspecter l'existence d'infections chroniques par le virus WN (voir Kuno, 2001, pour une synthèse) et une réactivation similaire en période de migration a été expérimentalement démontrée chez la grive mauvis (*Turdus iliacus*) pour une maladie bactérienne, la borréliose de Lyme (Gylfe *et al.*, 2000).

Scénario 3. Les oiseaux transportent des ectoparasites infectés, par exemple des larves de tiques molles (*Argasidae*) ou des larves, nymphes ou femelles de tiques

dures (*Ixodidae*). Ces tiques se détachent de leur hôte en Camargue et transmettent le virus WN à un nouvel oiseau. Cette transmission peut se faire soit directement, si la tique est consommée par un oiseau insectivore (la contamination directe *per os* a été expérimentalement démontrée au laboratoire, voir Komar *et al.*, 2003), soit par piqûre lors du repas sanguin suivant (dans ce deuxième cas, il faut que la tique survive, mue et soit compétente pour la transmission du virus WN). D'autres ectoparasites véhiculés par les oiseaux pourraient également être impliqués.

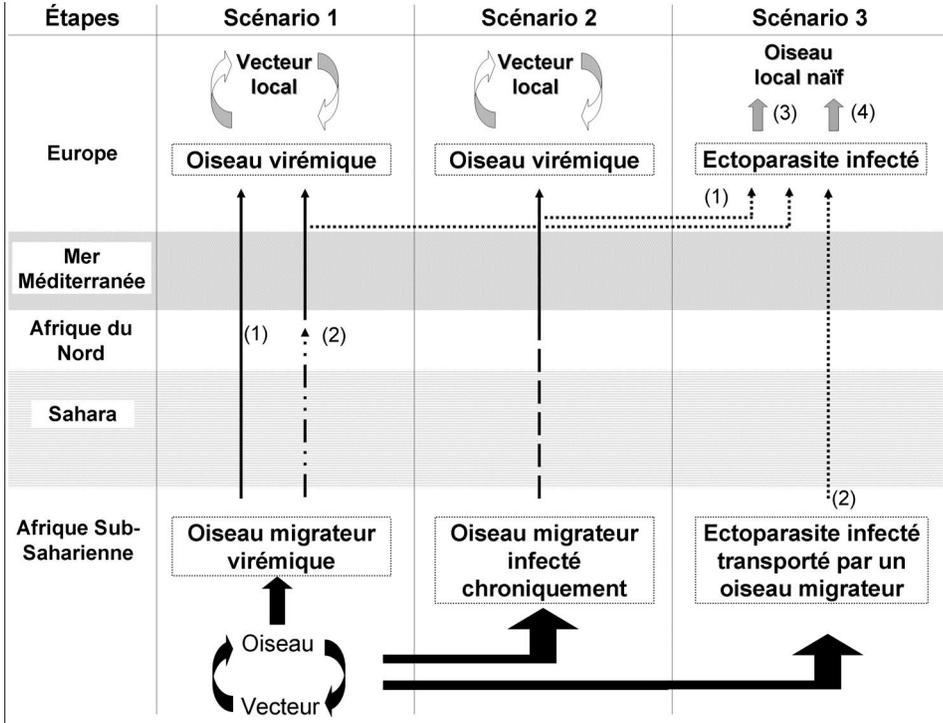


Figure 23.3. Scénarios d'introduction du virus WN en Camargue depuis l'Afrique sub-saharienne. Des recherches sont nécessaires pour évaluer la probabilité d'occurrence de ces différents scénarios.

Amplification du virus

Si elle survient seule, l'introduction du virus WN est insuffisante pour entraîner l'émergence de cas cliniques chez l'homme ou le cheval. Un cycle local de transmission est ensuite nécessaire pour permettre une augmentation progressive du nombre de vecteurs et d'oiseaux infectés.

En Camargue, deux espèces de moustiques ornithophiles peuvent être impliquées dans le cycle d'amplification : *Culex modestus* et *C. pipiens*. Les études de compétence vectorielle ont montré que le taux de transmission du virus WN est particulièrement élevé pour *C. modestus* (Balenghien, 2006). Ce moustique, surtout présent

dans les roselières, les rizières et les ripisylves, joue donc probablement un rôle majeur dans l'amplification du virus WN dans les zones humides de Camargue. Bien qu'essentiellement ornithophiles, *C. modestus* et *C. pipiens* se nourrissent parfois sur les hommes et les chevaux et jouent donc aussi probablement un rôle de « vecteurs ponts » permettant la transmission du virus des oiseaux sauvages aux mammifères (Balenghien, 2006).

Les oiseaux impliqués dans la contamination de ces vecteurs restent à identifier, mais les espèces habituellement présentes à proximité des habitations humaines et des écuries sont de bonnes candidates, car les moustiques vecteurs ont un rayon de dispersion limité. Les moineaux domestiques et les pies bavardes, pour lesquels les contacts avec le virus WN ont été démontrés, ont de grandes chances d'être impliqués et pourraient constituer de bonnes sentinelles épidémiologiques. Pour les hérons garde-boeufs, les résultats sérologiques sont plus délicats à interpréter, car les poussins prélevés avaient moins de quatre semaines. Les immunoglobulines détectées étaient donc probablement d'origine maternelle (Reisen *et al.*, 2005). L'espèce étant migratrice partielle, il est difficile de savoir si les adultes ont été en contact avec le virus WN en Camargue ou ailleurs sur le pourtour du Bassin méditerranéen.

►► Perspectives

Depuis l'année 2000, la circulation du virus WN a été détectée chez l'homme, les chevaux, les moustiques ou les oiseaux sauvages dans différentes régions méditerranéennes, non seulement en France (2003 dans le Var, 2004 en Camargue, 2006 dans les Pyrénées-Orientales), mais aussi en Espagne (2003, 2004, 2005), au Maroc (2003) et au Portugal (2004). On peut se demander si cette situation épidémiologique traduit une réémergence réelle du virus ou s'il existe un biais de détection du fait du renforcement de la surveillance et de la mise en place de programmes de recherche, suite à l'émergence de la maladie sur le continent américain. En l'absence d'isolement viral (comme c'est le cas, par exemple, en Espagne, Figuerola *et al.*, 2007), l'interprétation des résultats doit rester prudente, car des réactions croisées avec d'autres flavivirus sont possibles en sérologie. D'une façon générale, les extrapolations d'un foyer de transmission à l'autre doivent être évitées, car les acteurs du cycle d'amplification (souche virale, vecteurs, oiseaux amplificateurs) peuvent différer selon les sites.

En Camargue, le rôle respectif des différentes espèces d'oiseaux dans la circulation du virus WN est difficile à identifier en raison du très grand nombre d'espèces présentes et de la complexité du cycle de transmission. Nos investigations ont permis de clarifier la situation épidémiologique observée, mais de nombreuses recherches sont encore nécessaires pour parvenir à comprendre les interactions mises en jeu dans l'introduction, la transmission et la pérennisation du virus dans cette région. L'analyse par biologie moléculaire des repas sanguins de *C. modestus* et *C. pipiens*, reconnus comme les deux principaux vecteurs enzootiques du virus en Camargue (Balenghien, 2006), devrait permettre d'identifier les espèces d'oiseaux qui servent le plus souvent d'hôtes aux moustiques vecteurs. Il faudra ensuite vérifier expérimentalement que les espèces identifiées présentent une virémie suffisante pour

contaminer les vecteurs à l'occasion d'un repas sanguin. Ces études permettront en outre d'évaluer le pouvoir pathogène réel des souches européennes du virus WN. En effet, l'isolement d'une souche virale en 2004 à partir de deux oiseaux moribonds soulève la question d'un possible effet pathogène du virus même si, contrairement à ce qui est observé sur le continent américain, aucune mortalité anormale n'est habituellement détectée chez les oiseaux sauvages dans les foyers de transmission européens.

En conclusion, les oiseaux sont impliqués dans la circulation du virus WN et leur rôle respectif doit être étudié pour mieux comprendre les mécanismes d'émergence de ce virus dans de nouvelles régions. Cependant, ce ne sont pas les seuls acteurs du cycle de transmission. Il est donc important de considérer l'épidémiologie de la maladie dans son ensemble (chapitre 22) et d'identifier les autres facteurs pouvant être impliqués dans l'émergence du virus, en particulier les facteurs climatiques et anthropiques. Les usages du territoire, par exemple en Camargue la gestion des mises en eau pour l'agriculture, la chasse et la gestion des espaces naturels, ont probablement un rôle important dans la dynamique d'émergence de ce pathogène.

L'émergence de la fièvre catarrhale ovine en France : approche interdisciplinaire du compartiment « vecteurs »

Fabienne COROLLER, Hélène GUI, Bruno MATHIEU,
Annelise TRAN, Jean-Claude DELÉCOLLE, Thierry BALDET,
François ROGER

► Motivations et objectifs

Malgré des avancées scientifiques importantes dans la prévention et le contrôle des maladies du xx^e siècle, ces dernières années ont été marquées par l'apparition, l'émergence ou la réémergence de maladies humaines et animales (Morse, 2004). Au sens large, une maladie émergente peut se définir comme « 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 » (Toma et Thiry, 2003). Parmi les maladies humaines ou animales (chapitre 3) ayant émergé ou réémergé à travers le monde ces dernières années, beaucoup sont des maladies vectorielles (transmises par un arthropode vecteur). Les exemples sont nombreux : maladies parasitaires, comme le paludisme dans la péninsule coréenne, ou arboviroses telles la fièvre jaune en Afrique de l'Ouest, la dengue aux Amériques, l'encéphalite japonaise en Inde et en Asie du Sud-Est, la fièvre de la vallée du Rift (chapitre 18) en Égypte, en Arabie Saoudite et au Yémen, et plus récemment la fièvre du West Nile (chapitre 23) aux États-Unis, le chikungunya sur l'île de la Réunion, en Inde et en Italie, et enfin la fièvre catarrhale ovine dans le Bassin méditerranéen et en Europe du Nord.

Si les pays dits développés ont su mettre en place des mesures appropriées pour contrôler, voire éradiquer, des maladies à transmission directe ayant un fort impact

sanitaire ou économique (lèpre, peste bubonique, choléra, peste bovine, tuberculose, brucellose, rage, fièvre aphteuse...), la gestion et la surveillance des maladies vectorielles constituent un nouvel enjeu majeur, face auquel il convient d'inventer de nouvelles stratégies de lutte et de surveillance.

En effet, la particularité des maladies vectorielles est la complexité de leur cycle de transmission, qui implique l'intervention d'un ou plusieurs arthropodes vecteurs, dont l'identité et la bio-écologie sont souvent mal connues et dont la capacité vectorielle dépend fortement des conditions environnementales. On rappellera ici la définition de la capacité vectorielle : ce paramètre représente le potentiel de transmission d'un agent pathogène (virus, parasite, bactérie) par une population donnée de vecteurs ; il dépend de l'abondance des vecteurs, de l'intensité du contact hôte/vecteurs, de la compétence du vecteur pour l'agent pathogène, de la fréquence des repas de sang, de la préférence trophique, de l'espérance de vie du vecteur et de la durée d'incubation extrinsèque de l'agent pathogène (temps nécessaire pour qu'un vecteur infecté devienne infectant).

Ainsi, la compréhension des phénomènes d'émergence des maladies vectorielles nécessite une meilleure connaissance du cycle épidémiologique de transmission et une capacité d'évaluation des liens entre les vecteurs et leur environnement. De plus, pour répondre aux enjeux sanitaires et économiques soulevés par les maladies émergentes (chapitre 34), il est nécessaire de développer de nouveaux outils et méthodes de diagnostic (chapitre 9), de contrôle et de surveillance. *In fine*, la diversité des compétences à mobiliser pour répondre globalement aux enjeux soulevés, conduit à préférer le recours à des approches systémiques interdisciplinaires (Froment, 1997) qui mobilisent des spécialistes de différentes disciplines (entomologie, virologie, épidémiologie, géomatique, gestion de données...).

La fièvre catarrhale ovine (FCO) est une maladie virale — émergente en Europe — qui affecte les ruminants, en particulier les ovins. L'agent de la maladie, le *Blue Tongue Virus* (BTV), est un virus à ARN du genre *Orbivirus* et de la famille des *Reoviridae*. Le BTV comprend 24 sérotypes à répartition géographique propre et pouvant induire entre eux des protections croisées partielles ou nulles. La FCO, qui a émergé dans le Bassin méditerranéen et notamment en Corse (France) en 2000, pour de nouveau émerger en 2006-2007 sous une nouvelle forme dans le Nord de l'Europe, peut être considérée comme une maladie modèle, en vue d'affiner les stratégies et méthodes d'étude des maladies vectorielles émergentes. L'endémisation de la FCO en Corse — et l'extension de son vecteur principal au Sud de la France — ont justifié la mise en place de recherches visant, à terme, à améliorer la surveillance de la maladie en se focalisant sur le vecteur, élément clé de compréhension des différents cycles épidémiologiques de la FCO, et en conséquence d'une gestion plus efficace de la maladie.

► Méthodologie et résultats

Le virus BTV est transmis par des insectes hématophages du genre *Culicoides* (Diptera : Ceratopogonidae), le vecteur reconnu dans le Sud de l'Europe étant *Culicoides (Avaritia) imicola* (Kieffer). La détection en septembre 2000 — pour la

première fois en Corse — de la présence de ce vecteur, a constitué le point de départ des études sur *C. imicola* en France. En effet, l'installation avérée de ce moucheron d'origine africaine en Corse, ajoutée à la proximité de l'île avec des zones de circulation du virus (Sardaigne), a fait classer cette île comme zone à risque d'émergence de FCO. Et le risque s'est concrétisé le 18 octobre 2000 par l'apparition des premiers foyers cliniques de la maladie.

Un moucheron « tropical » sous surveillance rapprochée

Un programme de surveillance des populations de *Culicoides* a été déployé à partir de 2002 sur l'ensemble de la Corse *via* douze sites de piégeages fonctionnant au moins une nuit par mois (utilisation de pièges lumineux de type New Jersey modifié). Au total, 1 768 nuits de piégeages ont été réalisées de février 2002 à septembre 2007, avec au bout du compte près de 420 000 *Culicoides* spp. piégés, dont plus de 151 000 *C. imicola* (340 *C. imicola* piégés en moyenne par site où ce vecteur est présent). Les campagnes mensuelles de piégeage ont permis de suivre la dynamique saisonnière des *Culicoides* d'intérêt au regard de la FCO (fig. 24.1) et d'adapter, jusqu'en 2006, la surveillance sérologique et la vigilance clinique, en fonction de la présence — ou non — du vecteur *C. imicola*. Comme les *Culicoides* peuvent être dispersés par le vent sur plusieurs centaines de kilomètres, en particulier au-dessus de la mer, un dispositif d'entomo-vigilance (constitué d'un réseau de pièges) a été mis en place sur le littoral continental méditerranéen français, afin de détecter — le plus précocement possible — toute éventuelle introduction du vecteur dans cette zone. La surveillance a permis de déceler l'introduction de quelques spécimens erratiques sur le littoral en 2003 et en 2004, puis l'introduction, en octobre 2004, et l'installation pérenne, depuis 2005, de populations de *C. imicola* dans une plaine alluviale de l'est du département du Var. En complément de cette surveillance rapprochée et continue, une étude visant à mieux caractériser le lien entre l'environnement et *C. imicola* a été entreprise (Guis *et al.*, 2007).

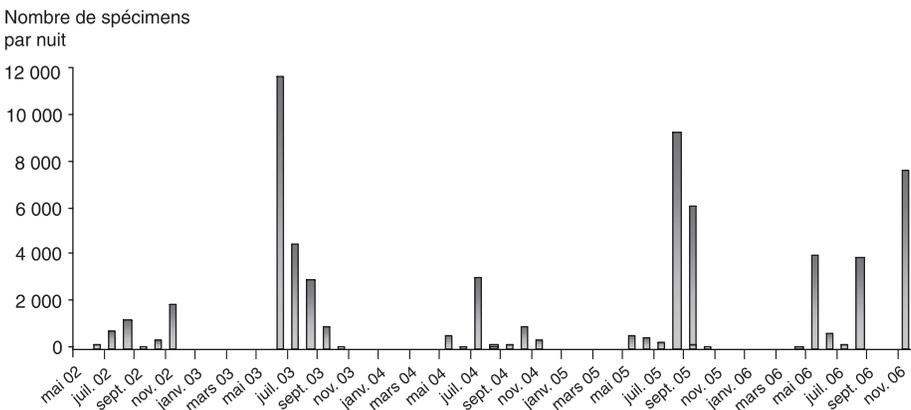


Figure 24.1. Dynamique saisonnière de *Culicoides imicola* sur le site de piégeage de Figari (Corse du Sud, France).

Pourquoi caractériser le lien entre un vecteur et son environnement ?

La caractérisation du lien entre la répartition d'un vecteur et son environnement vise, d'une part à mieux comprendre l'écologie du vecteur, et d'autre part à prédire quels sites lui sont favorables ou défavorables. Ces démarches revêtent une importance particulière, compte tenu du contexte de modifications anthropiques et climatiques de l'environnement pouvant aboutir à l'émergence de pathogènes dans de nouveaux écosystèmes. Dans le cas de *C. imicola*, principal vecteur de la FCO dans le Sud de la France, l'étude des conditions environnementales favorisant sa présence permet de répondre à quatre objectifs :

- mieux décrire la bio-écologie du vecteur ;
- mieux comprendre sa distribution et pourquoi elle est localement hétérogène ;
- identifier les zones où le vecteur, d'origine exotique, est capable de s'installer, en référence aux écosystèmes méditerranéens ;
- cibler la surveillance entomologique et épidémiologique.

Méthodes pour caractériser l'environnement

L'environnement peut être décrit à différentes échelles. À l'échelle du Bassin méditerranéen, de nombreux modèles ont été construits pour prédire la répartition de *C. imicola* (Baylis *et al.*, 2001 ; Purse *et al.*, 2004) à partir de données climatiques issues de satellites à basse résolution spatiale. Par ailleurs, afin de mieux comprendre l'hétérogénéité spatiale de la répartition du vecteur à une échelle locale, une analyse paysagère a été mise en œuvre, à partir de données satellitaires à haute résolution spatiale en Corse du Sud (Guis *et al.*, 2007) (fig. 24.2). En France continentale, un modèle développé à basse résolution spatiale a permis d'identifier, dès 2002, le Var comme une zone présentant des caractéristiques environnementales similaires à celles des zones où *C. imicola* est présent (Roger *et al.*, 2003). Par la suite, un modèle à haute résolution a permis de préciser, dans ce département, les zones les plus propices pour l'installation du vecteur. Il s'agit de surfaces présentant une forte diversité (en l'occurrence, un grand nombre de types d'occupation du sol) et une végétation avec une faible activité chlorophyllienne en été. Les modèles géographiques peuvent donc permettre de prédire quelles zones (pays, régions, communes, selon l'échelle d'étude) sont susceptibles d'offrir des conditions favorables au vecteur. Ainsi, ces modèles peuvent-ils être appliqués pour cibler la surveillance entomologique et épidémiologique, c'est-à-dire pour optimiser le choix :

- des sites où poser des pièges sentinelles, afin de détecter précocement l'introduction du vecteur dans les régions où il est absent et pouvoir suivre sa diffusion dans les zones où le processus de colonisation est en cours ;
- des élevages sentinelles dans lesquels organiser des suivis sérologiques, dans le but de détecter précocement une circulation virale dans des régions où le vecteur est déjà présent.

De telles études ne peuvent être menées qu'au sein d'équipes pluridisciplinaires regroupant des entomologistes, des écologues, des géographes, des statisticiens, des modélisateurs et des professionnels de santé (médecins ou vétérinaires).

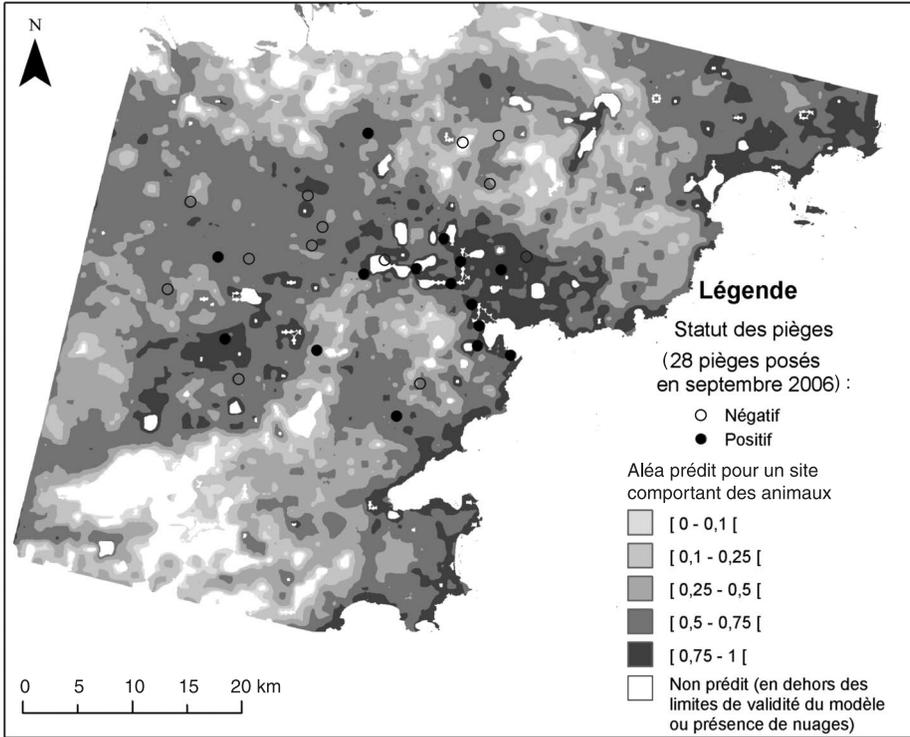


Figure 24.2. Estimation des zones les plus favorables à la présence de *C. imicola* en Corse du Sud, France.

Établir le lien entre les *Culicoides* d'intérêt vétérinaire et l'environnement au sens large est une étape essentielle de la compréhension des facteurs d'endémisation d'une maladie vectorielle et de l'identification des zones à risque d'émergence. Mais il convient également, pour ce faire, de ne pas négliger les paramètres liés à la dynamique propre du vecteur et au système d'élevage.

La capacité vectorielle, un indicateur entomologique du risque de transmission

Compte tenu des interrelations complexes qui gouvernent les systèmes épidémiologiques des maladies vectorielles et des effets antagonistes que peuvent avoir, au sein de ces systèmes, des facteurs abiotiques comme la température sur le potentiel de transmission de populations de vecteurs, il est nécessaire d'avoir une approche intégrée des questions de recherche relatives aux maladies vectorielles dans un contexte de changement global.

La capacité vectorielle est une notion intéressante de ce point de vue. Elle synthétise en effet tous les composants entomologiques intervenant dans la transmission d'un agent pathogène d'un hôte à un autre. Elle représente ainsi le potentiel de

transmission d'une population de vecteurs pour un agent pathogène donné, et ceci dans un environnement donné (fig. 24.3). La résultante obtenue tient ainsi compte des effets antagonistes de la température sur, par exemple, la fréquence des repas de sang d'un insecte et sa durée de survie journalière. En effet, si la température, en accélérant le processus de maturation des œufs, diminue le temps nécessaire entre deux repas de sang, elle diminue dans le même temps la durée de survie de l'insecte et, donc, sa durée de vie infectante (Githeko *et al.*, 2000).

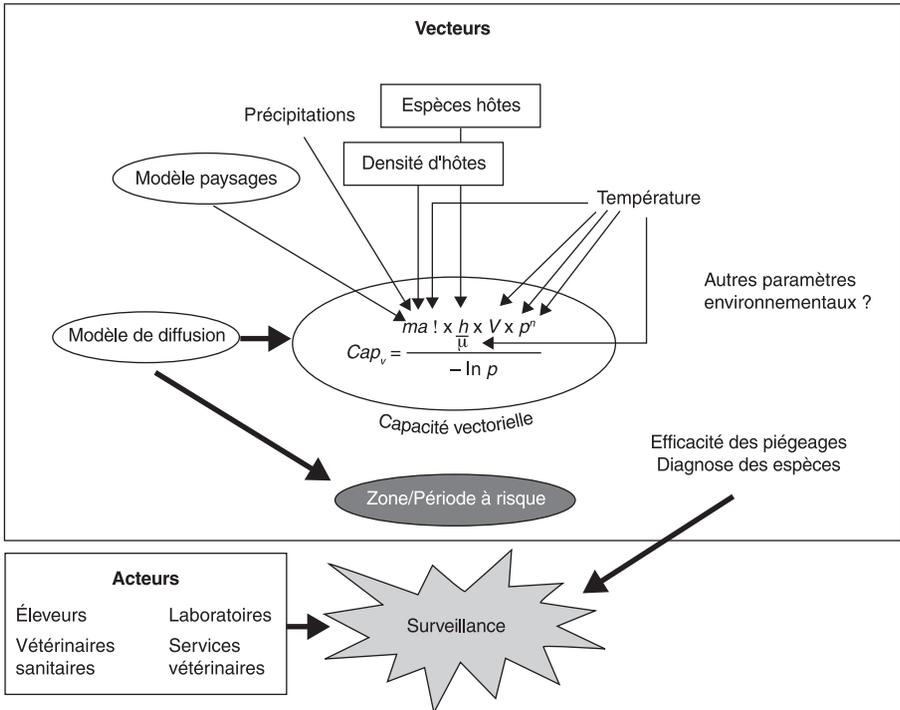


Figure 24.3. Niveaux d'intervention et acteurs des projets de recherche intégrés pour une surveillance ciblée de la fièvre catarrhale ovine dans le Bassin méditerranéen français.

Cap_v : capacité vectorielle ; ma : nombre de piqûres journalières sur un hôte ; h : préférence trophique [proportion de femelles se gorgeant sur l'espèce hôte] ; μ : intervalle entre deux repas sanguins ; V : compétence vectorielle ; n : durée extrinsèque du cycle ; p : taux de survie journalier.

Le suivi hebdomadaire des populations de *C. imicola* récemment installées dans le Var a servi de base à l'élaboration d'un indice du risque de transmission du virus de la FCO, en s'appuyant sur les seules données entomologiques. Cet indice intègre tous les paramètres de la capacité vectorielle et prend en compte l'incertitude existante sur chacun de ces paramètres, grâce au recours à des lois de probabilité. Il permet par ailleurs de comparer le potentiel de transmission du virus, d'une zone à une autre ou d'un mois sur l'autre, à partir d'informations concernant l'abondance des vecteurs, le taux de contact hôtes/vecteurs ou encore le taux de survie journalier. À une échelle locale, les autres paramètres (compétence vectorielle, durée du cycle extrinsèque) peuvent être considérés comme quasi constants, puisqu'ils sont

essentiellement liés, pour un virus et un vecteur donnés, à la température. Afin de suivre — et de prédire — la progression de *C. imicola* depuis son point d'introduction, un modèle de diffusion prenant en compte les facteurs topographiques (altitude, occupation des sols) a été par ailleurs développé (Tran *et al.*, 2007).

Problématique

de l'identification précise (ou spécifique) des vecteurs potentiels

Bien que *C. imicola*, espèce d'origine tropicale, progresse en zone tempérée, d'autres espèces, européennes, sont qualifiées de potentiellement vectrices de la FCO. À ce jour, cinq espèces, *C. (Avaritia) obsoletus*, *C. (Avaritia) scoticus*, *C. (Avaritia) dewulfi*, *C. (Avaritia) chiopterus* et *C. (Culicoides) pulicaris*, sont soupçonnées de pouvoir transmettre, dans certaines conditions mal connues, la FCO, en se basant sur les indices épidémiologiques et virologiques suivants, relevés en Méditerranée entre 2000 et 2003, puis dans le Nord de l'Europe à partir de 2006 :

- en 1999, des foyers de FCO (sérotypage 9) surviennent en Bulgarie, en l'absence de *C. imicola*, vecteur européen attesté. *C. obsoletus* est désigné comme responsable de cette circulation virale (Mellor et Wittman, 2002) ;

- des spécimens sauvages se référant aux espèces *C. obsoletus* et *C. scoticus* sont trouvés infectés en Italie continentale par les sérotypes 2 et 9 du virus BTV (Savini *et al.*, 2003) ;

- dans les zones montagneuses de Sicile, une épizootie de FCO (sérotypage 2) survient en absence de *C. imicola*, et des spécimens de *C. pulicaris* sont alors trouvés infectés par le sérotypage incriminé (Torina *et al.*, 2004) ;

- l'épizootie nord-européenne s'est déclarée, et a progressé, en l'absence de *C. imicola*. Le BTV8 a été détecté aux Pays-Bas et en France chez des individus de l'espèce *C. dewulfi* et *C. chiopterus*.

L'étude épidémiologique de la FCO dans le Bassin méditerranéen, et plus récemment au nord de l'Europe, est donc rendue difficile par le fait qu'en sus du rôle de *C. imicola*, vecteur principal de la maladie, participeraient à la dynamique épidémiologique des vecteurs européens appartenant à deux complexes d'espèces : le groupe *Obsoletus* et le groupe *Pulicaris*.

D'un point de vue taxonomique, le groupe *Obsoletus* peut se décomposer en cinq espèces morphologiquement très proches : *C. obsoletus*, *C. scoticus*, *C. dewulfi*, *C. chiopterus* et *C. montanus*. Les deux premières espèces, fréquemment capturées ensemble, sont très largement réparties autour du Bassin méditerranéen et dans toute l'Europe continentale de l'Atlantique à l'Oural. *C. dewulfi* et *C. chiopterus* partagent le même biotope et possèdent globalement la même vaste répartition. Elles sont néanmoins rarement capturées en Méditerranée, mais peuvent être abondantes localement dans certains élevages bovins du Nord de l'Europe. *C. montanus* a été, pour sa part, signalée en Israël, au Maroc, en Espagne, en Italie (Meiswinkel, 2004), et plus récemment en Corse. Les espèces du groupe *Pulicaris* présentent une vaste distribution géographique, sensiblement équivalente à celle du groupe *Obsoletus*. Ce groupe, composé de plusieurs espèces, *C. pulicaris*, *C. lupicaris*, *C. flavipulicaris*, *C. newsteadi*, *C. punctatus*, *C. fagineus*, *C. subfagineus*, *C. griseus*, *C. deltus* et *C. impunctatus* (pour ne signaler que celles recensées en France), peut se subdiviser

selon des caractères alaires en divers sous-groupes, dont certains sont manifestement des complexes polytypiques (Meiswinkel, 2004). Les groupes *Obsoletus* et *Pulicaris* comprennent en fait des espèces et/ou des formes morphologiques très proches les unes des autres, aucune révision systématique approfondie n'ayant permis pour l'instant de trouver une classification rigoureuse définitive. Le rôle de vecteur potentiel de la FCO pour certaines de ces espèces n'est donc pas encore totalement clarifié, et se pose ainsi la question de l'existence de différences de compétence et de capacité vectorielle au sein des espèces de ces deux groupes de *Culicoides*. En effet, ces espèces peuvent présenter des différences d'aptitude à transmettre un agent pathogène. Dès lors, il apparaît indispensable de pouvoir clairement identifier chacun des membres constituant ces groupes d'espèces. Lorsque les différences morphologiques interspécifiques sont minimales, l'identification par le taxonomiste peut s'avérer délicate, et il convient alors de tenter de s'appuyer sur la biologie moléculaire.

L'apport de la biologie moléculaire

Les progrès de la biologie moléculaire ont permis, entre autres, de développer des outils de diagnostic précis au sein de complexes d'espèces jumelles, non différenciées morphologiquement, comme par exemple dans le cas des moustiques vecteurs du paludisme : complexe *Anopheles gambiae* en Afrique tropicale et groupe *A. minimus* en Asie du Sud-Est. En ce qui concerne les vecteurs de la FCO, des outils moléculaires permettant le diagnostic d'espèce ont également vu le jour. Après séquençage des principales espèces de *Culicoides* en France, une PCR diagnostic du vecteur principal de la FCO sur le pourtour méditerranéen, *C. imicola*, a été mise au point à partir de la séquence ITS-1 de l'ADN ribosomal (Cêtre-Sossah *et al.*, 2004). Cet outil moléculaire va pouvoir être utilisé en routine sur le terrain ; en effet, une récente étude vient de valider l'utilisation d'une PCR quantitative pour le diagnostic des *Culicoides* (Cêtre-Sossah *et al.*, 2008). Les récoltes d'insectes issues de piégeages lumineux sont directement broyées, l'ADN extrait et la PCR utilisée pour détecter de façon quantitative *C. imicola*. En ce qui concerne le groupe *Obsoletus*, regroupant plusieurs espèces jumelles vectrices potentielles de la FCO, une PCR multiplex, basée également sur l'ITS-1 de l'ADN ribosomal, permet la discrimination précise de chacune de ces espèces (Mathieu *et al.*, 2007). La mise en œuvre d'outils moléculaires de diagnostic permet d'obtenir d'autres données, jusqu'alors difficiles à obtenir. C'est le cas, par exemple, dans le cadre de l'étude des biotopes larvaires, de l'identification spécifique des larves, très difficile à réaliser par une approche morphologique. Après l'étude moléculaire, un retour sur les caractères morphologiques permet néanmoins de mieux cerner la variabilité morphologique individuelle, voire de trouver de nouveaux caractères discriminants d'espèces. L'interdisciplinarité peut donc ouvrir de nouvelles voies de recherche quand une discipline isolée atteint ses limites.

► Discussion

La définition d'un indicateur de risque, comme la capacité vectorielle, est très intéressante quand il s'agit d'étudier une maladie vectorielle multifactorielle. En effet, ce type d'indicateur permet d'intégrer un grand nombre de facteurs influençant le

potentiel de transmission d'une population de vecteurs et de suivre, par ailleurs, l'évolution de cet indicateur dans le temps et/ou dans l'espace. Cependant, pour définir et estimer un tel indicateur entomologique de risque, il est au minimum nécessaire de connaître les principaux acteurs de la transmission. Au regard des travaux menés sur la FCO, on s'aperçoit que la compréhension de cette maladie, sa surveillance et sa gestion se heurtent à plusieurs freins majeurs, dont les plus importants sont la connaissance insuffisante de l'identité et de la bio-écologie des *Culicoides*, la difficulté de mettre en place des études de terrain et de laboratoire concernant ces insectes, et enfin la rareté des spécialistes en entomologie médicale. Les études menées à ce jour ont mis en exergue le besoin de mieux évaluer l'efficacité des techniques de piégeage, de mieux estimer l'intensité du contact hôte-vecteur, de mieux connaître pour chaque espèce vectrice les distributions saisonnières et spatiales, afin notamment de préciser les périodes et/ou les zones sans risque vectoriel, ou encore la nécessité d'instaurer une surveillance entomologique régulière et pérenne au-delà des crises sanitaires.

La multiplicité des questions soulevées par l'émergence de la FCO dans le Bassin méditerranéen, accentuée par l'épizootie en développement dans le Nord de l'Europe, a imposé un effort de collaboration interdisciplinaire qui est à maintenir, voire à renforcer. La conduite de travaux de recherche sur le vecteur *C. imicola*, en lien étroit avec les activités de surveillance entomologique, pose la question de la coordination et de la complémentarité de ces deux types d'activités, recherche et surveillance, dans un contexte mêlant contraintes sanitaires, logistiques, financières ou encore scientifiques. Un travail en amont sur la qualité des données générées par la surveillance est, dans un tel cadre, nécessaire pour mieux valoriser ces données. Cependant, si les données de surveillance ont l'avantage de pouvoir être fournies de manière régulière et sur du moyen terme, elles ne correspondent pas forcément aux exigences de certaines questions de recherche. Des études spécifiques et approfondies — en parallèle des activités de surveillance — sont alors à mettre en place. C'est cette situation qui a prévalu lorsqu'a été développé le modèle décrivant les paysages favorables à *C. imicola*, lequel nécessitait de pouvoir disposer d'un grand nombre de points de piégeage dans un laps de temps réduit (cent sites pendant dix jours). De même, l'estimation des paramètres de la capacité vectorielle exige des données au moins hebdomadaires (et dans l'idéal, journalières), nécessité impliquant en conséquence un long et minutieux travail de récolte, de tri et de diagnose des espèces collectées. Finalement, l'épizootie nord-européenne 2006-2007 de FCO a rappelé que les maladies vectorielles en émergence ne sont pas toutes liées à la progression de leurs vecteurs dans de nouveaux territoires, mais peuvent être le résultat d'un processus différent qui reste encore à mieux analyser.

►► Perspectives

L'émergence de la FCO, dans le Bassin méditerranéen d'une part, et dans le Nord de l'Europe de l'autre, montre deux visages bien distincts de la dynamique de cette maladie. Dans le premier cas, l'émergence est liée à l'extension de la zone de répartition du vecteur afro-tropical *C. imicola*. Ainsi, a-t-on eu « exportation » vers le nord d'un cycle épidémiologique existant au Maghreb. Dans le second cas, on est

face à une émergence « vraie », c'est-à-dire à la naissance d'un cycle épidémiologique jusque-là inconnu, lequel implique une ou plusieurs espèces européennes de *Culicoides* — qui restent à déterminer — et révèle un tableau clinique sévère chez les bovins, caractéristique très inhabituelle pour la FCO.

Ce constat pose la question de la façon de se préparer à de telles émergences : dans le premier cas, l'approche a été de repérer en Europe les zones réunissant les conditions environnementales favorables à l'installation d'un vecteur venant du sud. La surveillance sérologique et clinique de la FCO a pu, de plus, être orientée par les données issues de la surveillance entomologique grâce à la mise au point de modèles discriminant les zones les plus à risque. Dans le second cas, il était nécessaire de connaître au préalable la ou les espèces de *Culicoides* impliquées dans le cycle de transmission du virus. Pour ce faire, une phase d'évaluation de la compétence des espèces potentiellement vectrices du BTV sérotype 8 est indispensable, afin de sélectionner les candidats les plus sérieux à la transmission. Ces deux cas d'émergence plaident pour l'acquisition et le maintien de connaissances génériques et spécifiques sur les insectes d'intérêt médical et vétérinaire — en amont des crises sanitaires — d'autant que les changements globaux laissent prévoir dans l'avenir une modification des équilibres existants entre environnement et populations de vecteurs. Les récentes émergences de FCO en Europe et de chikungunya sur l'île de la Réunion rappellent également combien il peut être difficile de lutter efficacement contre des insectes, que ce soit les *Culicoides* (dans le cas de la FCO) ou certaines espèces de moustiques, comme *Aedes albopictus*. Se pose alors la question des stratégies de prévention et de contrôle à adopter, et de la nécessaire évaluation de l'efficacité de ces stratégies dans un cadre opérationnel sur le terrain.

Évaluation de la survie de la flore fécale porcine au travers des filières de gestion des lisiers

Patrick DABERT, Anne-Marie POURCHER, Pascal PEU,
Hubert BRUGÈRE, Jean-Jacques GODON¹

► Motivations et objectifs

L'élevage français génère chaque année 300 millions de tonnes de déjections animales qui ont pour exutoire final le sol. Environ la moitié de ces déjections est perdue aux champs par les élevages extensifs bovins, tandis que le reste est récupéré sous forme de fumier ou de lisier qui sont épandus sur les terres agricoles. La totalité des lisiers porcins (soit environ 19 millions de tonnes) est récupérée et gérée selon différentes filières en fonction des contraintes réglementaires liées à la quantité d'azote épandable (directive européenne nitrate — 91/676/CEE). Ainsi, lorsque la surface d'épandage d'un élevage est suffisante, le lisier est simplement stocké de quatre à six mois en périodes hivernale et estivale, puis épandu dans les champs (fig. 25.1, type 0). En revanche, lorsque la production de lisier est trop importante par rapport aux surfaces d'épandage, les éleveurs sont contraints de traiter le lisier pour éliminer l'azote et le phosphore. Actuellement, 78 % des filières de traitement des lisiers sont composées d'un réacteur biologique, auquel viennent s'ajouter des modules de stockage et de traitement physico-chimique (séparation de phase) du

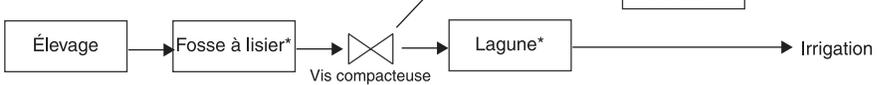
1. Les travaux présentés dans ce chapitre sont une synthèse de plusieurs programmes de recherche financés successivement par le GIS Porcherie verte, l'action transversale Inra « ÉpiÉmerge » et l'Ademe dans le cadre d'un appel à projet de l'Afisse.

lisier (fig. 25.1, types 2 à 5) (Burton et Turner, 2003). Le compostage et les autres traitements (physiques et/ou chimiques) ne représentent que 17 % et 5 % des filières, respectivement.

Type de traitement 0 (n = 4)



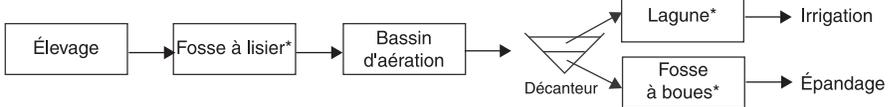
Type de traitement 1 (n = 1)



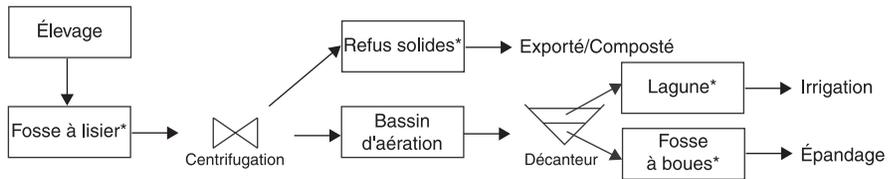
Type de traitement 2 (n = 4)



Type de traitement 3 (n = 3)



Type de traitement 4 (n = 3)



Type de traitement 5 (n = 2)

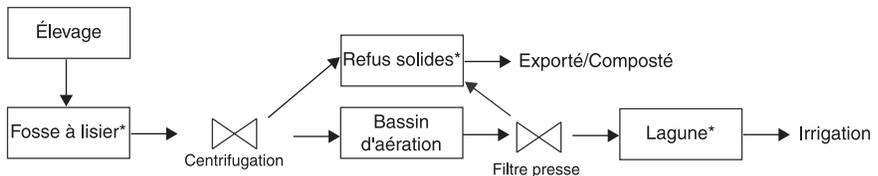


Figure 25.1. Représentation schématique des différentes filières de traitement étudiées.

Les astérisques indiquent les sites de prélèvement. Les filières de traitement biologique du lisier ont été développées pour permettre l'élimination de 75 % de l'azote dans les bassins d'aération et jusqu'à 80 % du phosphore par exportation des refus solides.

Comme tous les excréments animaux, les lisiers peuvent contenir des micro-organismes potentiellement pathogènes pour l'homme et/ou les animaux. Les plus fréquemment retrouvés sont *Salmonella*, *Campylobacter* et *Yersinia enterocolitica*, *Cryptosporidium* spp. et *Ascaris suum* (Guan et Holley, 2003 ; Hutchinson *et al.*, 2005). Ainsi, plusieurs études montrent que l'épandage est une voie d'entrée potentielle des agents pathogènes dans la chaîne alimentaire humaine. Le risque sanitaire

est particulièrement important lorsque le lisier est épandu sur des sols destinés à recevoir des cultures de végétaux consommés crus (Burton et Turner, 2003 ; Guan et Holley, 2003). Enfin, il a été observé une persistance et une nette augmentation du nombre de germes pathogènes dans les sols après l'épandage (Gessel *et al.*, 2004). Il existe donc aussi des risques de propagation de germes pathogènes tels que *Salmonella*, du porc à d'autre bétail *via* l'épandage réalisé près ou sur des pâtures.

Traditionnellement, le danger sanitaire est évalué par le dénombrement des bactéries pathogènes ou des indicateurs fécaux présents dans les effluents des filières de traitement. Les groupes bactériens les plus utilisés comme indicateurs de traitement sont *Escherichia coli* et les entérocoques intestinaux. Plusieurs études ont ainsi montré une diminution des concentrations des indicateurs (*E. coli* et entérocoques) et des germes pathogènes *Salmonella* au cours du stockage du lisier en fosse anaérobie (Hutchinson *et al.*, 2005). De même, les études menées sur les procédés de traitement biologique ont mis en évidence l'implication du degré d'aération, de la température ou encore des traitements physiques tels que la séparation solide/liquide, sur la persistance des micro-organismes entériques. Cependant, la plupart des études publiées ont été effectuées lors d'un entreposage inerte du lisier, sans apport de lisier frais ou bien encore avec des ensemencements artificiels de bactéries.

Depuis plusieurs années, des techniques de microbiologie moléculaire ont été développées pour identifier et suivre le devenir des micro-organismes dans l'environnement sans culture préalable (chapitre 9). Ces techniques sont généralement basées sur la détection des gènes codant pour les ARN ribosomiques microbiens (Amann *et al.*, 1995). Appliquées à la flore fécale porcine et au lisier, elles ont souligné l'extrême diversité de ces écosystèmes, et notamment la part importante de micro-organismes encore non cultivés. Ainsi, l'inventaire de la flore fécale porcine a révélé la présence de 375 espèces différentes de micro-organismes, dont seulement 17 % étaient proches d'espèces déjà connues (Leser *et al.*, 2002). Le même constat a été effectué sur deux études de lisier de porc, où seulement 34 et 56 % des phylotypes observés étaient proches d'espèces déjà connues (Snell-Castro *et al.*, 2005 ; Whitehead et Cotta, 2001). Dans le cadre de l'action transversale « ÉpiÉmerge », nous avons proposé d'analyser l'impact des filières de traitement du lisier sur l'élimination de la flore fécale porcine en comparant deux approches : une approche de microbiologie culturale, qui permet le dénombrement des micro-organismes indicateurs de contamination fécale et des pathogènes ; une approche de biologie moléculaire, qui permet de suivre les populations microbiennes dominantes du lisier sans culture et sans connaissance préalable.

► Méthodologie et résultats

Prélèvements et analyses

Les résultats présentés résultent de trois campagnes de prélèvement réalisées entre décembre 2002 et juillet 2007. Ils concernent 17 élevages intensifs naisseurs engraisseurs et 6 modes différents de gestion des lisiers (fig. 25.1).

Dans une première campagne effectuée en région Midi-Pyrénées, la communauté microbienne d'un lisier de porc a été suivie mensuellement sur une période de six mois à toutes les étapes d'une filière de traitement physique du lisier (fig. 25.1, type 1), depuis les fèces jusqu'à l'épandage. Vingt-quatre prélèvements ont été effectués (Peu *et al.*, 2006).

Lors des deux campagnes suivantes, les lisiers et effluents de seize élevages bretons possédant (ou pas) des filières de traitement biologique du lisier ont été analysés (fig. 5.1, types 0 et 2 à 5). Pour chaque élevage, des prélèvements ont été effectués directement en sortie du bâtiment d'élevage (lisier brut) et sur chacun des effluents de la filière de traitement des lisiers en période d'épandage, soit un total de 48 prélèvements (Pourcher *et al.*, 2007).

Les résultats présentés sont donc une compilation de vingt échantillons de lisiers bruts, quatorze échantillons de lisiers stockés en fosse anaérobie, douze boues issues du traitement aérobie des lisiers, neuf refus solides de séparation solide/liquide du lisier et dix-sept échantillons de lagunes de stockage du lisier traité. Pour chaque fosse de stockage, le lisier a été homogénéisé à l'aide d'une hélice marine pendant au moins deux heures. Pour les autres ouvrages, un prélèvement moyen a été réalisé par le mélange d'au moins cinq prélèvements effectués en des points différents des ouvrages. Les prélèvements ont été traités au laboratoire dans un délai de douze heures et ont été analysés selon des approches culturales et moléculaires décrites précédemment (Peu *et al.*, 2006 ; Pourcher *et al.*, 2007).

Les analyses bactériologiques ont consisté à dénombrer *E. coli*, les entérocoques, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*, et à rechercher la présence de *Listeria monocytogenes*. Elles ont été effectuées en triplicat, afin de tenir compte de l'hétérogénéité des matrices. Les *E. coli* et les entérocoques ont été dénombrés par étalement de dilutions en série sur milieux sélectifs ; les spores de *C. perfringens* et les salmonelles ont été dénombrées selon la méthode statistique du nombre le plus probable (NPP), tandis que la présence de *L. monocytogenes* a été détectée dans 25 ou 10 g d'échantillon par enrichissement suivi d'un isolement sur milieu chromogène.

Les analyses moléculaires ont été réalisées par amplification PCR des gènes codant pour les ARN ribosomiques 16S bactériens et électrophorèse SSCP (*Single Strand Conformation Polymorphism*) des produits de PCR obtenus (Dabert *et al.*, 2002). Les micro-organismes présents dans chaque prélèvement ont été analysés et leurs chromosomes purifiés. Les gènes codant pour les ARNr 16S ont été partiellement amplifiés *in vitro* par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Le mélange de fragments d'ADNr 16S obtenu, représentatif des micro-organismes présents dans le prélèvement de départ, a été séparé par électrophorèse SSCP. Cette technique permet de distinguer des fragments d'ADN de même taille, mais de séquence différente. La communauté microbienne du prélèvement de départ apparaît alors comme un profil de pics où chaque pic dominant correspond à une espèce microbienne différente. La hauteur du pic représente sa proportion relative dans l'écosystème. La comparaison des profils permet de suivre rapidement l'évolution des populations microbiennes dominantes de l'écosystème (fig. 25.2).

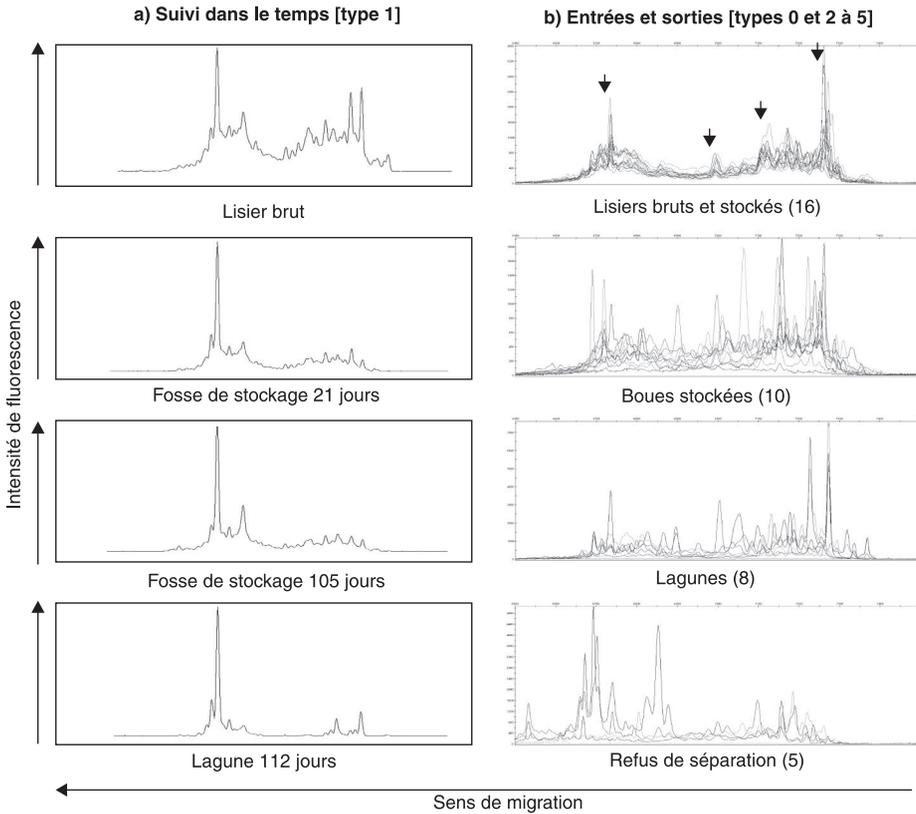


Figure 25.2. Aligement (et superposition en b) des profils SSCP des communautés bactériennes de prélèvements obtenus : a) lors du suivi dans le temps d'une filière de type 1 ; b) lors de la comparaison des entrées et sorties de filières de type 0 et 2 à 5. Les profils ont été alignés et les pics, migrant à la même position, correspondent à la même espèce.

Analyses bactériologiques des effluents d'élevages porcins

Les études effectuées mettent en évidence quatre résultats majeurs :

- une variabilité des concentrations en germes indicateurs dans les lisiers bruts, indépendante de la durée de stockage ;
- une différence de survie des trois germes indicateurs au cours des traitements ;
- la présence de *Salmonella* et de *L. monocytogenes* dans les lisiers et certains sous-produits destinés à l'épandage ;
- un effet inhibiteur des filières de traitement sur l'ensemble des germes étudiés, moins marqué dans les filières de type 1 qui n'utilisent pas de traitement biologique.

Les dénombrements effectués sur les lisiers bruts en sortie de bâtiment d'élevage montrent une forte variabilité des concentrations en germes indicateurs d'un élevage à un autre. Ainsi, les lisiers bruts contiennent $2,3 \times 10^3$ à $1,6 \times 10^5$ *E. coli*, $2,1 \times 10^3$

à $3,1 \times 10^5$ entérocoques et 2×10^3 à $1,2 \times 10^6$ *C. perfringens* g⁻¹ MB (par gramme de matière brute). Selon les filières de traitement utilisées, ces concentrations vont évoluer différemment.

Ainsi, le simple stockage en fosse anaérobie n'a pas d'impact significatif sur les concentrations en germes du lisier. Les concentrations en germes indicateurs ne diffèrent pas significativement entre les lisiers stockés moins d'un mois et ceux correspondant à une durée de stockage supérieure à six mois (tabl. 25.1).

Tableau 25.1. Effet des traitements sur trois indicateurs.

Matrices comparées [type de traitement]	Abattement (en log ₁₀)*		
	<i>E. coli</i>	Entérocoques	Spores de <i>C. perfringens</i>
<i>Traitement physique</i>			
Lisier brut/lisier stocké [type 1]	< 0,1	< 0,1	–
Lisier brut/lagune [type 1]	0,42	< 0,1	–
Lisier brut/refus [type 1]	1,65	1,88	–
<i>Traitements biologiques</i>			
Lisier brut/lisier stocké [types 0 et 2 à 5]	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Lisier/boues [types 2 à 5]	1,95	1,3	< 0,1
Boues/lagune [types 3 et 4]	2,1	1,5	2,3
Lisier/refus [types 4 et 5]	> 3,1	> 3,8	> 2,7
Lisier/lagune [types 3 à 5]	> 4,4	> 4,6	> 3,4

* Abattement = log₁₀ (matrice lisier entrée/matrice lisier sortie).

En revanche, les différents traitements physiques et/ou biologiques permettent un abattement des concentrations en germes dans les effluents (tabl. 25.1). Le traitement physique simple (type 1), qui consiste dans une séparation des phases solides/liquides du lisier et dans leur entreposage en lagune et en tas, a un impact plus faible que celui des traitements biologiques. Ces derniers, qui associent une digestion aérobie et un stockage des boues (type 2 à 5), entraînent un abattement des germes indicateurs compris entre 1,3 et 2 unités logarithmiques, tandis que l'abattement le plus important est observé entre le lisier brut et les eaux de lagunes (tabl. 25.1). Les concentrations observées dans les boues qui fluctuent de $4,2 \times 10^1$ à 1×10^3 *E. coli* g⁻¹ MB et de $9,7 \times 10^1$ à $6,4 \times 10^3$ entérocoques g⁻¹ MB sont significativement plus faibles ($p < 0,05$) que celles des lisiers. Les sous-produits correspondant aux refus

de centrifugation et aux eaux de lagune sont les plus faiblement contaminés, avec des concentrations en germes indicateurs inférieures à 5×10^2 bactéries g^{-1} MB.

L'impact du traitement biologique est moins marqué pour les entérocoques, dont les concentrations dans les boues sont significativement plus importantes que celles de *E. coli* ($p < 0,001$), traduisant un comportement différent des deux indicateurs au travers de la filière. La différence de comportement est encore plus prononcée pour *C. perfringens*, dont les concentrations moyennes ne diffèrent pas significativement entre les lisiers bruts et les boues (tabl. 25.1).

L'étude a été complétée par la recherche des germes pathogènes *Salmonella* et *L. monocytogenes*. Ces deux bactéries, retrouvées dans les lisiers bruts et stockés, et dans une moindre mesure dans les boues, n'ont pas été détectées dans les lagunes et les refus de séparation des filières de traitement biologique (tabl. 25.2). *Salmonella* a été détectée dans 50 % des lisiers bruts à des concentrations ne dépassant pas 3 bactéries g^{-1} MB et dans 20 % des boues épandues. *L. monocytogenes* a été mise en évidence dans 56 % des lisiers bruts, et a également été retrouvée dans 20 % des boues. Par ailleurs, la présence des *L. monocytogenes* paraît indépendante de celle des salmonelles, dans la mesure où les deux germes n'ont pas été systématiquement mis en évidence dans les mêmes échantillons (données non présentées).

Tableau 25.2. Concentrations en *Salmonella* (g^{-1} de matière brute) et prévalence de *Salmonella* et *L. monocytogenes* dans les lisiers bruts et les sous-produits de 17 élevages.

Matrices	N ^a	<i>Salmonella</i> g^{-1b}	Fréquence de détection (%) ^c	
			<i>Salmonella</i>	<i>L. monocytogenes</i>
<i>Traitement physique</i>				
Lisier brut (type 1)	4	2,7 (2,5)	50	100
Lisier stocké (type 1)	9	2,2 (2,1)	78	100
Lagune (type 1)	7	2,5 (2,7)	71	43
Refus de séparation (type 1)	4	ND	0	75
<i>Traitement biologique</i>				
Lisier brut (types 1 à 4)	12	0,27 (0,35)	50	42
Lisier stocké (type 0)	5	2,8 (5,5)	80	0
Boues	10	0,033 (0,004)	20	20
Lagunes	8	ND	0	0
Refus de séparation	4	ND	0	0

^a n : nombre d'échantillons.

^b Moyenne et écart-type entre parenthèses ; ND : non détectée.

^c Dans 25 g de MB pour le type 1 et 10 g de MB pour les types 0 et 2 à 5.

Analyses moléculaires des effluents d'élevages porcins

Les communautés microbiennes des 72 prélèvements ont été analysées par amplification PCR de la région V3 des ADNr 16S microbiens et électrophorèse capillaire

SSCP des produits de PCR obtenus. L'alignement d'une partie des profils SSCP, présenté sur la figure 25.2, met en évidence trois résultats majeurs :

- une grande diversité microbienne, accompagnée d'une similarité de structure, pour les lisiers bruts avec des populations dominantes présentes dans plus de 80 % des profils ;
- un faible impact du stockage en fosse sur la communauté microbienne du lisier, par rapport aux traitements biologiques ;
- la persistance de populations dominantes du lisier au travers des filières de traitement les moins efficaces.

Pour chaque profil, les limites de résolution de la technique sont atteintes, et la communauté apparaît comme une succession ininterrompue de pics où seuls quelques pics dominants bien individualisés (correspondant chacun à une population microbienne spécifique) surgissent d'un bruit de fond de populations « sous-dominantes ». Ces profils sont caractéristiques des écosystèmes présentant une grande diversité (Loisel *et al.*, 2006). Cependant, quatre pics dominants (ou zones de pics, notées par des flèches, fig. 25.2b) sont presque systématiquement présents dans les lisiers bruts, suggérant l'existence d'espèces microbiennes typiques des lisiers de porcs. Ces pics ont été identifiés comme appartenant aux groupes des *Clostridium* et des *Bacteroidales* (Pourcher *et al.*, 2007). Cette homogénéité de composition de la flore microbienne des lisiers bruts pourrait s'expliquer par la grande standardisation des races et de l'alimentation des animaux, et par la faible évolution de la communauté microbienne du lisier brut pendant le stockage anaérobie.

Le suivi réalisé sur la fosse de stockage de la filière de type 1 montre que les profils bactériens changent surtout lorsque le lisier est transféré d'un ouvrage de traitement à un autre (fig. 25.2a). En effet, le profil SSCP du lisier brut se différencie de celui du lisier stocké en fosse par son allure générale et par un nombre réduit de pics individualisés. Une fois dans la fosse de stockage, le profil évolue peu dans le temps, sauf lorsque le lisier est transféré dans la lagune où un troisième type de profil, avec une diversité apparente réduite, est observé. Plus en détail, il apparaît que les pics dominants visibles sur le profil de la lagune proviennent de populations bactériennes déjà visibles sur le profil des lisiers bruts et qui ont perduré jusque dans la lagune. Ces pics ont été identifiés comme proches de bactéries d'origine intestinale appartenant aux genres *Clostridium*, *Porphyromonas* et *Lactobacillus* (Peu *et al.*, 2006).

Les profils SSCP obtenus sur les filières de traitement biologique confirment ces observations. Les profils SSCP des boues, des lagunes et des refus de séparation sont très différents de ceux obtenus pour les lisiers bruts (fig. 25.2b). Les communautés microbiennes semblent moins homogènes et une plus grande diversité de pics est observée. Les quatre pics majoritaires repérés dans les profils de lisier brut ne sont plus systématiquement visibles dans tous les profils, même s'ils persistent dans un certain nombre d'échantillons. Ces observations suggèrent une évolution forte de la communauté microbienne du lisier et une disparition progressive des groupes bactériens dominants.

Dans l'ensemble, ces observations sont en accord avec les dénombrements effectués par les méthodes culturales qui montrent un impact faible du stockage anaérobie par rapport aux traitements biologiques.

» Discussion

Les communautés microbiennes des lisiers et des effluents de 17 élevages ont été analysées selon deux approches complémentaires. L'approche culturelle classique permet d'accéder aux groupes microbiens sous-dominants et à un dénombrement des bactéries indicatrices et pathogènes. Elle permet de calculer un abattement sur les filières considérées. L'approche moléculaire permet la mise en évidence de micro-organismes dominants qui persistent au travers des filières de traitement des déjections sans avoir *d'a priori* sur leur identité et indépendamment de notre capacité à les cultiver. Cependant, comparée à l'approche culturelle, cette approche n'est pas quantitative et elle ne permet de visualiser que les populations microbiennes très dominantes dans l'écosystème (de l'ordre du pour cent).

Concernant l'évolution de la communauté microbienne des lisiers au travers des différentes filières de traitement, les deux approches montrent les mêmes tendances. Les variations qualitatives et quantitatives sont non significatives lorsque le lisier est stocké en fosse anaérobie jusqu'à des durées de six mois. En revanche, elles deviennent significatives lorsque des traitements physiques ou surtout biologiques sont appliqués au lisier. Il apparaît donc que la durée de stockage du lisier brut en fosse ne semble pas influencer le nombre de germes indicateurs. Les travaux effectués par Côté *et al.* (2006) montrent que le temps estimé pour une absence de détection des *E. coli* initialement présents à une concentration de 10^3 à 10^4 germes g^{-1} de lisier stocké est de 54 à 114 jours. En revanche, un abattement significatif des germes indicateurs et des agents pathogènes est généralement observé dès lors qu'un traitement est appliqué au lisier. L'abattement le plus faible est observé dans les filières qui possèdent un simple entreposage séparé des phases liquides et solides du lisier (type 1, fig. 25.1). L'abattement le plus fort est observé dans les filières qui contiennent une étape de digestion aérobie du lisier et une finition des sous-produits liquides et solides en lagunage et stockage en tas, respectivement. Cette observation s'explique par le fait que les communautés microbiennes sont fortement influencées par les paramètres physico-chimiques de leur environnement. Assez logiquement, les filières de traitement qui conduisent à des conditions très différentes de celles du tube digestif des animaux et qui mettent en compétition la flore fécale du lisier avec d'autres communautés de micro-organismes (digestion aérobie et stockage en tas des refus de séparation) sont les plus efficaces. Le faible impact du stockage en fosse sur les indicateurs fécaux observé dans cette expérience semble en désaccord avec les travaux antérieurs. Cette différence est liée au fait que la plupart des travaux antérieurs ont été effectués dans des systèmes clos ne reflétant pas la réalité (Munch *et al.*, 1987). Dans les élevages, les fosses reçoivent régulièrement du lisier frais augmentant continuellement la concentration en germes et réduisant l'abattement observé pour leur survie.

Concernant l'analyse des dangers liés aux effluents d'élevage, l'approche moléculaire montre clairement la persistance de populations dominantes au travers des filières de traitement. Certaines de ces populations ont pu être identifiées *a posteriori* comme proches d'espèces fécales non pathogènes. Cependant, elles ne donnent pas d'idée sur la concentration de ces germes. L'approche culturelle, en revanche, permet de dénombrer précisément les germes indicateurs en entrée et sortie de filières et de

calculer des abattements. Il en résulte que les lisiers bruts présentent des concentrations variables, mais importantes, de germes indicateurs et qu'ils contiennent fréquemment des agents pathogènes. Les fluctuations des concentrations en germes indicateurs observées entre les élevages, de l'ordre de 2 unités logarithmiques, sont en accord avec les données de la littérature (Côté *et al.*, 2006 ; Hutchinson *et al.*, 2005 ; Guan et Holley, 2003). Il en est de même pour la présence de *Salmonella*, agent pathogène couramment associé au porc, détectée à une fréquence de 59 % dans les lisiers bruts. En revanche, les données sur *L. monocytogenes* dans les lisiers sont rares. La présence de *L. monocytogenes* dans 56 % des lisiers bruts et dans 20 % des boues reflète sa capacité à survivre aux traitements.

Les traitements appliqués aux effluents d'élevages porcins, initialement mis en place pour éliminer l'azote et le phosphore, permettent donc un abattement de la charge bactérienne, sans toutefois obtenir une hygiénisation complète de tous les produits épandus. Ils ne sont généralement pas suffisants pour éliminer totalement les salmonelles et *L. monocytogenes* des lisiers bruts et des boues, ce qui implique l'existence d'un risque potentiel de dissémination de ces germes lors de l'épandage.

► Perspectives

Souvent présentées en opposition, les approches culturelles et moléculaires sont en réalité à l'heure actuelle très complémentaires. L'approche culturelle reste la seule qui permette des études d'activité microbienne et le dénombrement de germes en faible concentration (pouvant atteindre jusqu'à 0,1 bactérie par g de matière). Le point faible de l'approche moléculaire est son manque de sensibilité, puisqu'elle ne permet pas de quantifier des populations microbiennes de concentration inférieure à 10^4 germes par g ou ml d'échantillon environnemental.

En revanche, les outils moléculaires (chapitre 9) sont très attractifs par : a) leur rapidité d'utilisation pour l'identification de germes longs ou difficiles à isoler et/ou cultiver ; b) leur capacité à traiter un grand nombre d'échantillons de manière automatique ; et c) leur capacité, dans le cas de l'approche que nous avons utilisée, à fournir une image globale des communautés microbiennes permettant de visualiser rapidement plusieurs populations microbiennes différentes sans *a priori* et sans nécessité de culture. C'est cette dernière propriété qui a été longtemps sous-exploitée et pour laquelle plusieurs travaux de recherche appliqués ou fondamentaux sont en cours de développement. Ces travaux reposent sur les idées suivantes :

- un profil SSCP tel que nous l'avons vu pour le lisier, contient toute la diversité microbienne de l'échantillon (visible dans les pics ou invisible dans la masse du bruit de fond). L'analyse mathématique et statistique de ces profils pourrait nous permettre de calculer la biodiversité de l'échantillon (Loisel *et al.*, 2006). Si cet outil était validé, il pourrait alors être utilisé comme outil de surveillance de la biodiversité des écosystèmes naturels (sols, eaux et air) et être un signal d'alerte lorsqu'un événement extérieur altère cette biodiversité ;

- dans la même idée, certains écosystèmes comme les procédés industriels de fermentation des produits alimentaires, voire même les tubes digestifs humains et animaux, apparaissent relativement stables ou contiennent une base de populations

microbiennes communes stable. Le suivi moléculaire de ces flores microbiennes pourrait permettre de détecter leur invasion par une population nouvelle inconnue (émergence) ou leur altération suite à un événement extérieur (invasion bactérienne ou virale non détectée, toxine, trouble lié à l'hôte dans le cas des systèmes digestifs) et prévenir les dysfonctionnements à venir (Tanguy *et al.*, 2007) ;

– enfin, dans la suite des travaux présentés ici sur l'aspect sanitaire des effluents d'élevage, nous travaillons à la caractérisation de marqueurs spécifiques des déjections animales pour identifier l'origine des contaminations fécales dans l'environnement. En effet, la détection de ces contaminations est traditionnellement effectuée par recherche d'*E. coli* et des entérocoques fécaux. Si ces micro-organismes sont connus comme étant typiquement fécaux, ils sont communs à un grand nombre d'organismes et leur détection ne présume en rien de leur origine (humaine, porcine, bovine, aviaire, etc.). Pourtant, il est nécessaire de caractériser la source de chaque contamination si nous voulons mettre en place des mesures de prévention. Nous avons utilisé l'approche moléculaire par SSCP pour comparer systématiquement les communautés microbiennes de plusieurs dizaines de matières fécales humaines et animales avec celles des effluents d'élevages et de stations d'épurations. Des populations microbiennes qui apparaissent dominantes et spécifiques des effluents porcins ont pu être identifiées. Des outils moléculaires permettant leur quantification dans l'environnement sont en cours de développement (Pourcher *et al.*, 2007).

Effluents d'abattoir et appréciation du risque d'émergence de bactéries pathogènes

Estelle LOUKIADIS, Monique KÉROURÉDAN,
Éric OSWALD, Hubert BRUGÈRE

►► Motivations et objectifs

La bactérie *Escherichia coli* a longtemps été considérée comme un simple commensal du *tractus* digestif des mammifères. Cependant, grâce à leur multiplication rapide et à la plasticité de leurs génomes, certaines souches sont capables de coévoluer avec leurs hôtes et d'échapper à leurs mécanismes de défense. Ces propriétés expliquent en grande partie l'émergence régulière de nouvelles souches pathogènes (pathovars) ayant acquis par échange génétique des facteurs de virulence portés par des éléments génétiques mobiles (prophages, plasmides conjugatifs...).

Parmi ces pathovars, les *E. coli* entérohémorragiques (EHEC) sont considérés à l'heure actuelle comme des pathogènes émergents en santé publique. Depuis 1982, ils ont souvent été incriminés lors d'épidémies de colites hémorragiques et de syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) (Caprioli *et al.*, 2005).

Les EHEC possèdent un arsenal de facteurs de virulence dont la liste et le rôle exacts restent à déterminer. Les deux protéines majeures impliquées dans leur pouvoir pathogène sont, d'une part l'intimine codée par le gène *eae* et responsable de lésions intestinales, et d'autre part les toxines Shiga-like codées par les gènes *stx*₁ ou *stx*₂ et capables de provoquer la mort des cellules intestinales, vasculaires et rénales. Les souches de *E. coli* capables de produire ces toxines sont dénommées STEC pour « *Shiga-like Toxin producing E. coli* », mais toutes ne provoquent pas de maladie chez l'homme (Boerlin *et al.*, 1999).

La majorité des épidémies recensées à ce jour est associée à la consommation d'aliments d'origine bovine, mais l'ingestion d'autres denrées alimentaires ou d'eau, les contacts directs avec les animaux, le fumier ou le sol, et les visites d'exploitations, sont aussi incriminés (Caprioli *et al.*, 2005).

Vingt à trente pour cent des bovins et des ovins sont porteurs sains de STEC. La grande disparité des taux de prévalence des STEC chez les ruminants tient à l'existence de nombreux facteurs de variation liés à l'âge, au type de production et à l'état physiologique des animaux, mais également aux techniques d'étude utilisées. Principaux réservoirs de STEC, les ruminants participent à la contamination de l'environnement, qui devient alors le relais indispensable à l'entretien du cycle épidémiologique de ces agents pathogènes.

Les STEC semblent pouvoir survivre et rester infectieux pendant plusieurs semaines dans l'environnement agricole (sédiment d'abreuvoir, fèces ou fumier sur le sol) (Caprioli *et al.*, 2005 ; Maule, 2000). Ils ont également été retrouvés dans les boues d'épuration des eaux usées (chapitre 25) issues des industries de transformation des produits d'origine animale (abattoir en particulier) (Höller *et al.*, 1999 ; Manandhar *et al.*, 1997 ; Vernozy-Rozand *et al.*, 2002). Ainsi, l'épandage des effluents d'élevage et des boues de station d'épuration des industries agroalimentaires peuvent favoriser la dissémination des STEC à grande échelle dans les sols et les eaux superficielles. Cette pratique peut donc représenter un risque pour la santé publique.

Les connaissances sur le comportement et les caractéristiques des STEC dans l'environnement, en particulier au cours des phases de traitement des eaux usées, restent parcellaires et aucun plan de surveillance des STEC dans l'environnement n'a été mis en place en France. L'établissement d'un profil de risque STEC reste une préoccupation tant nationale qu'internationale (*Codex alimentarius*).

Cette étude est basée sur la recherche de STEC dans les effluents d'un type d'établissement industriel agroalimentaire particulier : l'abattoir. L'abattoir rassemble en effet un grand nombre d'animaux de toutes espèces, de tous âges, de tous types et de provenances variées, et par ailleurs ses eaux usées sont majoritairement contaminées par la flore du *tractus* digestif des animaux de boucherie. Les eaux usées des abattoirs concentrent donc artificiellement de nombreuses espèces et souches bactériennes, dont *E. coli*, et pourraient à ce titre favoriser l'émergence de flux de gènes de pathogénicité.

Aussi, cette étude vise à :

- améliorer les connaissances sur les flux de gènes de pathogénicité chez les *E. coli* retrouvés dans les effluents des abattoirs et leur évolution, non seulement au cours des différentes étapes d'épuration, mais aussi dans le milieu récepteur, les eaux de surface, et sur les conditions d'émergence de nouvelles souches pathogènes au sein de la population de colibacilles ;
- aider à évaluer le risque pour la santé publique lié à la dissémination de souches de colibacilles pathogènes dans l'environnement par épandage d'effluents d'abattoir ;
- permettre une évolution de la notion d'indicateurs de risque d'un point de vue, non plus seulement quantitatif, mais également qualitatif. En effet, l'évaluation du risque lié à l'existence de ces colibacilles dans l'environnement ne se basera plus seulement sur le dénombrement de bactéries potentiellement pathogènes, mais également sur la détection d'un arsenal de facteurs de virulence et sur l'établissement d'un profil de risque des souches d'*E. coli*.

► Méthodologie et résultats

Les effluents de six abattoirs de capacité d'abattage moyenne (environ 10 000 tonnes équivalent carcasse/an) et de six abattoirs de grande capacité (plus de 10 000 tonnes équivalent carcasse/an) ont été prélevés à différentes étapes du processus d'épuration, à différentes saisons et dans des bassins de production différents (Sud-Ouest et Ouest de la France). Les 224 échantillons de lisier, d'effluents et d'eau de rivière ainsi obtenus ont fait l'objet de dénombrements bactériens en accord avec les méthodes Afnor validées en microbiologie alimentaire. La banque de 5 001 isolats d'*E. coli* ainsi obtenue a fait l'objet d'un criblage par PCR multiplex pour la recherche des trois principaux gènes de pathogénicité des EHEC connus à ce jour (*eae*, *stx*₁ et *stx*₂) (China *et al.*, 1996).

Parmi ces 5 001 isolats, 30 souches étaient des STEC et 54 *E. coli* possédaient le seul gène *eae*. Vingt-cinq pour cent (55/224) des prélèvements réalisés étaient contaminés par des *E. coli* porteurs des gènes *eae*, *stx*₁ ou *stx*₂. Cette proportion était similaire pour chacun des abattoirs étudiés. En général, les échantillons prélevés aux stades précoces du processus d'épuration étaient plus contaminés par des *E. coli* et, parmi eux, des *E. coli* porteurs des gènes *eae*, *stx*₁ ou *stx*₂, que les échantillons prélevés aux étapes finales du traitement. Néanmoins, des isolats d'*E. coli* positifs pour les gènes *eae*, *stx*₁ ou *stx*₂ ont été retrouvés dans les effluents destinés à être rejetés dans l'environnement. Globalement, les eaux de rivière prélevées en amont du rejet des abattoirs étaient moins contaminées que les eaux prélevées en aval de ce rejet.

Les 5 001 isolats d'*E. coli* isolés à partir des dilutions décimales des échantillons sont probablement représentatifs des populations majoritaires des *E. coli* présents dans l'environnement. Aussi, afin d'améliorer la sensibilité de détection des populations minoritaires d'*E. coli* O157, une séparation immunomagnétique des *E. coli* O157, a été réalisée à partir des bouillons d'enrichissement des 224 échantillons selon les instructions du fabricant, a permis l'isolement de 31 isolats de séro-groupe O157. Parmi ces 31 isolats, deux souches étaient des STEC et deux autres possédaient uniquement le gène *eae*.

Les isolats de *E. coli* porteurs des gènes *eae* ou *stx* ont fait l'objet d'une caractérisation génotypique et phénotypique complémentaire, afin de préciser leur importance en termes de santé publique. La *stx*₂ étant plus toxique que la *stx*₁, la distinction entre ces deux types de toxines Shiga-like ayant été réalisée par PCR multiplex. Parmi les 32 STEC détectées, quatorze souches étaient porteuses du gène *stx*₁ et 17 possédaient le gène *stx*₂. Une seule souche possédait à la fois les gènes *stx*₁ et *stx*₂. Les sous-types du gène *stx*₂ les plus fréquents chez les souches pathogènes, ont été recherchés par PCR-RFLP. Trois souches possédaient plus de trois variants *stx*₂. Les variants les plus fréquemment isolés ont été, par ordre décroissant, les variants *stx*_{2c}, *stx*_{2c} et *stx*_{2-EDL933}. Des variants non typables ont également été retrouvés. Seulement quatre STEC possédaient également le gène *eae*. Les souches de *E. coli* *eae*-positives ne possédant pas de gènes *stx* peuvent acquérir ces gènes par transfert horizontal et devenir pathogènes pour l'homme. Par ailleurs, de telles souches peuvent également être représentatives de clones de STEC ayant perdu leurs gènes *stx* codés par des phages (Muniesa et Jofre, 2004). Ainsi, cette étude ne s'est pas limitée à la recherche des seuls STEC, mais s'est également intéressée aux souches de *E. coli* non STEC et

Tableau 26.1. Phénotype, génotype et origine des treize isolats d'*E. coli* potentiellement les plus pathogènes pour l'homme détectés dans les effluents des abattoirs étudiés.

Isolats d' <i>E. coli</i> potentiellement les plus pathogènes	Phénotype		Génotype						Point de prélèvement
	Sérotype ^a	Activité FAS ^b	<i>eae</i>	<i>stx</i> ₂	<i>stx</i> ₁	<i>ehecA</i>	<i>saa</i>	<i>toxB</i>	
STEC	O128:H8 ^c	+	β ₁	<i>stx</i> ₂ ^{ph-a} , <i>stx</i> ₂ ^{ph-b}	-	-	-	-	Effluent prétraité rejeté vers une STEP ^d collective
	O128:H8 ^c	NA ^e	-	-	+	-	+	-	Lisier
	O128:H8 ^c	NA	-	-	+	-	+	-	Effluent brut
	O157:H7 ^{f, g}	-	γ ₁	<i>stx</i> ₂ ^{ph-a} , <i>stx</i> ₂ ^{ph-b}	-	+	-	+	Effluent brut
	O157:H7 ^{f, g}	-	γ ₁	<i>stx</i> ₂ ^{ph-a} , <i>stx</i> ₂ ^{ph-b}	-	+	-	+	Effluent brut
<i>E. coli stx-leave+</i>	O26:H11 ^f	+	β ₁	-	-	-	-	-	Effluent prétraité rejeté vers une STEP collective
	O26:[H11] ^f	+	β ₁	-	-	-	-	-	Effluent brut
	O26:[H ?] ^f	+	β ₁	-	-	-	-	-	Effluent brut
	O103:H2 ^f	+	β ₁	-	-	-	-	-	Effluent brut
	O145:[H28] ^f	+	γ ₁	-	-	-	-	+	Effluent brut
	O157:H7 ^f	-	NT ^h	-	-	-	-	-	Effluent brut
	O157:H7 ^{f, g}	+	γ ₁	-	-	+	-	+	Effluent dégrillé
	O157:H7 ^{f, g}	+	γ ₁	-	-	+	-	+	Effluent rejeté dans une rivière

^a Seulement les sérotypes associés à la maladie chez l'homme.

Les antigènes H des souches non mobiles sont indiqués entre crochets et ont été déterminés par analyse PCR-RFLP du gène *flhC*, comme décrit dans le texte. La présence d'un antigène flagellaire différent des 53 antigènes connus (H1 à H56) est indiquée par H ?

^b « Fluorescence actin staining ».

^c Sérotype d'*E. coli* fréquemment associé à des souches EPEC, mais rarement mis en évidence chez des souches EHEC.

^d STEP : station d'épuration.

^e Non applicable.

^f Sérotype d'*E. coli* fréquemment associé à des souches EHEC.

^g *E. coli* isolé des populations minoritaires d'*E. coli* O157 présentes dans les effluents des abattoirs étudiés.

^h Variants d'intimine non typables.

porteuses du gène *eae*. Parmi les cinq 032 *E. coli* isolés dans les effluents des abattoirs étudiés, 56 souches de *E. coli* sont porteuses du seul gène *eae*. Les types et sous-types des gènes *eae* les plus fréquents chez les souches pathogènes, tels que les variants $\beta 1$, $\gamma 2/\delta$ et $\gamma 1$ (Oswald *et al.*, 2000 ; Zhang *et al.*, 2002), ont été majoritairement retrouvés chez les souches isolées. De plus, la majorité des gènes *eae* des souches positives se sont révélés être fonctionnels c'est-à-dire capables d'induire des lésions d'attachement et d'effacement dans des cellules cibles (test FAS). Enfin, l'ensemble des souches d'*E. coli stx*- ou *eae*-positives ont été sérotypées et ont fait l'objet d'une recherche par PCR d'autres facteurs de virulence, comme l'entérohémolysine des EHEC, et d'autres facteurs d'adhésion, comme les « *bundle forming pili* », l'adhésine auto-agglutinante des STEC et le facteur d'adhésion *toxB*. La combinaison des variants génétiques, des facteurs de virulence et des sérotypes obtenus nous a permis de distinguer treize souches d'*E. coli* pouvant être particulièrement dangereuses pour la santé (tabl. 26.1).

Discussion

Nos résultats confirment la forte contamination des effluents d'abattoir (10^3 à 10^7 ufc·ml⁻¹) par des bactéries de la flore intestinale des ruminants (entérobactéries, coliformes totaux, coliformes thermo-tolérants et *E. coli*). De plus, 25 % des prélèvements réalisés sont contaminés par des *E. coli* porteurs des gènes *stx* ou *eae*, ce qui suggère que des *E. coli* potentiellement pathogènes pourraient être ubiquistes dans l'environnement des abattoirs français.

Ces *E. coli* porteurs de gènes *stx* ou *eae* ont été plus fréquemment détectés dans les effluents des stades précoces du processus d'épuration que dans les effluents des stades finaux. Ainsi, le traitement des effluents des abattoirs semble être aussi efficace sur la survie des *E. coli* porteurs de gènes *stx* ou *eae* que sur celle des *E. coli* commensaux. Néanmoins, le dénombrement des *E. coli* ne peut être considéré comme un indicateur fiable de la présence d'*E. coli* potentiellement pathogènes. En effet, le nombre d'*E. coli* ne semble pas être corrélé à la présence ou à l'absence d'*E. coli* potentiellement pathogènes dans les échantillons analysés. Par ailleurs, des *E. coli* porteurs des gènes *stx* ou *eae* ont été retrouvés dans les effluents destinés à être rejetés dans l'environnement. Ces résultats suggèrent que des *E. coli* potentiellement pathogènes sont capables de persister au cours du processus d'épuration des effluents des abattoirs. L'épandage des lisiers et des boues d'épuration sur les terres agricoles, ainsi que le rejet des effluents dans les eaux de surface ou vers des stations d'épuration urbaines, pourraient donc contribuer à la contamination régulière des eaux de surface et à l'entretien du cycle épidémiologique des STEC et, par conséquent, constituer un risque pour la santé publique.

Les isolats d'*E. coli* porteurs des gènes *eae* ou *stx* ont fait l'objet d'une caractérisation génotypique et phénotypique complémentaire, afin de préciser leur importance en termes de santé publique. Les isolats d'*E. coli* porteurs des gènes *eae* ou *stx* montrent une grande diversité de variants de facteurs de virulence et de sérotypes. Les facteurs de virulence les plus fréquents chez les EHEC sont présents chez les *E. coli* étudiés, mais la majorité des souches isolées présentent des combinaisons de facteurs de virulence et de sérotypes peu fréquentes chez les souches EHEC. Ces résultats

montrent que la majorité des *E. coli* isolés sont probablement plus spécifiques de la flore intestinale des animaux de boucherie et sont peu pathogènes pour l'homme (Nakao *et al.*, 2002 ; Oswald *et al.*, 2000 ; Zhang *et al.*, 2002). Néanmoins, ces isolats pourraient jouer un rôle non négligeable dans les réassortiments des facteurs de virulence codés par des éléments génétiques mobiles dans la population des *E. coli* présents dans les effluents des stations d'épurations et dans le milieu récepteur, les eaux de surface. Ils pourraient alors être à l'origine de nouveaux clones pathogènes pour l'homme. L'environnement pourrait ainsi être l'un des principaux réservoirs où s'effectueraient de nombreux échanges de gènes à l'origine de l'émergence de nouveaux clones comportant des risques sanitaires pour l'homme.

► Perspectives

Ces résultats ont permis d'identifier, mais aussi de caractériser, le danger que représentent les souches EHEC présentes dans les effluents des abattoirs d'animaux de boucherie en France. Ils pourront ainsi contribuer à l'analyse du risque pour la santé publique lié à la dissémination de ces pathogènes dans l'environnement. Ils ont fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique internationale à comité de lecture (Loukiadis *et al.*, 2006).

Identification du danger : présence et dissémination de souches pathogènes et de gènes de virulence

Nos résultats montrent que les effluents des abattoirs d'animaux de boucherie en France sont contaminés par des *E. coli* potentiellement pathogènes pour l'homme.

Bien que la majorité d'entre elles aient été détectées dans les effluents des stades précoces du processus d'épuration, certaines souches semblent avoir été capables de survivre au cours du traitement épuratoire des effluents. Aussi, il conviendrait d'étudier plus précisément le comportement de ces souches au cours des différentes phases du processus d'épuration, afin de comparer l'efficacité de chaque procédé de traitement sur leur survie.

Nos résultats montrent également que le rejet des effluents d'abattoir participe à l'entretien du cycle environnemental de souches potentielles d'EHEC. Or, la plupart des gènes de virulence des EHEC sont portés par des éléments génétiques mobiles, et les échanges de gènes — au sein des populations d'*E. coli* présentes, non seulement dans les effluents, mais aussi dans les matrices environnementales où ils sont rejetés —, pourraient être nombreux. En particulier, les gènes phagiques constituent un métagénome considérable pour les populations d'*E. coli* et pourraient jouer un rôle important dans leur évolution. Néanmoins, les mécanismes impliqués dans l'émergence de nouveaux clones EHEC pathogènes sont complexes et encore mal connus. Ainsi, nos résultats soulignent l'importance de la surveillance des flux de gènes de virulence des EHEC dans les populations bactériennes de l'environnement, afin de prévenir les risques environnementaux pour la santé publique.

Nos travaux ont permis de confirmer l'existence du danger que représentent les souches EHEC présentes dans les effluents d'abattoir en France. Désormais, des études complémentaires sont nécessaires pour estimer la prévalence apparente de ces pathogènes dans les effluents des abattoirs et quantifier la probabilité d'exposition de l'homme *via* l'environnement. Afin d'affiner encore cette estimation, il faudrait tenir compte, non seulement du devenir de ces souches dans les milieux récepteurs des effluents, mais également des flux de gènes pouvant s'effectuer entre, d'une part les souches d'*E. coli* potentiellement pathogènes présentes dans les effluents des abattoirs, et d'autre part les populations présentes dans les milieux récepteurs, en particulier dans les eaux usées urbaines où les populations sont plus spécifiques de la flore humaine. Enfin, l'estimation de la probabilité d'exposition de l'homme aux souches EHEC *via* l'environnement devra prendre en compte les caractéristiques des souches détectées dans les effluents des abattoirs.

Caractérisation du danger : pouvoir pathogène des souches d'EHEC potentielles détectées et difficultés d'appréciation

Toutes les souches STEC d'origine animale isolées dans les effluents des abattoirs ne sont pas systématiquement des souches EHEC réellement pathogènes pour l'homme. Dès lors, seule une caractérisation génotypique et phénotypique précise des *E. coli* d'origine animale permet une analyse pertinente du risque pour la santé publique lié à l'existence des *E. coli* potentiellement pathogènes dans les effluents d'abattoir. À l'heure actuelle, seules les données épidémiologiques relatives aux caractéristiques des souches EHEC retrouvées chez les patients permettent d'estimer le pouvoir pathogène réel des souches isolées dans les effluents. Les caractéristiques mises en évidence chez les EHEC constituent autant de critères qu'il s'agit de hiérarchiser et de combiner, afin de détecter le plus efficacement possible les souches potentiellement pathogènes pour l'homme (fig. 26.1).

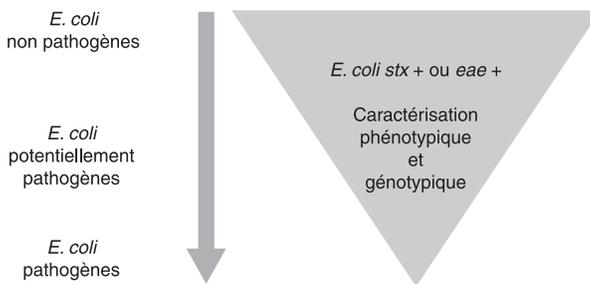


Figure 26.1. Caractérisation génotypique et phénotypique des souches d'*E. coli* détectées dans les effluents des abattoirs : un outil pour l'appréciation de leur pouvoir pathogène pour l'homme.

Cette appréciation du pouvoir pathogène d'une souche d'*E. coli* reste néanmoins délicate. Par exemple, si les protocoles d'enquêtes épidémiologiques se limitent à la seule recherche des souches STEC, certaines souches EHEC ayant perdu leur phage *stx* ne seront pas détectées. De même, si le premier critère retenu est l'appartenance

au seul sérotype O157, les souches EHEC non-O157 ne seront pas mises en évidence. Le choix et l'ordre des autres critères éventuellement retenus sont sujets aux mêmes biais. Enfin, la fonctionnalité des facteurs de virulence devrait également être prise en compte, même si, à ce jour, l'extrapolation des résultats expérimentaux à la pathogénie des souches chez l'homme reste difficile en raison de l'existence de facteurs de sensibilité de l'hôte. Ainsi, les protocoles de détection peuvent être choisis en fonction des connaissances disponibles, du contexte et des objectifs de l'étude (investigations d'épidémiologie ou suite à une épidémie), et des moyens techniques, humains et financiers disponibles.

Afin de mieux comprendre les particularités des souches EHEC pathogènes pour l'homme, de nombreuses études sont encore nécessaires. Les études de séquençage et de génomique comparative des souches isolées chez les patients pourraient ainsi contribuer à mieux connaître la pathogénie des EHEC chez l'homme (facteurs de virulence, mais aussi régulation de leur expression) ; parallèlement, des études visant à augmenter la spécificité des méthodes de détection des EHEC pourraient être entreprises (développement de puces à ADN...) et aboutir à la mise en place d'un protocole de détection standardisé.

La définition des profils types et d'un protocole consensuel de détection des EHEC reste un défi à relever pour mieux comprendre leur épidémiologie et prévenir les risques environnementaux pour la santé publique. Néanmoins, des mesures de gestion globale de ces risques peuvent d'ores et déjà être mises en œuvre.

Nouveaux modes de transmission de souches EHEC des animaux de boucherie à l'homme *via* les effluents des abattoirs et stratégies de contrôle envisageables

À l'heure actuelle, les limites des connaissances et des moyens techniques et financiers disponibles ne permettent pas de garantir l'absence de souches EHEC dans les effluents d'abattoir. Néanmoins, le risque de transmission de ces pathogènes de l'animal à l'homme *via* ces effluents peut être réduit en adoptant, de la production des effluents jusqu'à leur utilisation, des mesures globales de prévention (fig. 26.2).

Le premier stade de prévention consiste à réduire le risque de contamination des effluents par des souches EHEC présentes dans la flore digestive des animaux de boucherie.

L'élimination des animaux porteurs sains de la chaîne alimentaire n'est pas envisageable, en raison de la prévalence élevée des animaux porteurs et de la difficulté de leur dépistage (portage individuel transitoire et techniques de détection insuffisamment sensibles).

Plusieurs approches visant à réduire la colonisation du tube digestif des animaux par les EHEC ont été envisagées (Sargeant *et al.*, 2007). Une des stratégies possibles consiste à augmenter la résistance des animaux à l'infection par des EHEC en utilisant des probiotiques, afin de renforcer la flore compétitive des animaux, des antibiotiques, différents autres additifs alimentaires, comme le chlorate de sodium, des

phages capables de lyser les souches EHEC O157, ou encore en ayant recours à la vaccination. À ce jour, seuls l'ajout de chlorate de sodium dans la nourriture et l'eau de boisson des animaux adultes — ou l'utilisation de probiotiques — semblent efficaces. Toutefois, les régimes alimentaires utilisés dans ce cas ne sont que difficilement transposables aux conditions courantes d'élevage. Aussi, les stratégies les plus pertinentes pour réduire la colonisation du tube digestif des animaux par des EHEC restent à ce jour les mesures visant à réduire le risque de contamination des animaux à la ferme, au vu de leur relative facilité de mise en œuvre (Caprioli *et al.*, 2005). Des mesures de prévention simples peuvent en effet être envisagées, telles que le nettoyage et la désinfection des locaux et des abreuvoirs, dans lesquels il a été démontré que les EHEC pouvaient survivre et se développer. L'adoption de bonnes pratiques de manipulation, de compostage et d'épandage du fumier et des lisiers, semble également tout particulièrement importante afin d'éviter, ou du moins de diminuer, la contamination des aliments et de l'environnement de l'élevage. Enfin, même si les techniques de dépistage ne sont pas encore au point, l'élimination des animaux superexcréteurs, responsables de près de 80 % des transmissions d'EHEC au sein des troupeaux (Matthews *et al.*, 2006), pourrait permettre de réduire le risque de contamination des animaux par des EHEC dans les élevages et par là même, le risque de contamination des effluents d'abattoir.

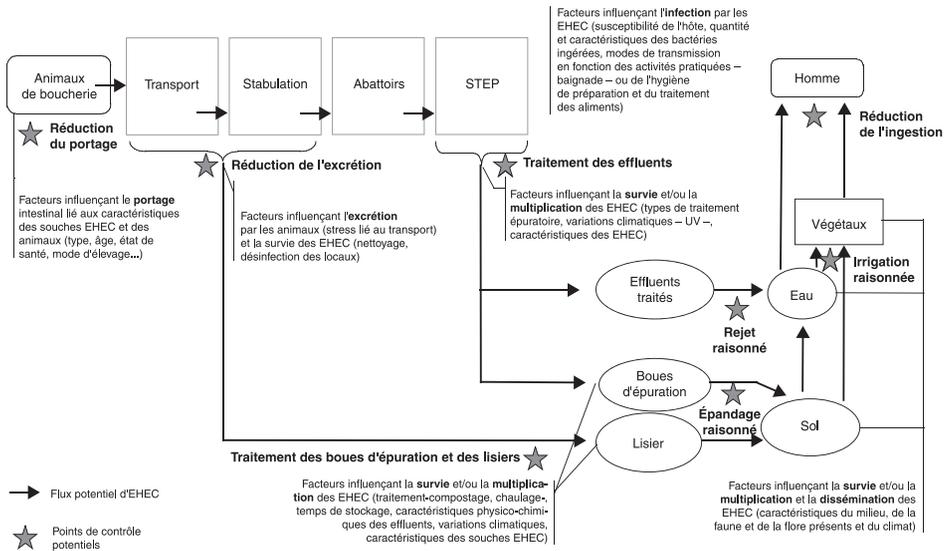


Figure 26.2. Points de maîtrise potentiels et principaux facteurs à prendre en compte pour la gestion du risque de transmission de souches EHEC des animaux de boucherie à l'homme *via* les effluents d'abattoir.

Le second stade de prévention du risque de transmission de ces pathogènes de l'animal à l'homme *via* les effluents d'abattoir consiste à renforcer l'efficacité de leur traitement d'hygiénisation. Néanmoins, même s'ils ne garantissent pas l'absence totale de souches EHEC dans les effluents traités, les procédés d'épuration actuels, en particulier le traitement secondaire, semblent déjà relativement efficaces sur

la survie et la multiplication des EHEC. Les boues d'épuration et les lisiers des abattoirs pouvant être contaminés, un traitement complémentaire de ces effluents avant épandage, tels que le chaulage ou le compostage, pourrait être souhaitable. La comparaison des efficacités des différentes techniques d'épuration devrait permettre de recommander certains types d'installations, en particulier dans les abattoirs rejetant leurs effluents vers une station d'épuration urbaine, à condition toutefois que la réduction attendue du nombre de souches potentielles d'EHEC soit suffisamment significative pour justifier le coût de ces installations.

Le troisième stade de contrôle du risque de transmission de souches EHEC de l'animal à l'homme repose sur une stratégie raisonnée de rejet des effluents dans l'environnement. Il s'agit à ce niveau de limiter le risque de contamination de l'homme de façon directe, mais aussi de façon indirecte, en réduisant le risque de contamination de nouveaux animaux et donc l'entretien du portage animal. De bonnes pratiques d'épandage du lisier et des boues d'épuration peuvent ainsi être mises en place. Par exemple, il serait préférable de respecter une période de stockage des lisiers et des boues d'épuration avant épandage, sans ajout supplémentaire, afin d'optimiser les effets de réduction des populations d'EHEC. De plus, afin de limiter les phénomènes de ruissellement des eaux et de lessivage des sols, l'épandage devrait être réalisé en dehors des périodes de fortes précipitations et sur des sols non gelés, bien travaillés et capables de retenir les eaux de pluie. Une période sans pâturage ; ni récolte après épandage d'au minimum trois semaines, devrait être respectée. Toutes ces mesures de prévention pourront être précisées en fonction des résultats des études relatives à la survie et à la dissémination des EHEC dans les sols, les végétaux et les eaux de surface.

Enfin, le risque de transmission de souches EHEC de l'animal à l'homme *via* les effluents d'abattoir pourrait être réduit en limitant le risque d'ingestion d'eau ou de végétaux contaminés. Il s'agirait pour ce faire d'identifier les situations à risque (pratique de sports nautiques dans les rivières en aval du rejet des abattoirs, consommation de légumes crus cultivés sur un sol fertilisé par du lisier issu des abattoirs...), afin de sensibiliser et de former les usagers des rivières, les exploitants agricoles, les industriels et les consommateurs aux risques encourus. L'analyse des risques liés à la contamination par des EHEC des végétaux ou des eaux (que ce soit les eaux de baignade, de boisson, d'irrigation ou de nettoyage des végétaux) incluant tous les facteurs influençant l'infection de l'homme (tels que les facteurs de susceptibilité de l'hôte, les quantités et les caractéristiques des souches ingérées ou encore les modalités d'ingestion d'eau contaminée ou de préparation et de distribution des aliments), devrait permettre de définir des mesures de prévention plus spécifiques au danger EHEC.

Les stratégies de contrôle du risque les plus pertinentes semblent reposer sur la réduction de la contamination des effluents par les souches EHEC présentes dans la flore digestive des animaux. Cependant, les mesures permettant de diminuer le portage et l'excrétion de ces souches restent encore à définir. Aussi, à l'heure actuelle, la gestion du risque de transmission de ces pathogènes de l'animal à l'homme *via* les effluents d'abattoir repose essentiellement sur des mesures d'hygiène globales. De nombreuses études complémentaires restent nécessaires afin de préciser ces mesures et de les adapter spécifiquement aux risques liés à la présence de souches EHEC dans les effluents d'abattoir.

Références bibliographiques

A

- Ah-You N., Gagnevin L., Grimont P.A.D., Brisse S., Nesme X., Chiroleu F., Bui Thi Ngoc L., Jouen E., Lefeuvre P., Vernière C., Pruvost O., 2009. Polyphasic characterization of xanthomonads pathogenic to members of the Anacardiaceae and their relatedness to species of *Xanthomonas*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 59 : 306-318.
- Allwood A.J., Drew R.A.I. (dir.), 1997. Management of fruit flies in the Pacific. A Regional Symposium. Nadi, Fiji, October 28th-31st 1996. Canberra (Australia), *ACIAR Proceedings* n° 76, 267 p.
- Alvarez A.M., Buddenhagen I.W., Buddenhagen E.S., Domen H.Y., 1978. Bacterial blight of onion, a new disease caused by *Xanthomonas* sp. *Phytopathology*, 68(8) : 1132-1136.
- Amann R.I., Ludwig W., Schleifer K.H., 1995. Phylogenetic identification and *in situ* detection of individual microbial cells without cultivation. *Microbiological Reviews*, 59(1) : 143-169.
- Anderson P.K., Cunningham A.A., Patel N.G., Morales F.J., Epstein P.R., Daszak P., 2004. Emerging infectious diseases of plants: pathogen pollution, climate change and agrotechnology drivers. *Trends Ecol. Evol.*, 19(10) : 535-544.
- Andrew C.O., Cato J.C., Prochaska E.J., 1978. Potential economic impact of a fruit fly infestation on the U.S. citrus industry. *Proceedings of the Florida State Horticultural Society*, 36-46.
- Anonyme, 2007. *1000 diseases mapped!* [en ligne]. Disponible sur <http://cabiblog.typepad.com/hand_picked/2007/04/1000_diseases_m.html>, consulté le 11/06/2010.
- Balenghien T., 2006. *De l'identification des vecteurs du virus West Nile à la modélisation du risque d'infection dans le Sud de la France*. Grenoble, Université Joseph Fourier, Thèse de doctorat.

B

- Basim H., Stall R.E., Minsavage G.V., Jones J.B., 1999. Chromosomal gene transfer by conjugation in the plant pathogen *Xanthomonas axonopodis* pv. *vesicatoria*. *Phytopathology*, 89(11) : 1044-1049.
- Baylis M., Mellor P.S., Wittmann E.J., Rogers D.J., 2001. Prediction of areas around the Mediterranean at risk of bluetongue by modelling the distribution of its vector using satellite imaging. *The Veterinary Record*, 149 : 639-643.
- Boerlin P., McEwen S.A., Boerlin-Petzold F., Wilson J.B., Johnson R.P., Gyles C.L., 1999. Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *Journal of Clinical Microbiology*, 37(3) : 497-503.
- Burton C.H., Turner C., 2003. *Manure management, Treatment strategies for sustainable agriculture*, 2nd ed. Bedford (Royaume-Uni), Silsoe Research Institute, 451 p.

C

Caprioli A., Morabito S., Brugère H., Oswald E., 2005. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Veterinary Research*, 36(3) : 289-311.

Carey J.R., 1991. Establishment of the Mediterranean fruit fly in California. *Science*, 253 : 1369-1373.

Carraro L., Osler R., Loi N., Ermacora P., Refatti E., 1998. Transmission of European Stone Fruit Yellows phytoplasma by *Cacopsylla pruni*. *Journal of Plant Pathology*, 80(3) : 233-239.

Carraro L., Loi N., Ermacora P., 2001. Transmission characteristics of the European stone fruit yellows phytoplasma and its vector *Cacopsylla pruni*. *European Journal of Plant Pathology*, 107(7) : 695-700.

Carraro L., Ferrini F., Ermacora P., Loi N., 2002. Role of wild *Prunus* species in the epidemiology of European stone fruit yellows. *Plant Pathology*, 51(4) : 513-517.

Cêtre-Sossah C., Baldet T., Delécolle J.-C., Mathieu B., Perrin A., Grillet C., Albina, E., 2004. Molecular detection of *Culicoides* spp. and *Culicoides imicola*, the principal vector of bluetongue (BT) and African horse sickness (AHS) in Africa and Europe. *Veterinary Research*, 35(3) : 325-337.

Cêtre-Sossah C., Mathieu B., Setier-Rio M.-L., Grillet C., Baldet T., Delécolle J.-C., Albina E., 2008. Development and evaluation of a real-time quantitative PCR assay for *Culicoides imicola*, one of the main vectors of bluetongue (BT) and African horse sickness (AHS) in Africa and Europe. *Research in Veterinary Science*, 85(2) : 372-382.

China B., Pirson V., Mainil J., 1996. Typing of bovine attaching and effacing *Escherichia coli* by multiplex *in vitro* amplification of virulence-associated genes. *Applied and Environmental Microbiology*, 62(9) : 3462-3465.

Clarke A.R., Armstrong K.F., Carmichael A.E., Milne J.R., Raghu S., Roderick G.K., Yeates D., 2005. Invasive phytophagous pests arising through a recent tropical evolutionary radiation: the *Bactrocera dorsalis* complex of fruit flies. *Annual Review of Entomology*, 50 : 293-319.

Conci C., Rapisarda C., Tamanini L., 1992. Annotated catalogue of the Italian *Psylloidea* – First part (Insecta Homoptera). *Atti dell'*

Accademia Roveretana degli Agiati, ser. VII, 2B : 104-107.

Côté C., Villeneuve A., Lessard L., Quessy S., 2006. Fate of pathogenic and nonpathogenic microorganisms during storage of liquid hog manure in Québec. *Livestock Science*, 102(3) : 204-210.

D

Dabert P., Delgenès J.P., Moletta R., Godon J.J., 2002. Contribution of molecular microbiology to the study in water pollution removal of microbial community dynamics. *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, 1(1) : 39-49.

Desvignes J.-C., 1999. *Maladies à virus des arbres fruitiers*. Paris, CTIFL, 202 p.

Drew R.A.I., Tsuruta K., White I.M., 2005. A new species of pest fruit fly (Diptera : Tephritidae: Dacinae) from Sri Lanka and Africa. *African Entomology*, 13 : 149-154.

Duyck P.F., David P., Quilici S., 2004. A review of relationships between interspecific competition and invasions in fruit flies (Diptera: Tephritidae). *Ecological Entomology*, 29 : 511-520.

Duyck P.F., David P., Quilici S., 2006a. Climatic niche partitioning following successive invasions by fruit flies in la Réunion. *Journal of Animal Ecology*, 75 : 518-526.

Duyck P.F., David P., Junod G., Brunel C., Dupont R., Quilici S., 2006b. Importance of competition mechanisms in successive invasions by polyphagous tephritids in la Réunion. *Ecology*, 87 : 1770-1780.

Duyck P.F., David P., Quilici S., 2007. Can more K-selected species be better invaders? A case study of fruit flies in la Réunion. *Diversity and Distributions*, 13 : 535-543.

Duyck P.F., David P., Pavoine S., Quilici S., 2008. Can host-range allow niche differentiation of invasive polyphagous fruit flies (Diptera: Tephritidae) in la Réunion? *Ecological Entomology*, 33 : 439-452.

E

Ekesi S., Nderitu P.W., Rwomushana I., 2006. Field infestation, life history and demographic parameters of the fruit fly *Bactrocera invadens* (Diptera: Tephritidae) in Africa. *Bulletin of Entomological Research*, 96 : 379-386.

F

Figuerola J., Jiménez-Clavero M.A., Rojo G., Gómez-Tejedor C., Soriguer R., 2007. Prevalence of West Nile virus neutralizing antibodies in colonial aquatic birds in Southern Spain. *Avian Pathology*, 36(3) : 209-212.

Finlay B.B., See R.H., Brunham R.C., 2004. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nature Reviews Microbiology*, 2(7) : 602-607.

Froment A., 1997. Écologie humaine et médecine tropicale. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 90 : 131-138.

G

Gent D.H., Schwartz H.F., Ishimaru C.A., Louws F.J., Cramer R.A., Lawrence C.B., 2004. Polyphasic characterization of *Xanthomonas* strains from onion. *Phytopathology*, 94 : 184-195.

Gent D.H., Al-Saadi A., Gabriel D.W., Louws F.J., Ishimaru C.A., Schwartz H.F., 2005. Pathogenic and genetic relatedness among *Xanthomonas axonopodis* pv. *allii* and other pathovars of *X. axonopodis*. *Phytopathology*, 95(8) : 918-925.

Gessel P.D., Hansten N.C., Goyal S.M., Johnston L.J., Webb J., 2004. Persistence of zoonotic pathogens in surface soil treated with different rates of liquid pig manure. *Applied Soil Ecology*, 25(3) : 181-276.

Gibbs S.E., Hoffman D.M., Stark L.M., Marlenee N.L., Blitvich B.J., Beaty B.J., Stallnecht D.E., 2005. Persistence of antibodies to West Nile virus in naturally infected rock pigeons (*Columba livia*). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12(5) : 665-667.

Gilbert A.J., Bingham R.R., 2005. *Insect trapping guide* (11th edition). CDFA, Pest Detection/Emergency Projects, State of California, Department of Food and Agriculture, 154 p.

Githeko A.K., Lindsay S.W., Confalonieri U.E., Patz J.A., 2000. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. *Bulletin of the World Health Organisation*, 78 : 1136-1147.

Guan T.Y., Holley R., 2003. Pathogen survival in swine manure environments and transmission of human enteric illness. *Journal of Environmental Quality*, 32 : 383-392.

Guis H., Tran A., de La Rocque S., Baldet T., Gerbier G., Barragué B., Biteau-Coroller F., Roger F., Viel J.F., Mauny F., 2007. Use

of high spatial resolution satellite imagery to characterize landscapes at risk for bluetongue. *Veterinary Research*, 38 : 669-683.

Gylfe A., Bergström S., Lundström J., Olsen B., 2000. Reactivation of *Borrelia* infection in birds. *Nature*, 403(6771) : 724-725.

H

Hars J., Augé P., Chavernac D., Balança G., Keck N., Pradel J., Zeller H., 2004. Surveillance de l'infection de l'avifaune camarguaise par le virus West Nile. *Faune Sauvage*, 261 : 54-58.

Höller C., Koschinsky S., Witthuhn D., 1999. Isolation of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* from municipal sewage. *The Lancet*, 353(9169) : 2039.

Hubálek Z., 2004. An annotated checklist of pathogenic microorganisms associated with migratory birds. *Journal of Wildlife Diseases*, 40(4) : 639-659.

Hubálek Z., Halouzka J., 1999. West Nile fever – A reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerging Infectious Diseases*, 5(5) : 643-650.

Humeau L., Roumagnac P., Picard Y., Robène-Soustrade I., Chiroleu F., Gagnevin L., Pruvost O., 2006. Quantitative and molecular epidemiology of bacterial blight of onion in seed production fields. *Phytopathology*, 96(12) : 1345-1354.

Hurtrel B., Quilici S., Jeuffrault E., Manikom R., Georger S., Gourdon F., 2002. État de siège contre la mouche de la pêche, *Bactrocera zonata*. Bilan des opérations de deux années de lutte menées à la Réunion. *Phytoma-La Défense des Végétaux*, 551 : 18-21.

Hutchinson M.L., Walters L.D., Avery S.M., Munro F., Moore A., 2005. Analyses of livestock production, waste storage and pathogen levels and prevalences in farm manures. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(3) : 1231-1236.

J

Jones J.D.G., Dangl J.L., 2006. The plant immune system. *Nature*, 444(7117) : 323-329.

Jourdain E., Gauthier-Clerc M., Bicoût D.J., Sabatier P., 2007. Bird migration routes and risk for pathogen dispersion into western Mediterranean wetlands. *Emerging Infectious Diseases*, 13(3) : 365-372.

K

- Kadota I., Uehara K., Shinohara H., Nishiyama K., 2000. Bacterial blight of Welsh onion : A new disease caused by *Xanthomonas campestris* pv. *allii* pv. *nov.* *Journal of General Plant Pathology*, 66(4) : 310-315.
- Kolar C.S., Lodge D.M., 2001. Progress in invasion biology: predicting invaders. *Trends in Ecology and Evolution*, 16 : 199-204.
- Komar N., Langevin S., Hinten S., Nemeth N., Edwards E., Hettler D., Davis B., Bowen R., Bunning M., 2003. Experimental infection of North American birds with the New York 1999 strain of West Nile virus. *Emerging Infectious Diseases*, 9(3) : 311-322.
- Kuno G., 2001. Persistence of arboviruses and antiviral antibodies in vertebrate hosts: its occurrence and impacts. *Reviews in Medical Virology*, 11(3) : 165-190.

L

- Leser T.D., Amenuvor J.Z., Jensen T.K., Lindecrona R.H., Boye M., Møller K., 2002. Culture-independent analysis of gut bacteria: the pig gastrointestinal tract microbiota revisited. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(2) : 673-690.
- Loisel P., Harmand J., Zemb O., Latrille E., Lobry C., Delgenès J.P., Godon J.J., 2006. Denaturing gradient electrophoresis (DGE) and single-strand conformation polymorphism (SSCP) molecular fingerprintings revisited by simulation and used as a tool to measure microbial diversity. *Environmental Microbiology*, 8(4) : 720-731.
- Lorenz K.-H., Dosba F., Poggi-Pollini C., Llácer G., Seemüller E., 1994. Phytoplasma diseases of *Prunus* species in Europe are caused by genetically similar organisms. *Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, 101(6) : 567-575.
- Loukiadis E., Kérouédan M., Beutin L., Oswald E., Brugère H., 2006. Characterization of Shiga toxin gene (*stx*)-positive and intimin gene (*eae*)-positive *Escherichia coli* isolates from wastewater of slaughterhouses in France. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(5) : 3245-3251.

M

- Malavasi A., Van Sauers Müller A., Midgarden D., Kellman V., Didelot D., Caplong P.,

Ribeiro O., 2000. Regional programme for the eradication of the Carambola fruit fly in South America. In Tan K.H. (dir.), *Area-wide control of fruit flies and other insects pests*. Penang (Malaysia), CABI Publishing, 395-400.

Manandhar R., Bettiol S.S., Bettelheim K.A., Goldsmid J.M., 1997. Isolation of verotoxigenic *Escherichia coli* from the Tasmanian environment. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Disease*, 20(3) : 271-279.

Mathieu B., Perrin A., Baldet T., Delécolle J.-C., Albina E., Cêtre-Sossah C., 2007. Molecular identification of Western European species of *Obsoletus complex* (Diptera: Ceratopogonidae) by an internal transcribed spacer-1 rDNA multiplex polymerase chain reaction assay. *Journal of Medical Entomology*, 44 : 1019-1025.

Matthews L., Low J.C., Gally D.L., Pearce M.C., Mellor D.J., Heesterbeek J.A.P., Chase-Topping M., Naylor S.W., Shaw D.J., Reid S.W., Gunn G.J., Woolhouse M.E.J., 2006. Heterogeneous shedding of *Escherichia coli* O157 in cattle and its implications for control. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 103(3) : 547-552.

Maule A., 2000. Survival of verocytotoxigenic *Escherichia coli* O157 in soil, water and on surfaces. *Symposium Series of Society of Applied Microbiology*, 29(supp.) : 71S-78S.

Meiswinkel R., 2004. Adult characters defining and separating the *Imicola* and *Orientalis* species complexes of the subgenus *Avaritia* Fox, 1955 (*Culicoides*, Diptera: Ceratopogonidae). *Veterinaria Italiana*, 40 : 345-351.

Mellor P.S., Wittmann E.J., 2002. Bluetongue Virus in the Mediterranean Basin 1998-2001. *The Veterinary Journal*, 164 : 20-37.

Morse S.S., 2004. Factors and determinants of disease emergence. *Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Épizooties*, 23 : 443-451.

Munch B., Larsen H.E., Aalbaek B., 1987. Experimental studies on the survival of pathogenic and indicator bacteria in aerated and non-aerated cattle and pig slurry. *Biological Wastes*, 22(1) : 49-65.

Morse S.S., 1995. Factors in the emergence of infectious-diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1(1) : 7-15.

Morvan G., Giannotti J., Marchoux G., 1973. Untersuchungen über die Ätiologie des chlotischen Blattrolls des Aprikosenbaums:

Nachweis von Mykoplasmen. *Phytopathologische Zeitschrift*, 76(1) : 33-38.

Muniesa M., Jofre J., 2004. Abundance in sewage of bacteriophages infecting *Escherichia coli* O157:H7. *Methods in Molecular Biology*, 268 : 79-88.

Murgue B., Murri S., Zientara S., Durand B., Durand J.P., Zeller H., 2001. West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: the return after 35 years. *Emerging Infectious Diseases*, 7(4) : 692-696.

Mwatawala M.W., De Meyer M., Makundi R.H., Maerere A.P., 2006. Seasonality and host utilization of the invasive fruit fly, *Bactrocera invadens* (Diptera: Tephritidae) in central Tanzania. *Journal of Applied Entomology*, 130 : 530-537.

N

Nakao H., Kimura K., Murakami H., Maruyama T., Takeda T., 2002. Subtyping of Shiga toxin 2 variants in human-derived Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated in Japan. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 34(4) : 289-297.

O

Oswald E., Schmidt H., Morabito S., Karch H., Marchès O., Caprioli A., 2000. Typing of intimin genes in human and animal enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli*: characterization of a new intimin variant. *Infection and Immunity*, 68(1) : 64-71.

P

Perra A., Zientara S., Murgue B., Zeller H., Hars J., Mathieu B., Lagneau C., Gloaguen C., Thill E., Durand J.P., de Lamballerie X., Charrel R., Armengaud A., Pradel V., Capek I., Dufour B., 2002. La surveillance du virus West Nile en France en 2001. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 33 : 161-163.

Peu P., Brugère H., Pourcher A.M., Kérouédan M., Godon J.J., Delgenès J.P., Dabert P., 2006. Dynamics of a pig slurry microbial community during anaerobic storage and management. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(5) : 3578-3785.

Picard Y., Roumagnac P., Legrand D., Humeau L., Robène-Soustrade I., Chiroleu F., Gagnevin L., Pruvost O., 2008. Polyphasic characterization of *Xanthomonas axonopodis*

pv. *allii* associated with outbreaks of bacterial blight on three *Allium* species in the Mascarene archipelago. *Phytopathology*, 98(8) : 919-925.

Pourcher A.M., Marti R., Thorigné A., Jégou B., Dabert P., 2007. Effect of anaerobic storage and aerobic digestion on the microorganisms of in pig manure: cultural and molecular approaches. *XIIIth International Congress in Animal Hygien*, Tartu (Estonie), 926-932.

Purse B.V., Tatem A.J., Caracappa S., Rogers D.J., Mellor P.S., Baylis M., Torina A., 2004. Modelling the distributions of « *Culicoides* » bluetongue virus vectors in Sicily in relation to satellite-derived climate variables. *Medical and Veterinary Entomology*, 18 : 90-101.

Q

Quilici S., Duyck P.F., Rousse P., Gourdon F., Simiand C., Franck A., 2005. La mouche de la pêche sur mangue, goyave, etc. à la Réunion. Évolution des recherches et des méthodes de lutte. *Phytoma-La Défense des Végétaux*, 584 : 44-47.

R

Rademaker J.L.W., Louws F.J., Schultz M.H., Rossbach U., Vauterin L., Swings J., De Bruijn F.J., 2005. A comprehensive species to strain taxonomic framework for *Xanthomonas*. *Phytopathology*, 95(9) : 1098-1111.

Rappole J.H., Hubálek Z., 2003. Migratory birds and West Nile virus. *Journal of Applied Microbiology*, 94 (Supplement) : 47S-58S.

Reisen W.K., Wheeler S.S., Yamamoto S., Fang Y., Garcia S., 2005. Nesting Ardeid colonies are not a focus of elevated West Nile virus activity in southern California. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, 5(3) : 258-266.

Roger F., Tatem A.J., de La Rocque S., Hendrickx P., Baylis M., Delécolle J.-C., Rogers, D.J., 2003. L'émergence de la bluetongue en Corse et dans le Bassin méditerranéen (1998-2002) : modélisations des zones à risque à partir de données satellitaires. *Épidémiologie et Santé Animale*, 43 : 127-128.

Roumagnac P., Gagnevin L., Pruvost O., 2000. Detection of *Xanthomonas* sp., the causal agent of onion bacterial blight, in onion seeds using a newly developed semi-selective isolation medium. *European Journal Plant Pathology*, 106(9) : 867-877.

Roumagnac P., Gagnevin L., Gardan L., Sutra L., Manceau C., Dickstein E.R., Jones J.B., Rott P., Pruvost O., 2004a. Polyphasic characterization of xanthomonads isolated from onion, garlic and Welsh onion (*Allium* spp.) and their relatedness to different *Xanthomonas* species. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(1) : 15-24.

Roumagnac P., Pruvost O., Chiroleu F., Hughes G., 2004b. Spatial and temporal analyses of bacterial blight of onion caused by *Xanthomonas axonopodis* pv. *allii*. *Phytopathology*, 94(2) : 138-146.

S

Sargeant J.M., Amezcua M.R., Rajic A., Waddell L., 2007. Pre-harvest interventions to reduce the shedding of *E. coli* O157 in the faeces of weaned domestic ruminants: a systematic review. *Zoonoses and Public Health*, 54(6-7) : 260-277.

Savini G., Goffredo M., Monaco F., Santis P., Meiswinkel R., de Santis P., 2003. Transmission of bluetongue virus in Italy. *The Veterinary Record*, 152 : 119.

Seewooruthun S.I., Permalloo S., Gungah B., Soonnoo A.R., Alleck M., 2000. Eradication of an exotic fruit fly from Mauritius. In Tan K.H. (dir.), *Area-wide control of fruit flies and other insects pests*. Penang (Malaysia), CABI Publishing, 389-394.

Snell-Castro R., Godon J.J., Delgenès J.P., Dabert P., 2005. Characterisation of the microbial diversity in a pig manure storage pit using small subunit rDNA sequence analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 52(2) : 229-242.

Stall R.E., Loschke D.C., Jones J.B., 1986. Linkage of copper resistance and avirulence loci on a self-transmissible plasmid in *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*. *Phytopathology*, 76(2) : 240-243.

T

Tanguy M., Pissavin C., Queguiner M., Cariolet R., Le Diguierher G., Burel C., Fravallo P., 2007. Utilisation de la PCR-SSCP capillaire pour l'étude de la flore digestive de groupes de porcs EOPS. 39^{es} Journées de la Recherche Porcine, Paris, 369-376.

Thébaud G., 2005. *Étude du développement spatio-temporel d'une maladie transmise par vecteur en intégrant modélisation statistique*

et expérimentation : cas de l'ESFY (European Stone Fruit Yellows). Montpellier, École nationale supérieure agronomique, Thèse, 176 p.

Thébaud G., Labonne G., Castelain C., Chadœuf J., 2004. Spatio-temporal analysis of disease spread provides insights into the epidemiology of European stone fruit yellows. *Acta Horticulturae*, 657 : 471-476.

Thébaud G., Peyrard N., Dallot S., Calonnec A., Labonne G., 2005. Investigating disease spread between two assessment dates with permutation tests on a lattice. *Phytopathology*, 95(12) : 1453-1461.

Thébaud G., Sauvion N., Chadœuf J., Dufils A., Labonne G., 2006. Identifying risk factors for European stone fruit yellows from a survey. *Phytopathology*, 96(8) : 890-899.

Toma B., Thiry E., 2003. Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? *Épidémiologie et Santé Animale*, 44 : 1-11.

Torina A., Caracappa S., Mellor P.S., Baylis M., Purse B.V., 2004. Spatial distribution of bluetongue virus and its «*Culicoides*» vectors in Sicily. *Medical and Veterinary Entomology*, 18 : 81-89.

Tran A., Guis H., Biteau-Coroller F., Baragué B., Mathieu B., Setier-Rio M.-L., Gerbier G., Roger F., Baldet T., 2007. Application de la télédétection à l'évaluation du risque d'émergence d'une maladie vectorielle. Introduction et diffusion dans le Sud de la France de *Culicoides imicola*, vecteur de la fièvre catarrhale du mouton. *Télédétection*, 7 : 425-438.

V

Van Sauers Müller A., 1991. An overview of the carambola fruit fly *Bactrocera* species (Diptera: Tephritidae) found recently in Suriname. *Florida Entomologist*, 74 : 432-441.

Vargas R.I., Leblanc L., Putoa R., Eitam A., 2007. Impact of introduction of *Bactrocera dorsalis* (Diptera: Tephritidae) and classical biological control releases of *Fopius arisanus* (Hymenoptera: Braconidae) on economically important fruit flies in French Polynesia. *Journal of Economic Entomology*, 100 : 670-679.

Vayssières J.F., Georgen G., Lokossou O., Dossa P., Akponon C., 2005. A new *Bactrocera* species in Benin among mango fruit fly (Diptera : Tephritidae) species. *Fruits*, 60 : 371-377.

Vernozy-Rozand C., Montet M.P., Lequerrec F., Serillon E., Tilly B., Bavai C., Ray-Gueniot

S., Bouvet J., Mazuy-Cruchaudet C., Richard Y., 2002. Prevalence of verotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) in slurry, farmyard manure and sewage sludge in France. *Journal of Applied Microbiology*, 93(3) : 473-478.

Vitousek P.M., D'Antonio C.M., Loope L.L., Westbrooks R., 1996. Biological invasions as global environmental change. *American Scientist*, 84 : 468-478.

W

Weber T.P., Stilianakis N.I., 2007. Ecologic immunology of avian influenza (H5N1) in migratory birds. *Emerging Infectious Diseases*, 13(8) : 1139-1143.

White I.M., Elson-Harris M.M., 1992. *Fruit flies of economic significance: their identification and bionomics*. Wallington (Grande-Bretagne), CABI/ACIAR.

White I.M., De Meyer M., Stonehouse J., 2000. A review of native and introduced fruit flies (Diptera: Tephritidae) in the Indian ocean islands of Mauritius, Réunion, Rodrigues and Seychelles. *Proceedings of the Indian Ocean Commission Regional Fruit Fly symposium, Flic-en-Flac, Mauritius, June 5-9th 2000*, 15-21.

Whitehead T.R., Cotta M.A., 2001. Characterisation and comparison of microbial popu-

lations in swine faeces and manure storage pits by 16S rDNA gene sequence analyses. *Anaerobe*, 7(4) : 181-187.

Williamson M., 1996. *Biological Invasions*. Londres, Chapman & Hall.

Woolhouse M.E.J., 2002. Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends in Microbiology*, 10 (Supplement) : S3-S7.

Woolhouse M.E.J., Haydon D.T., Antia R., 2005. Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps. *Trends in Ecology & Evolution*, 20(5) : 238-244.

Y

Yvon M., Labonne G., Thébaud G., 2004. Survival of European stone fruit yellows phytoplasma outside fruit crop production areas: a case study in South-Eastern France. *Acta Horticulturae*, 657 : 477-481.

Z

Zhang W.L., Köhler B., Oswald E., Beutin L., Karch H., Morabito S., Caprioli A., Suerbaum S., Schmidt H., 2002. Genetic diversity of intimin genes of attaching and effacing *Escherichia coli* strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(12) : 4486-4492.

Cinquième partie

Barrière d'espèces et émergences virales

L'espèce, de par son patrimoine génétique, ses défenses naturelles et son mode de vie, est à la fois un facteur de protection contre les maladies émergentes et une façon pour les agents pathogènes responsables de ces maladies de trouver de nouveaux territoires vivants dans lesquels tenter de s'engouffrer ; ceci, au hasard de la dérive et de la plasticité génétiques et au travers de la dynamique des contacts interspécifiques, elle-même influencée par l'évolution des pratiques humaines et par les bouleversements écologiques.

Au sein de cet ouvrage, l'étude de la notion de barrière d'espèces — et de sa relation avec le risque d'émergence — a été centrée sur les virus, à partir d'exemples concernant les végétaux, les animaux et l'homme. La grande capacité des virus à passer d'une plante hôte à une autre, et ses conséquences délétères pour les productions végétales, sont présentées par Lecoq *et al.* (chapitre 27). Associant analyses moléculaires et données de terrain, les deux contributions suivantes (Bouzar *et al.*, chapitre 28 ; Erhouma *et al.*, chapitre 29) décryptent la façon dont des virus peuvent passer d'une espèce animale à une autre. Cette partie se conclut par deux chapitres (Cordier *et al.*, chapitre 30 ; Touzé *et al.*, chapitre 31) traitant d'une question clé pour la santé publique : la possibilité d'apparition chez l'homme de maladies graves causées par des virus issus du monde animal.

Malgré les progrès réalisés pour mieux la cerner, la notion de barrière d'espèces — et les déterminants de son franchissement — restent le plus souvent à approfondir en termes biomoléculaires et épidémiologiques, pour être à même de traduire les questions scientifiques que cette notion soulève en termes opérationnels. La question du franchissement de la barrière d'espèces, aussi complexe qu'actuelle, apparaît finalement représenter l'un des défis les plus importants à relever dans la période à venir, pour se mettre en pleine capacité d'anticiper les risques émergents.

L'émergence de maladies virales chez les plantes : des situations variées et des causes multiples

Hervé LECOQ, Cécile DESBIEZ, Frédéric FABRE,
Mireille JACQUEMOND, Benoît MOURY, Éric VERDIN

►► Introduction

Plus de 1 000 espèces virales ont été décrites chez les plantes supérieures, ce qui représente une diversité remarquable en termes d'organisation génétique, de biologie (type de vecteur, spectre d'hôte) et d'impact économique. Certains virus phytopathogènes provoquent régulièrement de graves épidémies, en raison du caractère chronique des infections virales chez les végétaux et des difficultés rencontrées pour mettre en place des méthodes de lutte polyvalentes et durables. Les émergences virales sont particulièrement préoccupantes chez les plantes maraîchères, fruitières et ornementales, du fait de la grande diversité des espèces et des types variétaux cultivés, du *turn-over* rapide des variétés, de l'évolution permanente des pratiques culturales et de l'impact qu'ont ces infections sur la qualité des produits commercialisés.

Les pathosystèmes viraux chez les plantes sont complexes et en perpétuelle évolution. De nombreux virus peuvent infecter une même espèce hôte et se trouvent souvent en infection mixte dans les conditions naturelles. Pour les seules cultures maraîchères, une quinzaine de nouveaux virus a été signalée en France, au cours des quinze dernières années.

Dans ce contexte, une maladie virale émergente pourrait se définir comme une maladie nouvelle ou prenant une nouvelle importance pour une culture donnée dans

un lieu donné (région, pays, continent). Toutefois, il faut distinguer les « vraies » des « fausses » émergences. En effet, certains virus peuvent être détectés pour la première fois simplement du fait du développement d'une méthode de diagnostic permettant de les mettre facilement en évidence. Le *Cucurbit Aphid Borne Yellows virus* (CABYV, *Polerovirus*) est un cas typique de virus resté longtemps ignoré. Les symptômes provoqués par ce virus sont des jaunissements des feuilles âgées, symptômes le plus souvent associés à des carences nutritionnelles en microéléments. L'identification du CABYV en 1988, puis la mise au point d'un test de diagnostic sérologique simple et fiable, ont permis de montrer que ce virus était très fréquent en France comme dans de nombreuses autres régions du monde. Ce test a également permis de révéler la présence du CABYV dans des échantillons conservés en collection et datant du début des années 1980 (Lecoq *et al.*, 1992). Manifestement, le CABYV était présent dans les cultures depuis plusieurs années, mais on ne savait pas le reconnaître faute d'une méthode de diagnostic adaptée. Il ne s'agit donc pas à proprement parler d'un virus émergent.

Une étude statistique récente (Anderson *et al.*, 2004) révèle que, sur la période 1996-2002, près de la moitié des maladies émergentes chez les plantes cultivées (chapitre 2) sont des maladies d'origine virale, ce qui est comparable à la situation rencontrée chez l'homme (chapitre 4) ou chez les animaux (chapitre 3). Ces mêmes auteurs évoquent les principaux facteurs intervenant dans l'émergence virale chez les plantes : l'introduction d'un virus dans un nouvel environnement est la cause la plus fréquemment évoquée (71 % des cas), puis viennent la modification des populations de vecteur (16 %), le changement des conditions climatiques (5 %), la recombinaison génétique (5 %) et l'évolution des techniques agricoles (3 %). Mais le plus souvent, une émergence virale résulte de causes multiples et complexes, et ce n'est qu'au cas par cas que l'on peut tenter d'établir l'importance relative de chacun de ces facteurs.

Nous évoquerons successivement différentes situations pouvant conduire à l'émergence de maladies virales chez les plantes, c'est-à-dire à la réussite (pour le virus) d'une confrontation nouvelle entre un virus et ses hôtes en un lieu donné. Une émergence virale peut donc résulter de l'introduction d'un virus, d'un vecteur ou d'une culture dans une nouvelle région. Elle peut aussi être la conséquence d'une évolution des pratiques culturelles ou du virus lui-même.

► Émergences virales liées à l'introduction d'un virus, d'un vecteur ou d'une culture

Introduction d'un virus

Les voies d'introduction de virus, dans des régions où ils étaient jusque-là absents, se sont multipliées avec la mondialisation des productions agricoles et la délocalisation de la production des semences et des plants. À côté des voies bien connues que sont l'importation de lots de graines ou d'organes de multiplication végétative contaminés, apparaissent de nouvelles voies comme l'importation de fruits, de légumes ou de fleurs, qui peuvent être des sources efficaces de virus pour les

vecteurs. Le commerce des semences fait l'objet de contrôles réguliers par les structures nationales de protection des végétaux (pour les organismes de quarantaine, chapitre 32) et par les industriels semenciers eux-mêmes dans le cadre des contrôles qualité de leurs productions. En revanche, le commerce des produits agricoles destinés à la consommation n'est pas ou peu contrôlé. De ce fait, circule à travers le monde du matériel végétal porteur d'une grande diversité de virus, dont certains ne sont pas présents dans les régions où ces produits sont commercialisés.

Un exemple caractéristique de l'introduction d'un nouveau virus dans différentes régions du monde est celui du *Zucchini Yellow Mosaic Virus* (ZYMV, *Potyvirus*), qui infecte de nombreuses Cucurbitacées. Ce virus est transmis par plusieurs espèces de pucerons que l'on retrouve dans toutes les régions où les Cucurbitacées sont cultivées : ainsi, dès qu'il est introduit, le ZYMV trouve nécessairement des vecteurs efficaces. Le ZYMV a été isolé pour la première fois en 1973 dans le Nord de l'Italie, où il provoquait des symptômes particulièrement sévères sur les feuilles et les fruits de quelques pieds de courgettes, dans un jardin familial. Il fut signalé pour la seconde fois en 1979, dans le Sud-Ouest de la France (région de Nérac) où il provoqua une épidémie d'une gravité exceptionnelle. En l'espace de quelques années, ce virus a envahi l'ensemble du Bassin méditerranéen, les États-Unis, l'Asie et est aujourd'hui présent dans le monde entier, y compris dans de nombreuses îles constituant pourtant des écosystèmes isolés, et donc souvent préservés (Desbiez et Lecoq, 1997).

Les voies d'introduction du ZYMV restent mal connues. La transmission par les pucerons de type non-persistant ne permet pas la dissémination du virus sur de longues distances, car les vecteurs ne restent capables de transmettre le virus que durant quelques heures. Une transmission par la graine du ZYMV a été signalée chez la courgette et pourrait expliquer cette dissémination très rapide sur toute la planète. Une autre possibilité pourrait être l'importation de fruits destinés à la consommation. En effet, le ZYMV est facilement détecté dans des fruits récoltés sur des plantes infectées, et ces fruits sont des sources très efficaces de virus pour les pucerons (Lecoq *et al.*, 2003).

De très nombreux isolats viraux d'origines géographiques variées ont fait l'objet d'une caractérisation moléculaire partielle ou complète, et de nombreuses séquences virales sont désormais disponibles en accès libre. Ces banques de données permettent d'apporter des informations phylogénétiques très importantes sur les virus émergents, ce qui peut contribuer à identifier (ou tout au moins à suggérer) des origines géographiques potentielles pour les virus introduits. Ce type d'analyse a permis de montrer que les émergences virales peuvent aussi concerner de nouvelles souches d'un virus déjà présent dans une région. Ainsi, depuis 1999, des souches de *Watermelon Mosaic Virus* (WMV, *Potyvirus*) provoquant des symptômes particulièrement graves sont apparues dans le Sud-Est de la France (Desbiez *et al.*, 2007). Ces souches, probablement originaires d'Extrême-Orient puisque c'est là que l'on trouve les souches les plus proches phylogénétiquement, semblent plus compétitives ; elles ont, en quelques années, presque totalement remplacé les souches autochtones.

De nombreux cas d'émergence virale signalés dans la littérature interviennent lors de fortes pullulations d'un vecteur jusque-là peu fréquent. Un exemple emblématique en est la maladie de l'enroulement en cuillère des feuilles de tomate causée

par les *Tomato Yellow Leaf Curl Virus* et *Tomato Yellow Leaf Curl Sardinia Virus* (TYLCV et TYLCSV, *Begomovirus*), une maladie virale particulièrement grave qui est actuellement en pleine émergence dans de nombreuses régions du monde. Dans l'Ouest du Bassin méditerranéen, le TYLCSV a été signalé en Sardaigne (Italie), puis dans la région d'Almería (Espagne) au début des années 1990, peu après que furent signalées les premières pullulations importantes de l'aleurode vecteur *Bemisia tabaci*. Quelques années plus tard, le TYLCV est apparu à son tour dans ces régions. L'étude de la structure des populations virales a révélé qu'elles étaient localement assez homogènes, ce qui pourrait correspondre à des événements indépendants d'introduction d'un faible effectif viral (effet fondateur) suivie d'une expansion rapide de la population (Garcia-Andrés *et al.*, 2007).

Les TYLCV et TYLCSV, ainsi que leur vecteur *B. tabaci*, ont été introduits en Camargue (France) en 1999 par l'intermédiaire de plants de tomate importés du Sud de l'Espagne, une région où ces virus et leur vecteur abondent. Du fait de l'isolement des parcelles contaminées, de l'absence de *B. tabaci* dans l'environnement et d'une politique de surveillance et d'éradication stricte, ces virus ne se sont pas installés (Dalmon *et al.*, 2000). Le TYLCV a ensuite été signalé en 2002 dans la zone maraîchère de Perpignan. Là, le virus semble s'être durablement installé malgré les efforts d'éradication, probablement en raison des importantes populations de *B. tabaci* observées dans cette zone et de la forte densité de serres et de tunnels plastiques offrant autant d'abris au virus et à son vecteur pendant la période hivernale. D'autres virus transmis par *B. tabaci* (*Tomato Chlorosis Virus* et *Cucurbit Yellow Stunting Disorder Virus* [ToCV et CYSDV, *Crinivirus*]) ont d'ailleurs été signalés dans la même région, suite au développement de ces importantes populations de *B. tabaci*. Ces trois virus sont désormais rencontrés, non seulement dans les cultures, mais également dans des plantes adventices spontanées. Cet exemple illustre bien la nécessité de la présence de populations importantes de vecteurs, de réservoirs ou de cultures pendant la période hivernale pour que réussisse une émergence virale après l'introduction d'un virus.

Introduction d'un vecteur efficace

Un des exemples les plus significatifs des conséquences de l'introduction d'un vecteur efficace sur l'émergence — ou la réémergence — d'un virus est le cas du *Tomato Spotted Wilt Virus* (TSWV, *Tospovirus*). Ce virus avait été signalé en France dès 1933, associé à une grave maladie de la tomate, qui restait peu fréquente car son vecteur, le thrips du tabac, était peu abondant et peu efficace. D'importantes épidémies de TSWV ont été signalées dans les cultures maraîchères et florales du Sud de la France à la fin des années 1980, qui ont été associées à des pullulations considérables d'une nouvelle espèce de thrips, *Frankliniella occidentalis*, identifiée en France pour la première fois en 1986 (Marchoux *et al.*, 1991). Cette espèce de thrips nouvellement introduite est originaire de Californie. Elle s'est parfaitement acclimatée et les épidémies de TSWV sont désormais régulières en France.

L'extension progressive de l'aire de distribution de l'aleurode *B. tabaci* vers des régions plus septentrionales est probablement l'une des conséquences du réchauffement climatique. Il est à craindre que cette extension n'accompagne ou précède la progression du cortège de virus transmis par ce redoutable vecteur.

Introduction d'une nouvelle culture

Une des causes premières des émergences virales chez les plantes date probablement du développement de l'agriculture elle-même, et plus particulièrement de l'agriculture moderne. En offrant, dans une parcelle cultivée, des populations d'hôtes génétiquement et phénotypiquement homogènes, concentrées en un même lieu, l'homme offre aux virus de plantes des conditions optimales pour leur dissémination. Un exemple récent illustrera cette situation. Le colchique est une espèce médicinale très importante, mais les graines riches en alcaloïdes sont encore collectées dans des stations naturelles où se développe cette espèce. Une tentative de domestication de l'espèce a été réalisée en prélevant des individus dans différentes régions et en mettant en place des parcelles expérimentales homogènes. En quelques années, la plupart des plantes de ces parcelles ont présenté des symptômes de dépérissement, de nécrose foliaire et de panachure des fleurs. Un nouveau potyvirus, le *Meadow Saffron Breaking Virus* (MSBV), a été associé à ces symptômes (Poutaraud *et al.*, 2004). Les potyvirus sont transmis par les pucerons selon le mode non-persistant. Le MSBV, qui infectait probablement une ou quelques plantes prélevées dans la nature, s'est très rapidement disséminé dans la parcelle expérimentale cultivée. La probabilité qu'un puceron ayant acquis le virus sur un colchique malade s'envole, puis se pose à nouveau sur un colchique, est beaucoup plus faible, du fait de la diversité du peuplement végétal dans les prairies qui constituent l'écosystème naturel du colchique par rapport à une parcelle homogène ne contenant que des colchiques. Ceci peut expliquer la faible fréquence du virus dans l'environnement naturel — puisqu'il était passé inaperçu lors des collectes de plantes — et la rapidité de l'épidémie dans la parcelle expérimentale cultivée.

De nombreuses nouvelles « rencontres » entre virus et plantes cultivées se sont produites lors de l'introduction de cultures dans de nouvelles régions du monde. Ainsi, l'introduction du cacaoyer au Ghana, à la fin du XIX^e siècle, a été rapidement suivie d'importantes épidémies de dépérissement dû au *Cocoa Swollen Shoot Virus* (CSSV, *Badnavirus*). Ce virus n'a jamais été trouvé sur le continent américain, centre d'origine botanique du cacaoyer. Ces nouvelles « rencontres » se poursuivent avec le développement de l'agriculture dans des régions encore vierges. L'introduction récente de la culture du lupin dans une région de l'Ouest de l'Australie jusqu'à présent non cultivée, a été accompagnée du développement d'épidémies d'un nouveau potyvirus, l'*Hardenbergia Mosaic Virus* (HarMV), identifié chez une légumineuse de la flore locale. Mais le flux de virus peut aller en sens inverse, puisque d'autres légumineuses spontanées de cette région ont été infectées par le *Bean Yellow Mosaic Virus* (BYMV, *Potyvirus*), un virus introduit en Australie, transmis par la graine chez le lupin et fréquent chez cette espèce (Webster *et al.*, 2007).

► Évolution des pratiques culturelles et des génomes viraux

Impact des modifications des pratiques culturelles

Les évolutions des pratiques culturelles peuvent avoir un impact majeur sur les populations de vecteurs et contribuer à l'émergence ou la réémergence de maladies virales. Ainsi, le développement des cultures sous abris plastiques dans le Bassin

méditerranéen a certainement été un facteur décisif dans l'extension des virus transmis par *B. tabaci*. En France, les premières pullulations de *B. tabaci* — et les premiers cas de virus transmis par ce vecteur chez la tomate sous abri — ont coïncidé avec le développement de la technique de contre-plantation, au travers de laquelle de jeunes plants sont installés dans les serres entre les rangs de plantes âgées en fin de production. Cette pratique, destinée à assurer une continuité de la production, a contribué au maintien de fortes populations de vecteur et de virus.

Le développement des cultures de concombre hors-sol en Grande-Bretagne et en France a été accompagné d'épidémies très sévères de *Melon Necrotic Spot Virus* (MNSV, *Carmovirus*), un virus transmis par le champignon *Olpidium bornovanus*, qui n'était jusque-là rencontré qu'occasionnellement (Tomlinson et Thomas, 1986). Les zoospores mobiles du vecteur trouvent dans les solutions nutritives recyclées un moyen de dissémination très efficace.

Des sensibilités à de nouveaux virus peuvent être fortuitement introduites au cours de programmes d'amélioration des plantes. Ainsi, des épidémies de *Turnip mosaic virus* (TuMV), un potyvirus qui n'infecte pas la laitue, ont été observées chez des variétés commerciales de laitue possédant un gène de résistance à l'oomycète *Bremia lactucae*. Ce gène de résistance, qui provient d'une espèce sauvage, est lié génétiquement à un gène de sensibilité au TuMV. Ainsi, la sensibilité au TuMV a été introduite avec la résistance à *B. lactucae*.

L'utilisation d'une variété résistante peut rapidement diminuer la taille de la population du virus ciblé, créant par là une « niche écologique » disponible pour un autre virus. Ainsi, l'utilisation des gènes de résistance L^1 et L^2 au *Tobacco Mosaic Virus* (TMV) et au ToMV chez le piment a favorisé l'émergence d'un autre tobamovirus, le *Pepper Mild Mottle Virus* (PMMoV) chez les variétés porteuses de ces gènes de résistance. Il ne s'agit pas, à proprement parler, d'un contournement de résistance puisque le PMMoV est une autre espèce virale, génétiquement distante du TMV et du ToMV, mais d'un remplacement d'espèce virale dans les cultures de piment (Takeuchi *et al.*, 2005).

Évolution des populations virales

Différents mécanismes permettent l'évolution des virus des plantes et peuvent de ce fait contribuer à l'émergence de maladies nouvelles. Les mutations sont particulièrement fréquentes chez les virus à ARN dont les polymérase sont souvent peu fidèles, ce qui contribue à la grande plasticité des génomes viraux.

L'utilisation de variétés résistantes à un virus — sur des superficies importantes et pendant plusieurs années — crée une forte pression de sélection vis-à-vis des virus ciblés. En conséquence, dès que ceux-ci réussissent à s'adapter à ces résistances (de tels variants sont dits virulents), ils peuvent envahir rapidement les cultures de variétés résistantes. L'émergence de ces souches contournant les résistances est d'autant plus rapide qu'un petit nombre de mutations dans son génome suffit souvent pour que le virus devienne virulent (Harrison, 2002). Ainsi, lorsque des plants de tomates porteuses du gène *Tm-1* de résistance au ToMV ont été cultivées en serre, des variants viraux virulents sont apparus rapidement (parfois en six mois) et sont devenus prédominants après deux à trois ans d'utilisation des variétés

résistantes (Pelham *et al.*, 1970). Un exemple plus récent concerne le gène *Tsw* de résistance au TSWV chez le piment. Déployée en 1999 en Espagne et en Italie, cette résistance a été contournée dès l'année suivante (García-Arenal et McDonald, 2003), et les souches virulentes de TSWV sont maintenant prédominantes dans les zones de culture du piment dans le Sud de l'Espagne.

Les recombinaisons sont probablement moins fréquentes que les mutations ponctuelles, mais l'établissement de séquences génomiques complètes pour de nombreux virus révèle que des événements de recombinaison se sont produits chez presque tous les genres viraux. Ces recombinaisons peuvent intervenir entre souches d'un même virus (nombreux virus dont les potyvirus), entre espèces différentes appartenant à un même genre (polérovirus, bégomovirus) ou entre espèces virales encore plus éloignées. Il semble même qu'au cours de l'évolution, les virus aient pu acquérir par recombinaison des séquences nucléotidiques, voire des gènes de leurs plantes hôtes.

Dans le Sud de l'Espagne, un nouveau bégomovirus est apparu au début des années 2000, le *Tomato Yellow Leaf Curl Malaga Virus* (TYLCMaV) issu d'une recombinaison entre le TYLCV et le TYLCSV (Monci *et al.*, 2002). Cette nouvelle espèce virale infecte la tomate comme les virus parentaux, mais a une gamme d'hôtes plus vaste que chacun d'entre eux. En outre, ce recombinant est très fréquemment rencontré dans la nature et provoque des épidémies régulières chez le haricot. La recombinaison a donc conféré à ce virus de nouvelles aptitudes pathogènes. Un nouveau recombinant entre le TYLCSV et le TYLCV vient d'ailleurs d'être signalé dans la même région (García-Andrés *et al.*, 2007), ce qui indique que ces phénomènes sont finalement assez fréquents chez les bégomovirus.

Un autre exemple de l'importance de la recombinaison dans l'émergence de maladies virales à forte gravité concerne la mosaïque du manioc, qui affecte une espèce vivrière particulièrement importante en Afrique. Cette maladie est connue depuis la fin du XIX^e siècle et sévit dans tout le continent africain. Deux bégomovirus transmis par *B. tabaci* en sont responsables : l'*African Cassava Mosaic Virus* (ACMV) et l'*East African Cassava Mosaic Virus* (EACMV). Une épidémie d'une rare intensité, associée à des dégâts considérables, a dévasté les cultures de manioc en Ouganda et dans les pays limitrophes en 1992-97, causant plus de 60 millions de dollars de perte et engendrant des situations de famine (Fargette *et al.*, 2007). Un virus recombinant entre l'EACMV et l'ACMV, l'EACMV-UG, a été rapidement associé à ces symptômes. Mais les dégâts les plus graves ont été observés en cas d'infections mixtes entre l'ACMV et l'EACMV-UG et ont semblé reliés à un effet de synergie entre ces deux virus. De plus, les plantes présentant ces symptômes graves permettent une meilleure multiplication de l'aleurode vecteur *B. tabaci*, un phénomène qui explique la rapide dissémination de cette nouvelle maladie (Fargette *et al.*, 2007).

► Conclusions

Les émergences virales représentent encore aujourd'hui une menace phytosanitaire majeure pour de nombreuses cultures. Des facteurs multiples peuvent être à l'origine d'émergences. La plupart sont la conséquence directe d'actions humaines,

comme l'introduction accidentelle d'un virus ou d'un vecteur dans une région, l'évolution des pratiques culturales ou des choix variétaux. Des modifications de l'environnement peuvent aussi contribuer aux émergences virales. Ainsi, l'extension vers les régions septentrionales de l'aire de distribution de certains insectes vecteurs est probablement la conséquence du réchauffement climatique. Mais, une part importante des émergences observées est à associer au potentiel d'évolution et d'adaptation des virus eux-mêmes : contournement de résistances génétiques, extension de gammes d'hôtes ou bien remplacement de populations virales.

Le développement de méthodes de diagnostic génériques devrait permettre d'identifier plus rapidement encore de nouvelles émergences. Une meilleure connaissance de la variabilité moléculaire des virus à l'échelle mondiale pourra en outre aider à rechercher l'origine éventuelle d'une introduction, en permettant de comparer le génome de la population émergente avec les séquences disponibles dans les banques de données.

Si l'introduction d'un virus dans une nouvelle région est le plus souvent l'événement initial de l'émergence, toutes les introductions de virus ne conduisent pas à une émergence réussie. Il faut en effet pour ce faire que le virus trouve, non seulement des populations de vecteurs efficaces, mais aussi un environnement favorable à sa survie en l'absence de cultures sensibles et, en particulier, des hôtes alternatifs ou des plantes réservoirs.

Par ailleurs, il faut que le virus (ou la souche) nouvellement introduit(e) ait une valeur sélective qui lui permette d'entrer en compétition avec les populations virales déjà présentes dans l'environnement. Les progrès récents en matière d'écologie et d'épidémiologie moléculaire ont permis de mieux appréhender les principaux facteurs d'émergence (Fargette *et al.*, 2007) et ont mis évidence l'importance des facteurs permettant l'évolution et l'adaptation des populations virales. Les situations sont en fait très contrastées. Ainsi, les introductions du CYSDV ou du TYLCV en Espagne ont été suivies du développement de populations virales assez homogènes génétiquement (Garcia-Andrés *et al.*, 2007 ; Marco et Aranda, 2005), alors que l'introduction du ZYMV en Martinique a été suivie par l'apparition d'une forte variabilité biologique et sérologique du virus (Desbiez *et al.*, 2002). Les goulets d'étranglement que constituent souvent les introductions de virus dans une nouvelle région n'ont donc pas les mêmes conséquences sur les populations virales, selon les virus et probablement aussi, selon les environnements.

Un des principaux défis pour l'avenir est de compléter l'analyse des causes des émergences virales chez les plantes par une analyse et une prévision des risques (Fargette *et al.*, 2007). Comme cela est déjà le cas en épidémiologie humaine (Ferguson *et al.*, 2006), la modélisation mathématique sera appelée à jouer un rôle central pour développer des stratégies destinées à prévenir des émergences futures de virus de plantes.

► Perspectives

L'émergence de nouveaux virus restera, dans les années à venir, une menace majeure pour l'état sanitaire de nombreuses cultures. Le développement irréversible des échanges commerciaux à l'échelle de la planète ne peut qu'augmenter les risques

d'introduction de nouveaux virus ou de nouveaux vecteurs. Dans ce contexte, il y a nécessité de développer des outils de diagnostic génériques facilitant la mise en évidence rapide d'une grande diversité d'espèces virales, y compris des espèces non encore décrites, pour permettre une détection beaucoup plus rapide des émergences. Mais il convient de dépasser la simple constatation des émergences, pour envisager de les prévoir, ce qui permettrait soit de les éviter, soit de mieux s'y préparer. Compte tenu de la complexité des facteurs contribuant à l'installation réussie d'un nouveau virus dans un nouvel environnement, une approche pluridisciplinaire est en cette matière indispensable. Une telle démarche doit associer généticiens et dynamiciens des populations virales et de vecteurs, épidémiologistes, sélectionneurs et modélisateurs ; ainsi, le développement d'équipes associant ces compétences doit-il être encouragé.

La barrière d'espèces et les virus

Baya Amel BOUZAR, Esadk Ali ERHOUMA,
Théodore ALOGNINOUBA, Jitka DURAND,
Laila MSELLI-LAKHAL, François GUIGUEN,
Yahia CHEBLOUNE¹

► Motivations et objectifs

Les virus sont des agents responsables de nombreuses maladies infectieuses chez l'homme et les animaux. Nombre de ces virus débordent de leurs espèces hôtes naturelles, pour induire des infections et des pathologies nouvelles chez des hôtes de nouvelles espèces. C'est ainsi qu'on parle de franchissement de la barrière d'espèces et de l'apparition de virus émergents et de maladies émergentes. Durant ces dernières décennies, plusieurs virus émergents ont été découverts chez les animaux et l'homme dans différentes régions du monde. Les virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et 2, le virus de la variole du singe, le virus de la rage, le virus West Nile (chapitre 23), le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS, chapitre 4) et le virus de l'influenza aviaire (chapitres 4 et 19) font partie de ce groupe, dont les pathologies induites ont été récemment décelées. Plusieurs facteurs environnementaux sont connus comme favorisant le passage interespèces. Cependant, au niveau de l'hôte, les virus interagissent avec des récepteurs membranaires exposés à la surface externe des cellules pour initier un processus à plusieurs étapes, qui déterminera le succès, ou non, de l'infection. Nous examinerons les différentes étapes et facteurs qui influencent l'infection virale et le saut de la barrière d'espèces, en prenant l'exemple du CAEV, en tant que virus modèle.

1. Nos remerciements vont à Mmes Favier et Fornazero, pour leur participation technique, ainsi qu'au DSA Inra, aux CS de l'ENVL et de l'UCB, ainsi qu'au ministère de l'Environnement, pour leur soutien financier. Remerciements aussi à tous les membres de la transversalité Inra « ÉpiÉmerge », pour les discussions productives que ce programme a permises.

► Infection virale spécifique

Les virus sont des agents infectieux intracellulaires qui, pour entrer dans un organisme, doivent pénétrer dans la cellule cible dans laquelle ils se multiplient, afin d'aller conquérir d'autres cellules. L'ensemble du processus, qui débute par l'entrée du virus dans la cellule et se poursuit par sa multiplication et son excrétion à l'extérieur de la cellule, constitue l'infection. L'étape d'infection d'une cellule cible par le virus nécessite la présence de molécules exposées à la surface externe de la membrane de la cellule. Ces molécules sont des récepteurs qui vont interagir avec les ligands présents à la surface des particules virales (Schneider-Schaulies, 2000 ; Spear, 2004). Cette interaction permet au virus de s'attacher à la cellule pour initier le processus d'entrée, qui s'effectue, soit directement par endocytose (Stuart et Brown, 2006), soit par une fusion de l'enveloppe virale avec celle de la cellule suivie de l'internalisation de la particule (Andersen *et al.*, 2006). Une des raisons de la résistance des cellules à l'infection par les virus, c'est l'absence de récepteurs spécifiques à la surface des cellules (Mselli-Lakhal *et al.*, 2000 ; Subramanian *et al.*, 2006). Cette restriction est souvent observée dans le même organisme chez lequel le virus infecte les cellules d'un tissu, et non celles d'un autre. Certains virus, comme le VIH, utilisent un récepteur primaire et un corécepteur qui, pour le VIH, sont le CD4 et des chimiokines, CXCR4 ou CCR5 respectivement (Berger, 1998). Dans le cas du VIH, la fusion entre la membrane à la surface du virus et la membrane cytoplasmique ne peut s'effectuer que lorsque le virus interagit à la fois avec le récepteur et le corécepteur. En effet, cette double interaction induit un changement de conformation des glycoprotéines de l'enveloppe permettant au peptide fusion d'être exposé, afin d'interagir pour permettre la fusion entre les deux membranes (Jones *et al.*, 1998). La décapsidation peut avoir lieu tôt ou tardivement, par rapport à l'expression et la réplication du génome viral. Dans le cas du VIH, il est bien admis que la décapsidation est un processus lent qui permet d'utiliser la capsid semi-perméable comme niche pour l'initiation de la reverse transcription du génome ARN en ADN double brins, qui va être transporté du cytoplasme vers le noyau de la cellule par un ensemble de protéines virales et cellulaires (Cavrois *et al.*, 2004). Cet ensemble, appelé complexe de préintégration, est de composition différente entre, par exemple, les lentivirus et les autres rétrovirus (Farnet et Haseltine, 1991) ; il constitue donc l'élément déterminant donnant aux lentivirus le privilège d'avoir le double potentiel de se répliquer, à la fois dans les cellules mitotiquement actives et dans celles qui ne le sont pas (Heinzinger *et al.*, 1994). Au contraire, les autres rétrovirus ne sont capables de se répliquer que dans les cellules en division, dites mitotiquement actives. À part l'intégrase virale, qui fait partie du complexe d'intégration et est indispensable pour permettre une intégration spécifique du provirus dans le génome de la cellule hôte, l'absence des autres protéines n'entraîne pas l'abolition de sa réplication. La phase provirale est indispensable à la permissivité, et surtout à l'expression génique pour produire des ARNs (Van Maele et Debyser, 2005) qui vont être traduits en protéines virales s'assemblant en de nouvelles particules, lesquelles vont être excrétées à l'extérieur de la cellule infectée pour aller conquérir de nouvelles cellules.

Par exemple, la souris est résistante à l'infection par le virus de la poliomyélite, car elle n'exprime pas de récepteurs fonctionnels utilisables par ce virus à la surface des cellules murines. Le récepteur fonctionnel, le CD155, est exprimé à

la surface des cellules humaines et de certaines espèces de singes. Comparativement, l'absence de récepteurs, à la surface des cellules humaines, pour les virus de plantes ou animaux, comme le lentivirus caprin CAEV, protège l'homme de l'infection par ces virus (Mselli-Lakhali *et al.*, 2000). Même si l'étape d'initiation de l'infection par l'interaction — entre le virus par son ligand, et la cellule par ses récepteurs exprimés à sa surface — est déterminante pour la permmissivité, il n'en demeure pas moins que chacune des autres étapes (internalisation, décapsidation, rétrotranscription, entrée du génome dans le noyau, intégration, transcription, traduction, assemblage des protéines et excrétion des particules infectieuses à l'extérieur de la cellule infectée) peut potentiellement causer l'interruption de la réplication virale (fig. 28.1). En effet, des mutants défectifs pour la réplication ont été trouvés défectifs pour la décapsidation (Bruce *et al.*, 2005). D'une manière similaire, des virus mutés, qui sont incapables d'intégrer leur provirus dans le génome de la cellule hôte, demeurent défectifs pour la réplication (Donehower et Varmus, 1984). L'assemblage des protéines en particules infectieuses est aussi une étape clé, puisque des mutants d'assemblage de plusieurs virus ont été montrés défectifs pour leur réplication (Stewart *et al.*, 1990 ; Chebloune *et al.*, 1996b). Plusieurs éléments de ces étapes constituent des cibles pour la synthèse d'analogues utilisés pour les thérapies antivirales chez les patients infectés par le VIH (Deeks *et al.*, 1997).

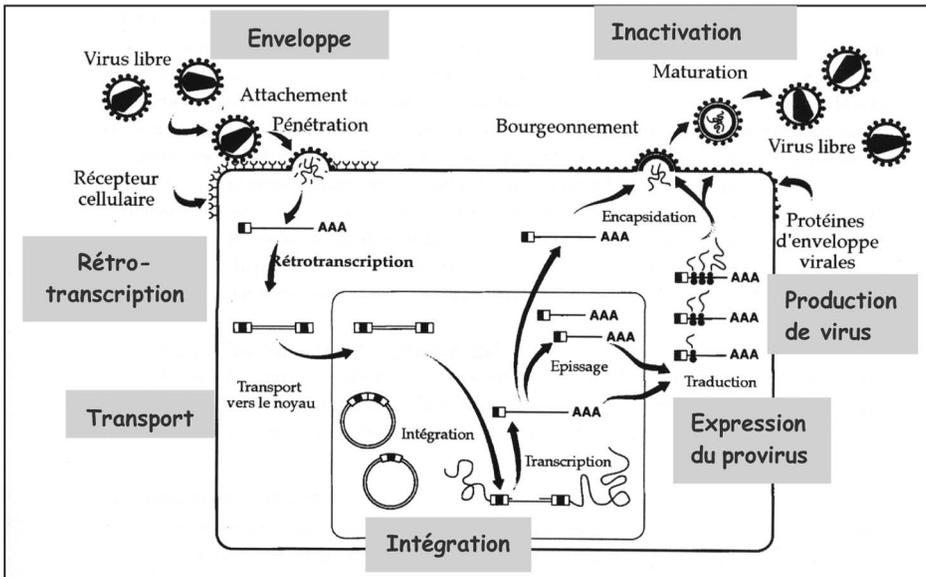


Figure 28.1. Localisation des sites de blocage de réplication des rétrovirus (les différentes étapes de blocage de l'infection lors du cycle d'un rétrovirus sont indiquées en gris).

L'infection peut être diminuée — ou empêchée — par plusieurs facteurs, notamment la présence de mucus à la surface des cellules, la présence de cils sur les cellules épithéliales, le pH acide des sécrétions gastriques et la fièvre, qui inactivent

certains virus. Enfin, une des étapes clés au niveau de l'infection de l'organisme est la capacité du système immunitaire à déceler et détruire :

- le virus, à l'aide de cytokines et d'anticorps (réponse humorale) ;
- les cellules infectées, qui vont être spécifiquement cytolysées à l'aide des cellules T cytotoxiques (CTL) (Yang *et al.*, 1996).

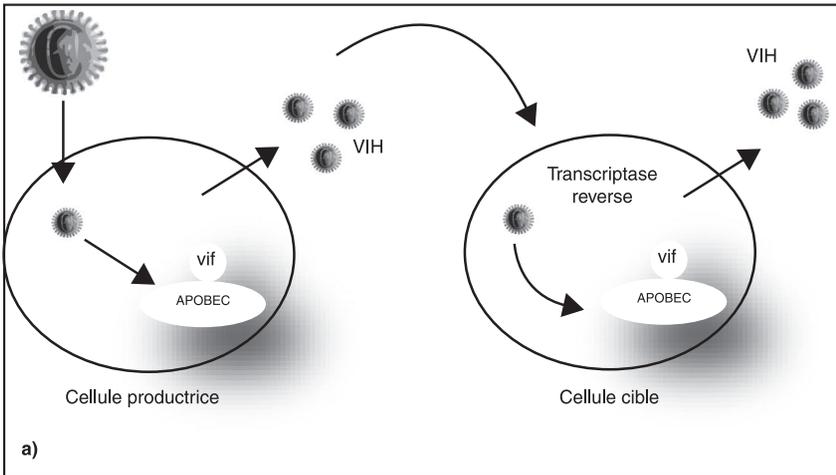
Ainsi, tous les facteurs qui risquent de diminuer ces moyens de défense naturels augmenteraient la sensibilité de l'hôte à l'infection et la persistance du virus. L'utilisation abusive, liée à des surmédications avec des corticoïdes ou à la malnutrition doublée de mauvaises conditions d'hygiène, sont des facteurs immunosuppresseurs qui favorisent l'infection. Les virus, par exemple le VIH ou le VHC, sont eux-mêmes dotés de protéines capables d'induire l'immunosuppression chez l'hôte infecté. Les protéines Nef et Vpu du VIH sont hautement immunosuppressives *via*, d'une part la détérioration fonctionnelle des lymphocytes T CD4+ par diminution de l'expression des molécules CD4 et CMH-1 à leur surface, et d'autre part l'induction de la mort des cellules infectées et non infectées.

► Infection virale interspécifique et franchissement de la barrière d'espèces

L'infection virale d'un hôte d'une nouvelle espèce requiert, soit la conservation inter-espèces des récepteurs/corécepteurs utilisés par les virus, soit l'utilisation d'autres récepteurs/corécepteurs compatibles avec le virus, soit encore une variabilité génétique affectant le ligand du virus pour s'adapter aux récepteurs exprimés à la surface des cellules de la nouvelle espèce hôte. Enfin, le virus peut utiliser un autre agent pathogène comme véhicule pour transgresser la barrière d'espèces. Par exemple, les lentivirus peuvent s'intégrer dans le génome d'un virus herpès, et ainsi s'affranchir du passage à travers le récepteur CD4 et les corécepteurs CXCR4 et CCR5. Le virus peut alors commencer son cycle de réplication et, grâce à sa variabilité génétique, faire émerger un variant capable d'utiliser d'autres récepteurs et corécepteurs, et par conséquent réussir le franchissement de la barrière d'espèces. La barrière d'espèces peut se définir par l'ensemble des processus qui empêchent un agent infectieux de causer une infection productive chez une espèce autre que son espèce naturelle. Elle est liée aux interactions spécifiques qu'ont les agents infectieux pour s'adapter à une ou quelques espèces seulement. Il est généralement admis que les premiers passages du franchissement de la barrière d'espèces ne sont pas fructueux, mais leur répétition peut conduire à la sélection et l'émergence d'un virus doté de capacités répliquatives suffisamment importantes pour induire une épidémie. Les données actuelles, basées sur les calculs phylogénétiques à partir des séquences des génomes du VIH-1, ont permis d'estimer les premiers passages infructueux du chimpanzé vers l'homme vers les débuts du xx^e siècle, alors que l'émergence du virus adapté — et l'épidémie infectieuse — n'ont eu lieu que vers la fin de ce même siècle (Sharp *et al.*, 1995). Cependant, le délai entre le premier contact hôte/virus et l'émergence d'une épidémie peut être très variable, selon les virus et leur type d'interaction avec l'hôte. Les virus induisant des infections aiguës ont une période courte d'adaptation et d'émergence, mais un plus faible succès d'épidémie trop étendue et incontrôlable.

De plus, les virus à génome segmenté, qui après échanges de segments (réassortiment) font émerger de nouveaux variants, ont une capacité d'adaptation plus rapide. En revanche, les virus dotés d'une capacité de latence prolongée et d'une variabilité génétique importante, montrent un temps d'adaptation plus long, mais qui conduit à une épidémie incontrôlée plus large.

VIH type sauvage



VIH vif

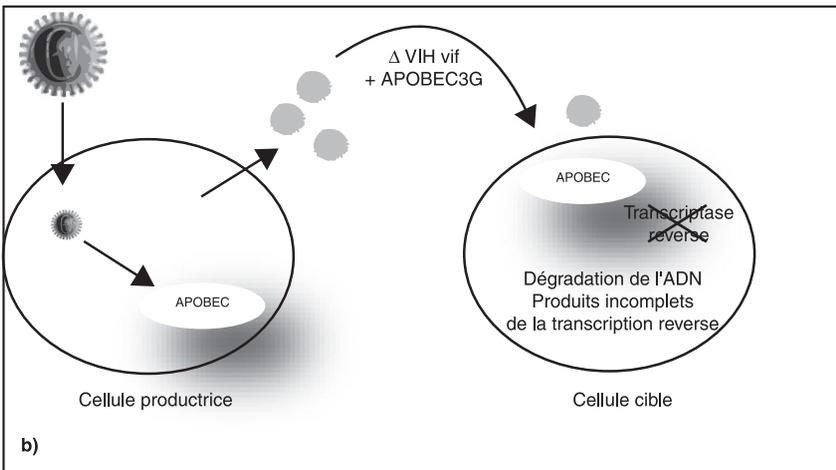


Figure 28.2. Rôle de APOBEC3G dans l'infection par VIH-1.

La protéine Vif, produite par le VIH-1 non muté, interagit avec APOBEC3G et empêche son incorporation dans les particules virales nouvellement formées (3a). Dans le cas du mutant non productif de Vif (3b), il n'y a pas d'interaction avec APOBEC3G, qui est incorporée par conséquent dans les particules nouvellement formées et va interférer avec le processus de reverse transcription de l'ARN en ADN viral entraînant le blocage du cycle viral.

La résistance à l'infection liée à l'absence de récepteurs membranaires peut être contournée par plusieurs mécanismes lors du passage interespèces :

- la coinfection par un virus infecté, les deux génomes infectieux étant portés par un même virus ;
- le pseudotypage, un virus endossant l'enveloppe d'un autre ;
- la recombinaison entre deux virus ;
- l'infection de cellule à cellule, par fusion de la cellule infectée de l'hôte donneur au nouvel hôte ;
- l'infection d'un organe xéno greffé par le virus de son hôte, avec dissémination d'un virus adapté.

Chez les lentivirus, des travaux ont mis en évidence le rôle déterminant que joue la protéine Vif pour empêcher le blocage du cycle lentiviral par la protéine cellulaire APOBEC3G (Mariani *et al.*, 2003). En effet, il est clairement établi que les mutants de VIH-1 ne produisant pas la protéine Vif, ne se répliquent pas dans les lymphocytes T CD4+ primaires, dans plusieurs lignées de cellules T, ni dans les macrophages. Les particules virales initient le processus d'infection par l'entrée des particules dans les cellules et par l'initiation de la reverse transcription, mais celle-ci ne produit pas des molécules complètes d'ADN double brins proviral : il n'y a pas, de ce fait, d'intégration. Le facteur qui bloque cette synthèse a été identifié et caractérisé, il s'agit de la protéine APOBEC3G (*Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide-like 3G*) (Sheehy *et al.*, 2002). APOBEC3G appartient à la famille des enzymes intracellulaires assurant spécifiquement la transformation des résidus de cytosine en uracile dans les acides nucléiques, qui accumulent les mutations G-A (déamination) et qui conduisent à la dégradation de l'ADN viral. La formation du complexe entre Vif et APOBEC3G empêche la fonction inhibitrice de cette protéine (fig. 28.2a). L'inhibition est, par contre, observée avec les mutants n'exprimant pas Vif (fig. 28.2b). Cette découverte étaye parfaitement comment les virus acquièrent des fonctions qui sont adaptées au contournement des barrières naturelles contre les agents infectieux.

►► Le virus de l'arthrite et de l'encéphalite de la chèvre (CAEV), modèle d'étude de la barrière d'espèces

Le virus CAEV peut être considéré comme un modèle d'étude de la barrière d'espèces (chapitre 29). C'est dans cette perspective que vont être présentées les expérimentations *in vitro* menées par notre équipe sur des cellules en culture et les études *in vitro* conduites chez des animaux inoculés expérimentalement avec le CAEV, dans le but d'étudier la sensibilité et la permissivité naturelles à ce virus.

Inoculations expérimentales de cellules en culture

Pour les études *in vitro*, nous avons utilisé des macrophages primaires et/ou des cellules de type cellule épithéliale de l'homme et de plusieurs espèces animales

domestiques et de la faune sauvage (mouflon, daim, cerf, veau) (Mselli-Lakhal *et al.*, 2000 et 2007 ; Guigen *et al.*, 2000). Ces infections expérimentales ont permis de mettre en évidence :

- des types cellulaires totalement permissifs à l'infection, aussi bien par le virus prototype issu du clone moléculaire infectieux (CAEV-pBSCA) de la souche américaine CAEV-Co, que par un isolat de terrain d'une souche française (CAEV-3112) (Morin *et al.*, 2003a) ;
- des types cellulaires résistants à l'infection par le CAEV-pBSCA, mais permissifs à l'infection par le CAEV-3112 ;
- des types cellulaires totalement résistants à l'infection par les deux virus (Mselli-Lakhal *et al.*, 2000).

L'existence de deux types de résistance suggère des affinités différentes entre les glycoprotéines virales et le(s) récepteur(s) cellulaires qui, dans certains cas, sont trop faibles pour permettre l'infection par le virus. Nous avons mené une étude approfondie sur les mécanismes impliqués dans la restriction de l'infection dans les cellules totalement résistantes à l'infection, telles que les cellules humaines, étude qui nous a permis de mettre en évidence un seul niveau de blocage à l'entrée du virus dans les cellules (Mselli-Lakhal *et al.*, 2000). Quand ce blocage était contourné, aucune barrière empêchant la multiplication du CAEV pour produire des particules infectieuses n'a pu être mise en évidence. Ce type de restriction, observé avec tous les types cellulaires résistants que nous avons étudiés, semble être le mécanisme majeur rencontré dans les types cellulaires résistants à l'infection interespèces par le CAEV, mise à part l'infection abortive de cellules du plexus choroïde de mouton que nous avons décrite, suite à un défaut de maturation adéquat des glycoprotéines d'enveloppe du CAEV (Chebloune *et al.*, 1996a). Cette restriction de l'infection, observée majoritairement au niveau de la seule étape d'entrée, est excessivement fragile, puisque nous avons montré que le pseudotypage du CAEV avec l'enveloppe polytrope du virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) permet l'infection des cellules résistantes (Mselli-Lakhal *et al.*, 2000 ; Hotzel et Cheevers, 2001). Par ailleurs, de nombreux exemples de contournement de cet obstacle existent, notamment chez les rétrovirus. La coinfection de cellules T humaines par le VIH-1 et le virus xénotropique de la leucémie murine (MuLV) peut ainsi entraîner la production de particules virales de VIH-1 pseudotypées par l'enveloppe du virus murin. Ces particules infectent très efficacement les cellules humaines, mais également les cellules de nombreuses espèces de mammifères qui, d'habitude, s'avèrent résistantes au VIH-1 (Canivet *et al.*, 1990).

Inoculations expérimentales de mouflons et de veaux

À la vue des résultats de permissivité totale des cellules cultivées au CAEV, nous avons procédé à des inoculations expérimentales chez des mouflons (ovins sauvages) et des veaux *via* respectivement, le CAEV-pBSCA et l'isolat français CAEV-3112. Chez les deux espèces, les virus ont causé une infection typique avec une séroconversion rapide, mais l'évolution de l'infection a différé selon l'espèce. En effet, chez les mouflons, le CAEV a provoqué une infection persistante durant les deux années d'observation et a conservé sa capacité pathogénique. La séroconversion a eu lieu dans les deux à

trois semaines suivant l'inoculation, et le virus répliquatif et le génome proviral ont été périodiquement détectés — et isolés — chez les animaux infectés pendant les deux années d'observation. De plus, les animaux infectés ont développé des arthrites et des mammites caractéristiques de l'infection par le CAEV (Guiguen *et al.*, 2000). Chez les veaux, l'infection a été hautement productive durant les 12-16 semaines qui ont suivi l'inoculation, avec une diffusion de l'infection à plusieurs organes périphériques (rate, poumons, ganglions pré-scapulaires). Les animaux inoculés ont séroconverti dans les 2-3 semaines suivant l'injection, et de hauts titres en anticorps anti-capside p25 Gag ont persisté durant toute la période d'observation. Au-delà des 16 semaines qui ont suivi l'inoculation, toute trace de virus infectieux ou de génome viral a disparu dans le sang et les organes périphériques retrouvés infectés chez l'hôte naturel (Morin *et al.*, 2003b), ce qui suggère une stérilisation de l'infection. Étant donné qu'aucune restriction à l'infection par le CAEV n'avait été observée *in vitro*, l'hypothèse la plus probable — pour expliquer cette stérilisation naturelle de l'infection — est l'intervention d'une réponse immunitaire spécifique stérilisante par l'intermédiaire de cellules T cytotoxiques (CTL). Cependant, les raisons pour lesquelles l'infection expérimentale chez les bovins, et non pas chez les caprins, conduit à ce type de réponse stérilisante restent inconnues. Cette réponse stérilisante constitue donc une barrière à l'infection interspécifique du CAEV, barrière dont la solidité et les moyens de contournement restent néanmoins inexplorés.

Passage interspèces du CAEV dans la nature

Le virus CAEV de la chèvre et le virus Visna-Maëdi (MVV) du mouton sont des agents pathogènes à forte prévalence mondiale, dont plusieurs souches ont pu être isolées. Des études ont montré que des souches de virus responsables de pneumonies et d'arthrites chez le mouton avaient les propriétés biologiques générales du CAEV (Querat *et al.*, 1984). À l'inverse, des virus ayant des propriétés proches du MVV ont été isolés chez des chèvres malades (Blondin *et al.*, 1989). Ces observations ont soulevé une interrogation sur l'origine de ces souches phylogénétiquement distinctes. L'hypothèse d'infections interspécifiques entre chèvres et moutons, expliquant la diversité des virus obtenus à partir d'animaux naturellement infectés, a donc été examinée. Des infections expérimentales ont apporté la démonstration des capacités du CAEV et du MVV à infecter aussi bien la chèvre que le mouton. Le développement d'arthrites associées à une production d'anticorps spécifiques a été observé chez des agneaux infectés expérimentalement par le CAEV et, de la même façon, des chèvres inoculées avec le MVV ont répliqué productivement le virus et développé une réponse humorale spécifique (Banks *et al.*, 1983). Des études épidémiologiques ont mis en évidence la présence naturelle, chez une chèvre d'un troupeau brésilien, du type MVV du mouton (Castro *et al.*, 1999) et, par ailleurs, la présence de séquences nucléotidiques proches du CAEV chez des moutons atteints d'arthrites (Karr *et al.*, 1996 ; Valas *et al.*, 1997). Les travaux effectués aux États-Unis dans le laboratoire du professeur Narayan ont apporté des précisions intéressantes quant à l'évolution génétique du CAEV suite au passage chez le mouton, en montrant que les virus caprins étaient capables, chez leurs hôtes ovins, de sélectionner les mutations de leur génome leur permettant de se rapprocher génétiquement des virus MVV. Des données non publiées d'infections expérimentales interspèces de moutons avec le CAEV

vont dans le sens de ces résultats. Plusieurs études récentes sont venues confirmer la perméabilité interspécifique des ovins et caprins aux lentivirus des deux espèces, résultat aboutissant à la réflexion que ces virus existeraient sous forme de « *swarm* », surtout dans des troupeaux dotés de mixité entre les deux espèces (Pisoni *et al.*, 2007). Cette transmission interspécifique poserait des problèmes d'exacerbation épidémiologique chez des troupeaux de chèvres ayant subi l'éradication du virus et rentrant en contact avec des moutons infectés (Shah *et al.*, 2004). La découverte de l'existence de passages interespèces fréquents de lentivirus au sein du groupe des petits ruminants domestiques a laissé à penser que de tels passages peuvent également avoir lieu vers d'autres espèces plus éloignées. La cohabitation — de plus en plus fréquente — de troupeaux ovins et caprins avec des ruminants de la faune sauvage (mouflons, cerfs, daims, bouquetins), notamment lors des périodes estivales d'alpage, constitue une condition favorable à de tels passages interespèces. Nos études *in vitro* ont montré que les macrophages primaires des mouflons, cerfs et daims sont hautement sensibles à l'infection par le CAEV et répliquent le virus à des titres élevés. Quelques rares données de la littérature montrent par ailleurs la présence d'anticorps dirigés contre les lentivirus de petits ruminants chez le chamois, le cerf, la gazelle et le bouquetin. Dans le présent ouvrage (chapitre 29), Erhouma *et al.* démontrent l'existence de ce type de passage, en conditions naturelles, entre chèvres infectées par CAEV et bouquetins, et mettent en évidence l'adaptation du virus au nouvel hôte.

► Perspectives

Les études que nous avons menées *in vitro* démontrent clairement que le CAEV possède une large capacité à franchir la barrière d'espèces pour infecter des cultures des cellules issues d'espèces animales variées et phylogénétiquement éloignées. La résistance à l'infection par le CAEV, y compris dans les cellules humaines, demeure une barrière fragile, puisqu'elle est contournable par le pseudotypage du virus par une autre enveloppe. Les démonstrations des infections expérimentales interspécifiques confirment totalement les capacités de franchissement de la barrière d'espèces du CAEV. La découverte de la barrière immunologique interspécifique chez les bovins, qui permet la stérilisation de l'infection, demeure unique et requiert des études plus approfondies. À l'opposé, les observations d'infection productive persistante du CAEV chez les mouflons suscitent quelques inquiétudes sur le caractère réservoir que peuvent jouer les animaux de la faune sauvage générateurs potentiels de virus émergents à propriétés pathogéniques et à tropisme différents de ceux du CAEV. La poursuite des études entreprises nous semble capitale, afin d'une part de pouvoir disposer des outils de prédiction et de détection d'événements émergents, et d'autre part pour servir de modèles pour d'autres infections.

Beaucoup de travaux restent à accomplir pour pouvoir disposer de connaissances suffisantes permettant de développer des modèles de prédiction des événements émergents. La stratégie d'étude que nous avons employée, qui intègre des expérimentations *in vitro* et *in vivo* suivies d'une recherche de détection de l'infection naturelle, s'est avérée fructueuse, puisque c'est la seule qui a permis, jusqu'à ce jour, de mettre en évidence des débordements de lentivirus entre la faune domestique et la faune sauvage, en référence aux ruminants.

Infection naturelle du bouquetin par un lentivirus de type CAEV

Esadk Ali ERHOUMA, François GUIGUEN,
Timothy GREENLAND, Laila MSELLI-LAKHAL,
Baya Amel BOUZAR, Jitka DURAND, Dominique GAUTHIER,
Jean-François MORNEX, Yahia CHEBLOUNE,
Théodore ALOGNINOUBA¹

►► Motivations et objectifs

Les lentivirus des petits ruminants (SRLV), en particulier le virus de l'arthrite et de l'encéphalite de la chèvre (CAEV) et le virus Visna-Maëdi (VMV), déterminent des infections chroniques largement répandues dans le monde chez les chèvres et les moutons domestiques. La transmission naturelle du virus de la mère au jeune s'effectue par le *colostrum* et le lait contenant des cellules infectées (Peterhans *et al.*, 2004). La transmission du virus pourrait s'effectuer également par l'intermédiaire

1. Ces travaux ont été réalisés avec des financements de l'Inra (action transversale « ÉpiÉmerge ») et du ministère de l'Environnement (programme de recherche « Espaces protégés : cohabitations et transmission de pathogènes »). Les auteurs remercient : S. Bruyas, B. Gineys et M.-P. Confort, pour les soins aux animaux et l'excellente assistance technique ; J. Chastang, K. Gallay, C. Terzian, C. Leroux, C. Legras, G. Verdier et A. Rea, pour leur aide et les fructueuses discussions ; les intervenants du Parc national des Écrins, du Parc national de la Vanoise, des Laboratoires vétérinaires départementaux de la Savoie et des Hautes-Alpes, ainsi que l'Office national de la chasse et de la faune sauvage, qui ont organisé et réalisé la capture des ongulés sauvages et l'acheminement des échantillons biologiques.

des voies respiratoires et des voies génitales (Fieni *et al.*, 2003). La prévalence de séropositivité pour le CAEV atteint 81 % aux États-Unis (Crawford *et al.*, 1980) et est estimée entre 80 et 95 % en France (Péretz *et al.*, 1993).

La pathologie induite par le CAEV chez la chèvre se caractérise cliniquement par une évolution lente, progressive et irréversible. Plusieurs organes peuvent être touchés, dont les articulations et la mamelle. Le virus infecte spécifiquement les cellules de la lignée monocytaire, dans lesquelles il réside à l'état latent sous forme d'ADN proviral intégré au génome cellulaire. Tout organe ou tissu siège d'une inflammation, devient ainsi le site potentiel d'une multiplication virale et d'une réaction immunitaire, conjointement responsables du développement d'une lésion. L'atteinte mammaire est observée principalement chez les chèvres adultes. Il s'agit d'une mammite chronique, avec induration de la mamelle et diminution de la production de lait. L'arthrite du carpe (« gros genoux ») est la lésion la plus fréquente et la plus évidente chez les chèvres adultes. Le CAEV peut induire aussi une encéphalomyélite chez les jeunes chevreaux et les chèvres âgées. L'atteinte pulmonaire est caractérisée par une insuffisance respiratoire progressive avec dyspnée, toux et amaigrissement. À l'ouverture du thorax, les poumons apparaissent volumineux et grisâtres, ne s'affaissent pas et sont plus lourds que les poumons sains.

La transmission de CAEV dans les troupeaux se fait généralement à la suite d'introduction d'animaux contaminés, soit au moment de la constitution du troupeau, soit à l'occasion des mouvements de reproducteurs. La contamination au sein du troupeau s'effectue essentiellement par transmission verticale de la mère vers les nouveau-nés par la voie digestive (ingestion des cellules infectées présentes dans le *colostrum* ou le lait ; McGuire *et al.*, 1990). Un espace confiné — avec une densité élevée d'animaux — constitue un milieu favorable pour une transmission par la voie aérienne, puisque l'une des cibles majeures de CAEV est le poumon.

Récemment, les lentivirus de petits ruminants étaient classés, selon leurs séquences virales, en quatre principaux groupes (A, B, C, D) différant de 25 à 37 % dans les gènes *gag* et *pol* (Shah *et al.*, 2004a et b ; Pisoni *et al.*, 2005). Les groupes A et B sont encore divisés en différents sous-types, lesquels sont différents l'un de l'autre de 15 à 27 %. Le groupe A comprend sept sous-types (de A1 à A7) et le groupe B comprend deux sous-types (B1 et B2) (Shah, 2004a). Les sous-types A1 et A2 ont été isolés uniquement chez les moutons, et les sous-types A5, A7, ainsi que les groupes C et D, uniquement isolés chez les chèvres. En revanche, les sous-types A3, A4, A6, ainsi que le groupe B, ont été isolés chez les moutons et chez les chèvres.

L'isolement de sous-types A3, A4, A6 et B1 des SRLV chez les chèvres et les moutons montre qu'il y a bien une transmission du CAEV entre les deux espèces (chapitre 28). L'infection naturelle des sous-types A4 et B1 par passage de la barrière d'espèces a été observée dans les deux directions d'infection (chèvre-mouton et mouton-chèvre) entre des animaux adultes vivant sur le même site.

En dépit du fait que les SRLV (*Small Ruminant Lentiviruses*) sont largement répandus dans les troupeaux de petits ruminants domestiques, peu de données sont disponibles sur la possibilité de passage de ces lentivirus chez les ongulés sauvages. Les modifications des pratiques pastorales en zone de montagne et la

protection de la faune sauvage ont entraîné ces dernières années une augmentation des interactions entre ongulés sauvages et petits ruminants domestiques. Dans le cadre d'une étude sur la transmission de pathogènes entre animaux domestiques et faune sauvage en zone protégée, l'infection par les lentivirus a été recherchée chez des bouquetins en contact avec des troupeaux de petits ruminants domestiques. Les propriétés biologiques et génétiques des virus infectant les bouquetins ont été comparées à celles des virus infectant les chèvres en contact avec eux (Erhouma *et al.*, 2008).

Le génome proviral du CAEV, comme celui des autres lentivirus, comporte deux régions LTR (« *Long Terminal Repeat* »), trois gènes codant pour les protéines de structure et trois gènes de régulation *tat*, *rev*, *vif* (Clements et Payne, 1994) ; les trois gènes de structure sont le gène *gag* codant pour les protéines de la capsid, le gène *pol* codant pour les enzymes de réplication virale, dont la transcriptase inverse, et le gène *env* codant pour les glycoprotéines de surface (Saltarelli *et al.*, 1990). Dans le travail rapporté par Erhouma *et al.* (2008), les séquences de la partie du gène *gag* codant pour les protéines de la matrice de la capsid et les séquences de la région LTR de CAEV ont été étudiées (fig. 29.1).

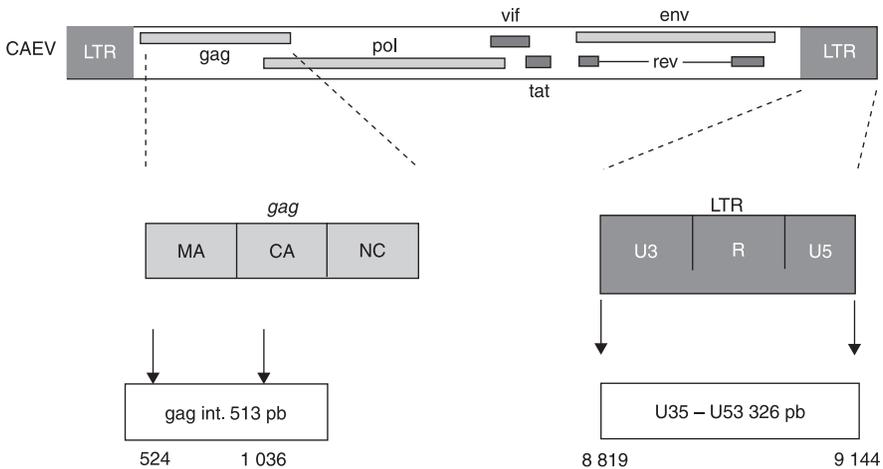


Figure 29.1. Génome du CAEV avec ses trois gènes de structure, *gag*, *pol* et *env* et trois gènes de régulation *tat*, *rev* et *vif*. Le gène *gag* possède trois parties, la matrice MA, la capsid CA et la nucléocapsid NC.

► Méthodologie et résultats

Des prélèvements de sang ont été effectués, d'une part chez les bouquetins capturés sur trois sites des Alpes françaises, et d'autre part chez les petits ruminants domestiques susceptibles d'interagir avec les ongulés sauvages sur ces sites.

Un test ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)-CAEV a permis de détecter 30 à 80 % d'animaux séropositifs dans tous les troupeaux domestiques testés, et seulement quatre bouquetins séropositifs parmi plus de 400 testés depuis 1994.

Le virus a été recherché dans le surnageant des macrophages dérivés des monocytes présents dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de 16 bouquetins. En utilisant des amorces choisies dans des régions conservées des séquences de référence du CAEV, les séquences provirales ont été recherchées par amplification génique (PCR) à partir de l'ADN des PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*) non cultivés des animaux sauvages ou domestiques, et par ailleurs de l'ADN des cellules sensibles aux lentivirus incubées avec le surnageant de culture des macrophages dérivés des monocytes.

Un fragment caractéristique du gène *gag* (513 nt) des SRLV (fig. 29.2) a été obtenu par amplification génique de l'ADN des cellules de bouquetin séropositif et à partir de l'ADN des cellules de chèvre indemne de SRLV incubées avec le surnageant de culture des cellules du bouquetin séropositif. Enfin, l'alignement des séquences de l'ADN proviral, effectué avec le programme CLUSTAL W (Thompson *et al.*, 1994), a confirmé l'isolement chez le bouquetin d'un virus de type CAEV. Les séquences provenant de deux bouquetins PCR positifs, de trois chèvres du troupeau local et de trois hybrides chèvre-bouquetin ont été comparées entre elles, ainsi qu'aux séquences références de CAEV.

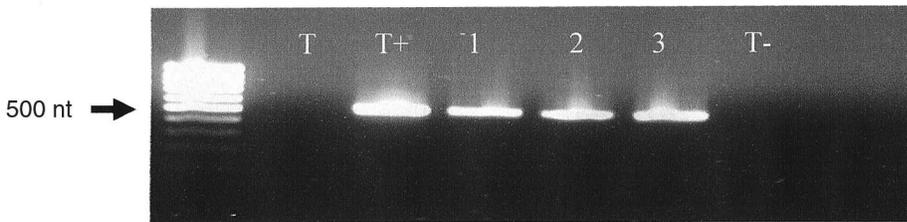


Figure 29.2. Fragments caractéristiques de 513 nucléotides obtenus par amplification génique avec des amorces spécifiques d'une région du gène *gag* (MA) de CAEV ; M : échelle utilisée comme norme de poids moléculaire ; T : témoin H₂O ; T+ : témoin positif (GSM infectées par CAEV) ; 1 : ADN isolé du bouquetin n° 1 ; 2 : ADN isolé de l'hybride n° 1 ; 3 : ADN isolé de la chèvre n° 1 ; T- : témoin négatif (GSM non infectées).

Ces comparaisons montrent qu'une chèvre du troupeau domestique héberge un virus très similaire aux virus infectant les bouquetins et les hybrides, virus qui diffère néanmoins des virus infectant les deux autres chèvres du troupeau et du virus de référence CAEV-Cork. Un marqueur notable est une délétion de six nucléotides correspondant à deux acides aminés, présent chez la chèvre 1, les bouquetins et les hybrides, mais absent de tout autre CAEV examiné. De façon intéressante, cette délétion est également observée à partir de l'ADN issu d'un autre bouquetin PCR positif provenant d'un site géographiquement isolé du premier. L'arbre phylogénétique (*neighbor-joining*) précise les relations entre les échantillons séquencés, en prenant le prototype CAEV-Cork comme référence. Les valeurs *bootstrap* montrent que les séquences du virus de la chèvre 1, celles des bouquetins et celles des hybrides, forment un groupe (groupe 1, fig. 29.3) distinct de celui formé par les séquences des chèvres 2 et 3 (groupe 2, fig. 29.3).

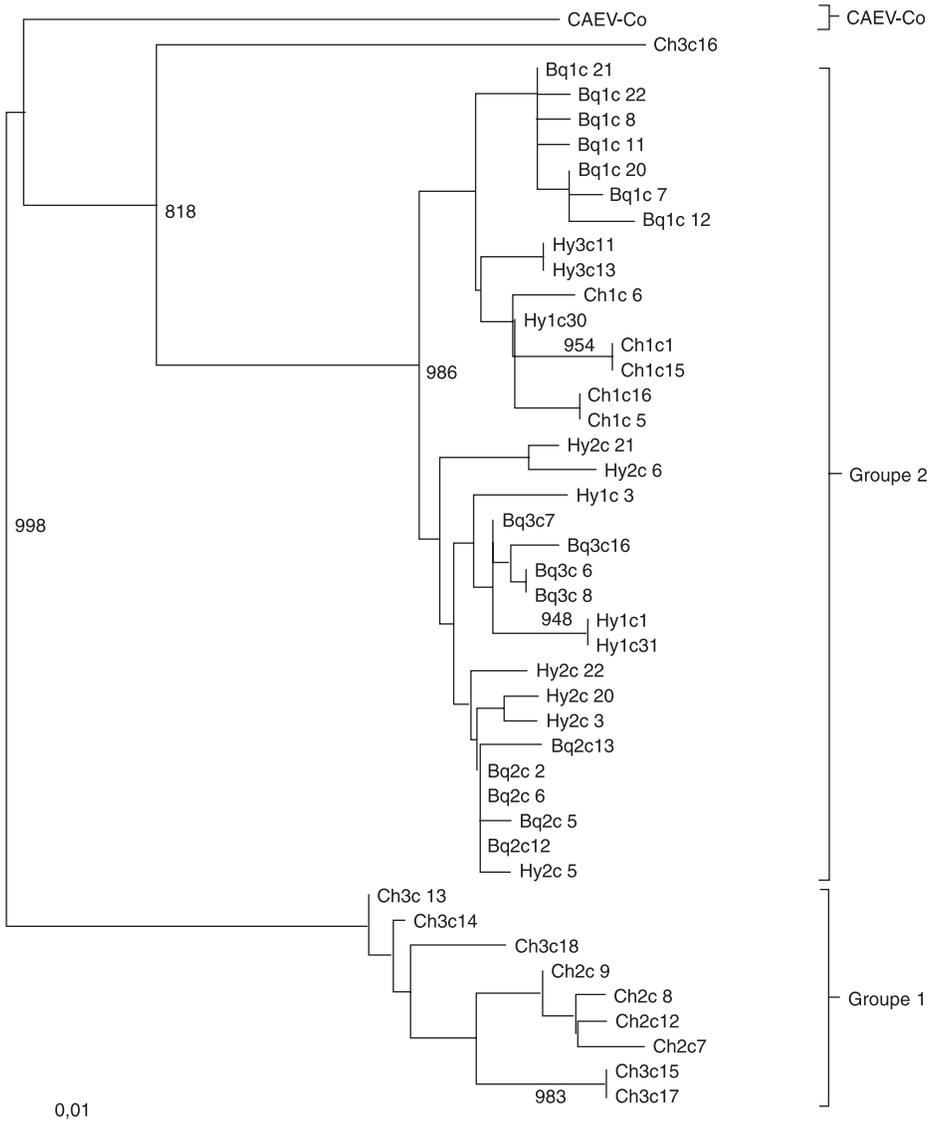


Figure 29.3. Relations phylogénétiques entre les lentivirus infectant les bouquetins, les chèvres et les hybrides cohabitant sur le site du massif des Écrins (Alpes, France) et un bouquetin d'un site distant (Bq2) : analyse d'un fragment du gène *gag* (0,5 kb).

Pour chaque clone, le préfixe indique le n° de l'animal à partir de l'ADN duquel il a été obtenu : Ch1, Ch2 et Ch3 = chèvre 1, 2 et 3 ; Bq1, Bq2 et Bq3 = bouquetin 1, 2 et 3 ; Hy1, Hy2 et Hy3 = hybride 1, 2 et 3. La barre indique la distance représentant 1 % de divergence génétique.

Afin d'approfondir l'analyse de la variation génétique des différents virus, un fragment caractéristique de 317 nucléotides, correspondant à la partie LTR des SRLV, a été obtenu par amplification génique de l'ADN des cellules des animaux infectés (fig. 29.4). L'étude des séquences nucléotidiques de cette partie LTR montre des

similarités fortes entre les séquences du virus circulant dans le troupeau de chèvres, celles des virus infectant les bouquetins cohabitant avec elles, ainsi qu'avec les séquences du virus retrouvé chez les hybrides (bouquetin-chèvre). L'analyse des LTR montre aussi que cette partie du génome proviral des SRLV est plus stable que les séquences obtenues à partir du gène *gag*. L'arbre phylogénétique précise cette relation en montrant deux groupes distincts (Erhouma *et al.*, 2008). Le premier groupe comprend les séquences des bouquetins et des hybrides (groupe BQ, fig. 29.5), le second comprenant les séquences des chèvres 1 et 2 (groupe CH, fig. 29.5). Malheureusement, les séquences de la chèvre 3 n'ont pu être précisées en raison d'un manque d'ADN.

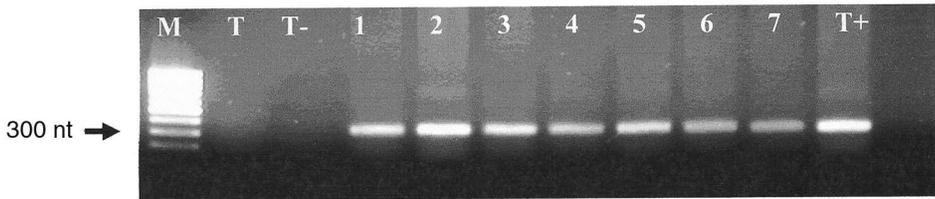


Figure 29.4. Fragments caractéristiques de 317 nucléotides obtenus par amplification génique avec des amorces spécifiques de la partie LTR de CAEV.

M : échelle utilisée comme norme de poids moléculaire ; T : témoin H₂O ; T- : témoin négatif (GSM non infectées) ; 1 et 2 : ADNs isolés des bouquetins n° 1 et 3 ; 3 et 4 : ADNs isolés des chèvres n° 1 et 2 ; 5, 6 et 7 : ADNs isolés des hybrides n° 1, 2 et 3 ; T+ : témoin positif (GSM infectées par CAEV).

►► Discussion

Les lentivirus de type CAEV peuvent infecter expérimentalement le mouton (*Ovis aries*) et le mouflon (*O. musimon*) (Guiguen *et al.*, 2000 ; Morin *et al.*, 2003b) et, par ailleurs, infecter naturellement le mouton au cours du passage interspèces de la chèvre au mouton. La transmission naturelle du sous-type A4 des SRLV à travers la barrière d'espèces dans les deux directions (chèvre-mouton, mouton-chèvre) a été bien observée au cours de l'infection horizontale entre animaux adultes (Shah *et al.*, 2004b). De même, il a été montré récemment et pour la première fois, que le sous-type B1 de SRLV est transmis des chèvres aux moutons cohabitant sur un même site par le contact direct entre les animaux adultes (Pisoni *et al.*, 2005).

Ces données démontrent, pour la première fois (Erhouma *et al.*, 2008), l'infection chez une espèce sauvage très proche de l'espèce caprine, le bouquetin (*Capra ibex*), par un lentivirus de type CAEV. La très grande homologie entre les séquences de la partie du gène *gag* codant pour les protéines de la matrice de la capsid des virus infectant deux bouquetins, une chèvre et des hybrides cohabitant sur le même site, suggère que certains variants de CAEV sont capables de passer d'une espèce à l'autre. Les observations sur le terrain révèlent que les bouquetins sont en contact avec les troupeaux en libre divagation, et notamment que les bouquetins mâles dominants s'accouplent avec les chèvres. Compte tenu, d'une part de la très faible prévalence de l'infection chez les bouquetins (1 %) au contact de troupeaux caprins massivement infectés, et

d'autre part des possibilités de transmission par les voies génitales, l'hypothèse de la transmission de lentivirus des femelles caprines aux mâles bouquetins paraît la plus probable. Cependant, la grande homologie entre les séquences de *gag* des virus des deux bouquetins du même site — et d'un bouquetin sur un site éloigné — fait supposer que dans ce cas, seuls des virus caprins comportant ces caractéristiques communes seraient susceptibles d'infecter efficacement le bouquetin. Une de ces caractéristiques, une délétion de six nucléotides par rapport au virus CAEV-Co, n'a été observée à ce jour que chez un mouton infecté par un lentivirus de type MVV (Reina *et al.*, 2006). Bien que la présence de caprins de même origine — et infectés par les mêmes variants de CAEV sur les deux sites étudiés — n'ait pu être exclue, une seconde hypothèse qui peut être envisagée serait l'existence d'un virus du bouquetin de type CAEV qui aurait infecté des chèvres sur le site du massif des Écrins.

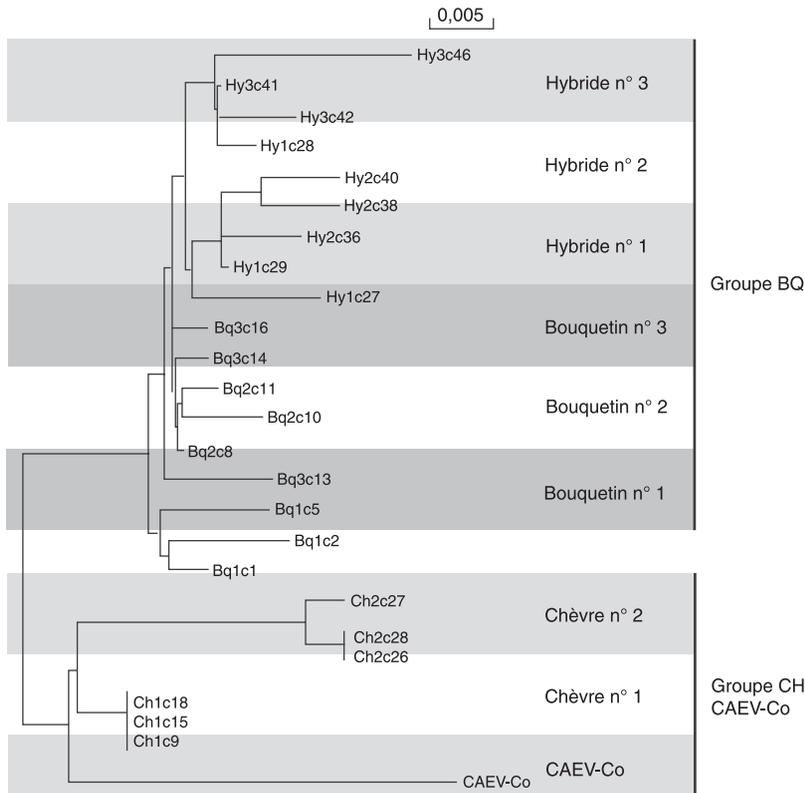


Figure 29.5. Relations phylogénétiques entre les lentivirus infectant les bouquetins, les chèvres et les hybrides cohabitant sur le site du massif des Écrins (Alpes, France) et un bouquetin d'un site distant (Bq2) : analyse de la partie LTR.

Pour chaque clone, le préfixe indique le n° de l'animal à partir de l'ADN duquel il a été obtenu : Ch1 et Ch2 = chèvre 1 et 2 ; Bq1, Bq2 et Bq3 = bouquetin 1, 2 et 3 ; Hy1, Hy2 et Hy3 = hybride 1, 2 et 3. La barre indique la distance représentant 0,5 % de divergence génétique (d'après Erhouma *et al.*, 2008).

Cette hypothèse pourrait être confortée par le fait que les séquences LTR, malgré une plus faible variabilité que celles du gène *gag*, se séparent au niveau de l'arbre

phylogénétique en deux branches distinctes (Erhouma *et al.*, 2008). Une branche comprend les séquences obtenues à partir des bouquetins et des hybrides, tandis que l'autre branche regroupe les séquences obtenues à partir des chèvres et celles du prototype CAEV-Co. La différence observée entre virus de chèvre et virus de bouquetin pourrait être le résultat d'une évolution différente chez ces deux espèces, avec notamment la possibilité d'une recombinaison chez les chèvres entre les virus circulant dans le troupeau et le virus du bouquetin (Pisoni *et al.*, 2007). Par ailleurs, le fait que le bouquetin infecté sur le site de la Vanoise soit une femelle, suppose que cet animal ait été infecté soit par un autre bouquetin, soit par un caprin lors d'un contact direct, mais probablement pas au cours de l'accouplement, puisque cette circonstance n'a jamais été observée entre un caprin mâle et une femelle bouquetin.

► Perspectives

L'intensification des interactions — en zone de montagne — entre ongulés sauvages et ruminants domestiques au cours des dernières années s'est accompagnée de l'émergence (Ferroglia *et al.*, 1998) ou la réémergence (Giacometti *et al.*, 2002) de certaines pathologies infectieuses chez les petits ruminants sauvages. Pour connaître et prévenir de nouvelles maladies liées au passage interespèces de pathogènes (chapitre 28), des recherches ont été mises en œuvre pour mieux comprendre les mécanismes de ce passage entre faune domestique et sauvage. Dans ce contexte, nous avons recherché l'infection par les lentivirus chez des caprinés en contact avec des troupeaux de chèvres massivement infectés par les lentivirus, qui déterminent une infection et des lésions chroniques chez les petits ruminants domestiques. L'étude d'un nombre limité d'individus sauvages et domestiques, dont les interactions ont été documentées sur le terrain (Richomme *et al.*, 2006), a permis de mettre en évidence que les bouquetins sont infectés naturellement par des lentivirus du même type que ceux retrouvés chez la chèvre. Les similitudes des séquences observées au niveau du gène *gag* entre les lentivirus infectant ces deux espèces — en contact sur un même site — suggèrent fortement qu'il existe des passages de lentivirus entre chèvre et bouquetin. Par ailleurs, l'analyse des séquences des LTR conduit à l'hypothèse que des variants particuliers infectent les bouquetins et les hybrides bouquetin-chèvre. Actuellement, les conséquences pathologiques et la prévalence de l'infection lentivirale chez le bouquetin ne sont pas connues, mais des lésions spécifiques ont été observées chez les hybrides infectés (données non présentées), et la permanence de l'infection lentivirale chez les hôtes augmente les risques de diffusion du virus au sein de la population à partir d'un petit nombre d'individus infectés.

Afin de préciser les mécanismes de passage de virus de type CAEV entre chèvres et bouquetins, les analyses génétiques des virus infectant les chèvres et les bouquetins seront poursuivies sur d'autres ruminants domestiques et sauvages sur les différents sites alpins. L'analyse génétique d'autres régions du génome viral (*env* et *pol*) pourrait aider à tester l'hypothèse de la réalité de variants de CAEV spécifiques du bouquetin. L'existence de ces variants justifierait alors la réalisation de nouveaux tests sérologiques — ou de PCR — dans le but d'étudier la prévalence et l'évolution de l'infection lentivirale chez le bouquetin. Ces études permettraient d'établir si l'infection lentivirale chez le bouquetin est récente et peu répandue, ou si les

particularités génétiques du virus du bouquetin peuvent expliquer — en partie — le faible niveau de détection de l'infection par la sérologie avec les tests utilisés chez la chèvre. L'élargissement de l'analyse de l'infection lentivirale chez le genre *Capra* donnerait la possibilité d'évaluer l'importance de cette infection chez le bouquetin, ainsi que les risques du passage — possiblement récent — de lentivirus entre une espèce domestique et une espèce sauvage génétiquement proches.

Cancers rétroviraux : construction d'une enquête d'exposition aux petits ruminants

Geneviève CORDIER, Philippe VANHEMS, Delphine MAGNIN,
Jacques CADRANEL, Caroline LEROUX, Vincent COTTIN,
Jean-François MORNEX¹

► Motivations et objectifs

L'adénocarcinome pulmonaire ovin (aussi appelé adénomatose pulmonaire ovine) est un adénocarcinome spontané, affectant les ovins et les caprins, induit par le rétrovirus JSRV (*Jaagsiekte Sheep RetroVirus*) infectant les cellules épithéliales pulmonaires (Sharp et DeMartini, 2003). Il apparaît sporadiquement dans les troupeaux et a récemment entraîné la mort de Dolly, le premier mammifère cloné. Cette atteinte pulmonaire d'évolution rapide est une tumeur contagieuse du poumon, transmissible horizontalement qui, lorsqu'elle apparaît dans un troupeau, est capable de se répandre rapidement. Les symptômes observés sont une dyspnée d'effort, une perte de poids et un écoulement massif de fluide mucoïde des cavités nasales lorsque l'animal est surélevé par les pattes arrière. Les lésions se présentent

1. Cette étude n'aurait pas été possible sans l'implication constante de l'équipe IFCT et plus particulièrement de F. Morin (directeur administratif) et M.-P. Lebitasy (assistante de recherche clinique), et de l'adhésion des investigateurs des différents centres hospitaliers. Ce travail a été soutenu financièrement par l'Inra (G. Cordier : action transversale « ÉpiÉmerge ») et l'Université Claude Bernard (G. Cordier & P. Vanhems : BQR 2004), ainsi que par l'IFCT pour le suivi clinique et logistique.

sous forme de nodules tumoraux au sein du parenchyme pulmonaire sain dans les stades précoces et de zones denses lobaires, lors des stades plus avancés. Histologiquement, cliniquement et radiologiquement, cet adénocarcinome animal est apparenté à une forme clinique d'adénocarcinome pulmonaire humain, le cancer bronchiolo-alvéolaire (Mornex *et al.*, 2003 ; Wislez *et al.*, 2003).

Le cancer bronchiolo-alvéolaire est un adénocarcinome mixte, bronchiolo-alvéolaire papillaire et/ou acineux : il est caractérisé par la présence de tumeurs multifocales du poumon profond, dans lequel les cellules cancéreuses se multiplient en monocouche à la surface des alvéoles, impliquant les cellules de Clara et les pneumocytes de type II, et par l'absence de métastases. La similitude entre la maladie humaine et la maladie ovine a été notée de longue date (Marcq et Galy, 1973) et a fait s'interroger plus récemment sur une étiologie commune, l'infection humaine par un virus, éventuellement apparenté au rétrovirus ovin. Cette hypothèse paraissait compatible avec l'observation de récurrence du cancer chez des patients transplantés (Garver *et al.*, 1999 ; Paloyan *et al.*, 2000) pour lesquels l'analyse histologique et moléculaire de la tumeur indiquait chez certains d'entre eux une origine autologue des cellules tumorales du greffon. Par ailleurs, il est rapporté l'existence sur les cellules humaines d'une protéine permettant une interaction spécifique entre l'enveloppe du virus JSRV et la surface cellulaire (Rai *et al.*, 2000), protéine confirmée comme étant HYAL2, le récepteur du virus JSRV chez l'animal (Rai *et al.*, 2001). D'autres approches ont testé l'hypothèse virale. Des résultats positifs ont été observés, concernant l'expression de protéines antigéniquement proches de la protéine de capside de JSRV (de las Heras *et al.*, 2000), reconnues par un anticorps dirigé contre celle-ci, sur des coupes histologiques de cancer bronchiolo-alvéolaire humain, mais aussi pour certains des adénocarcinomes et même des cancers épidermoïdes. De même, l'approche moléculaire n'est pas plus convaincante : la recherche de virus et/ou de séquences virales a été infructueuse dans différentes études (Yousem *et al.*, 2001 ; Hiatt et Highsmith, 2002 ; de las Heras *et al.*, 2007 ; Leroux, non publié) et positive dans une étude portant sur des patients africains, dont certains atteints de Sida (Morozov *et al.*, 2004).

Ainsi, il n'existe pas de données biologiques convergentes permettant d'associer infection virale et développement du cancer humain. Ces observations conduisent à formuler la question d'un autre point de vue, qui est celui de la relation existant entre l'exposition aux animaux et la survenue de la pathologie. Une approche épidémiologique est possible, dans laquelle l'exposition aux ovins/caprins constituerait un danger, et l'on chercherait à évaluer le risque de développer un cancer bronchiolo-alvéolaire en fonction de l'exposition. L'objectif principal de notre étude était de tester l'hypothèse suivante : l'exposition aux ovins ou aux caprins est-elle un facteur de risque indépendant du carcinome bronchiolo-alvéolaire ? Des objectifs corollaires ont été assignés à l'étude, soit l'identification d'un effet dose/temps, l'interaction avec d'autres facteurs de risque tels que le tabac, et l'existence d'une latence entre l'exposition et le cancer. Nous nous sommes donc demandés si les malades atteints d'un cancer bronchiolo-alvéolaire avaient une fréquence plus élevée d'exposition aux ovins/caprins. Pour répondre à cette question, nous avons choisi une enquête de type cas-témoin en raison de la faible incidence du cancer bronchiolo-alvéolaire.

► Méthodologie et résultats

Les enquêtes de type cas-témoin permettent une approximation du risque relatif, c'est-à-dire une mesure du rôle étiologique du facteur de risque, ici l'exposition aux ovins/caprins. L'estimateur du risque est l'*odds ratio* (OR), qui est calculé à partir de la connaissance de la fréquence d'exposition chez les malades et les témoins donnée par l'enquête. L'OR est un indicateur multiplicatif du risque. Plus il est élevé et plus la probabilité est forte que le facteur étudié joue un rôle dans l'apparition de la maladie. Les étapes préalables de l'étude ont consisté en la définition des patients à interroger et en la rédaction du questionnaire.

Le cas était un malade ayant un cancer bronchiolo-alvéolaire établi sur des critères histologiques et radiologiques. Deux groupes témoins (TG) ont été choisis, soit trois témoins par cas : a) un patient (TG1) atteint d'un adénocarcinome bronchique et b) deux patients (TG2) atteints de cancer bronchique à l'exclusion d'adénocarcinome, appariés pour la date de diagnostic (environ six mois) et le centre hospitalier. Le questionnaire était proposé au patient après consentement éclairé et était complété avec le médecin au cours d'un entretien face à face. Ce questionnaire a été organisé en trois sections correspondant à un total de 356 items. Le questionnaire général (I) a été construit pour permettre de disposer pour chaque individu des données sociodémographiques classiques, de son histoire médicale, des risques professionnels et des autres facteurs de risque généraux dont le tabagisme et la consommation d'alcool. Concernant le tabagisme, la mesure a été effectuée en dose cumulée (paquet-année) pour le tabagisme actif et en durée d'exposition pour le tabagisme passif. Les contacts professionnels (II) ont été explorés pour cinq groupes d'activité (tabl. 30.1) avec pour chaque exposition une estimation de la durée de l'activité, du type d'animaux manipulés et de l'activité spécifique, et des contacts avec l'animal vivant ou des produits issus de l'animal. Enfin, un contact environnemental (III) a été recherché en interrogeant sur la situation professionnelle de la famille, sur les séjours à la campagne et sur le contact avec des animaux de ferme selon la classe d'âge.

Tableau 30.1. Répartition des activités professionnelles impliquant un contact avec des animaux.

	Professions exercées
Groupe 1	Agriculteur, éleveur, berger, personnel de ferme ou exploitant agricole.
Groupe 2	Boucher, charcutier, personnel des abattoirs, équarisseur.
Groupe 3	Vétérinaire, technicien vétérinaire, auxiliaire spécialisé vétérinaire, inséminateur.
Groupe 4	Soigneurs (parcs zoologiques, muséums d'histoire naturelle), employés municipaux de zoo, personnel de la SPA, animaliers de laboratoire, représentants de l'agroalimentaire (nourriture pour animaux), tanneurs, vendeurs d'animaux de compagnie.
Groupe 5	Aucune des professions des groupes 1 à 4.

L'enquête, qui porte donc sur une population hospitalière, est conduite dans le cadre de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) associant treize centres hospitaliers (tabl. 30.2). L'analyse statistique comportera une partie descriptive, une analyse univariée, c'est-à-dire le calcul de l'association entre chaque variable prise une à une et la présence du cancer bronchiolo-alvéolaire. Puis, une analyse multivariée sera effectuée si l'analyse univariée révèle une association entre plusieurs variables ($p < 0,10$) et le cancer bronchiolo-alvéolaire. Le nombre de cas nécessaire, en tenant compte de l'estimation de la fréquence d'exposition aux ovins et caprins, a été fixé à 42 ; à ce jour, les retours de questionnaires s'établissent à 39 cas et 98 témoins (tabl. 30.2), un résultat très encourageant compte tenu de l'incidence de ce cancer.

Tableau 30.2. Recrutement actuel des cas et témoins dans les différents CHU participant à l'enquête.

Centre	Investigateur	Cas	Témoins
Paris-APHP Tenon	Pr Cadranel	9	27
Strasbourg-CHU	Pr Quoix	10	19
Caen-CHU	Pr Zalcman	5	15
Bois-Guillaume-CHU	Dr Paillotin	3	9
Clamart-HIA	Dr Vaylet	2	6
Dieppe-CH	Dr Casteigt	1	1
Angers-CHU	Dr Le Guen	1	3
Besançon-CHU	Pr Westeel	1	3
Charleville Mézières-CH	Dr Chouabe	1	3
Cholet-CH	Dr Masson	1	3
Créteil-CH	Dr Monnet	1	3
Toulouse-CHU	Pr Mazières	1	3
Lyon-CHU Louis Pradel	Pr Mornex	3	3
Total		39	98

► Discussion

Le questionnaire que nous avons construit vise à qualifier et quantifier l'exposition aux ovins et caprins, soit du point de vue professionnel, soit du point de vue environnemental. Parmi les difficultés de l'approche, étaient à craindre la compréhension du questionnaire et le recueil des réponses. La diffusion des questionnaires et la centralisation des réponses *via* l'IFCT, et le rythme d'inclusion actuel, nous assurent d'obtenir dans des délais raisonnables le nombre de patients nécessaires.

Le choix des patients a été réalisé de façon à minimiser les biais de sélection : pour les cas, en demandant à chaque centre d'inclure de la manière la plus exhaustive possible les cas de cancer bronchiolo-alvéolaire pendant la période de l'étude, et pour les témoins en choisissant des patients présentant une maladie de même gravité, afin

que les patients des différents groupes aient eu un même accès au système hospitalier. Le biais de recueil différentiel de l'information sera aussi à considérer pour ce qui concerne l'évaluation de l'exposition aux ovins et caprins ; il pourra être diminué si la personne qui juge de la qualité d'exposé ou de non exposé est différente de celle qui recueille les données, et si elles ne connaissent pas le statut de cas ou de témoin du patient.

On peut estimer la taille de l'échantillon à étudier à partir d'une fréquence d'exposition probable de la population en fonction de valeurs fixées pour l'OR. L'estimation de la population à interroger a été effectuée en tenant compte d'une exposition de 30 % de la population globale ce qui, avec un effectif de 42 cas, pourrait nous permettre d'estimer un OR de l'ordre de 6,0. Il est possible que cet OR soit supérieur à la réalité ; l'échantillon a été calibré afin d'identifier un tel OR, mais si l'OR est inférieur, notre effectif pourrait ne pas nous permettre d'identifier le risque. À titre de comparaison, une étude cas-témoin sur le risque potentiel pour des enfants de présenter une tumeur du cerveau a été conduite en fonction de leur présence — ou de celle de leur mère — dans une ferme ou en contact avec des animaux de ferme (Holly *et al.*, 1998). Un risque accru a été ainsi observé pour les enfants nés de mères ayant travaillé dans une ferme aux soins du bétail pendant les cinq années avant la naissance, par rapport à celles qui n'avaient jamais travaillé dans une ferme, avec un OR de 7,4 (intervalle de confiance [0,86-64]).

►► Perspectives

À ce moment de l'étude, nous pouvons retenir qu'il est possible de mettre en place une enquête permettant d'évaluer qualitativement et quantitativement les contacts avec les animaux et que le questionnaire pourrait être formulé de façon générique.

Une difficulté résidera dans l'interprétation des résultats. En effet, de nombreux autres facteurs sont susceptibles d'intervenir parallèlement à l'exposition aux animaux *via* l'exposition à des produits d'usage dans le contexte fermier tels que des pesticides, ou à une variété d'agents pathogènes. Cependant, si on considère le risque de transmission interespèces de maladie liée à un virus (chapitres 28 et 29), l'approche épidémiologique apparaît une bonne façon de répondre au questionnaire existant quant au risque dans le cas de l'adénomatose pulmonaire ovine vis-à-vis du cancer bronchiolo-alvéolaire.

Infection par le virus de l'hépatite E chez les humains et les animaux en France

Antoine TOUZÉ, Marc GRANDADAM, Michel PASCAL,
Jean-Louis BIND, Jacqueline BOUR, Pascal BOIREAU,
Yves BUISSON, Pierre COURSAGET¹

► Motivations et objectifs

Le virus de l'hépatite E (HEV) est un virus non enveloppé à ARN simple brin qui a récemment été classé comme le prototype et l'unique membre du genre *Hepevirus* dans la famille *Hepeviridae*. Le génome viral est d'environ 7,2 kb et contient trois cadres de lecture (ORF, *Open Reading Frame*) partiellement chevauchants : l'ORF1 code pour les protéines virales non structurales, l'ORF2 pour la protéine de capsid et l'ORF3 pour une petite phosphoprotéine qui s'associe avec le cytosquelette des cellules et favorise la réplication virale. Le virus de l'hépatite E est un agent pathogène à transmission entérique et de distribution mondiale. La plupart des infections par l'HEV sont observées sous forme d'épidémies ou de cas sporadiques dans les pays en développement. Des foyers d'hépatite E ont été attribués à la contamination

1. Nous remercions P. Lechopier (Laboratoire de pathologie infectieuse et d'immunologie, Inra, Nouzilly) pour les échantillons de sérum de vaches, chevaux, chèvres, lapins, poulets, canards et oies. Nous remercions également J. Hars, coordonnateur de l'ONCFS DGAL (Programme national de surveillance sérologique des sangliers sauvages, 2001-2002) qui nous a permis de recueillir des échantillons de sérum de sangliers dans de bonnes conditions. Un appui financier a été fourni par l'action transversale Inra « ÉpiÉmerge ».

fécale de l'eau et les grandes épidémies se produisent dans les zones où l'eau est contaminée par des matières fécales d'origine humaine. Les hépatites dues à l'HEV peuvent également être observées dans les pays industrialisés, la majorité des cas se produisant chez les voyageurs revenant des zones d'endémie (Coursaget *et al.*, 1996 ; Grieco *et al.*, 2001 ; Wu *et al.*, 1998 ; Zanetti et Dawson, 1994). Toutefois, 5 à 10 % des cas surviennent chez des personnes sans antécédent de voyage dans ces régions (Coursaget *et al.*, 1996 ; Mansuy *et al.*, 2004a ; Schlauder et Mushahwar, 2001). Cette proportion semble avoir considérablement augmenté ces dernières années (Renou *et al.*, 2008) du fait, soit d'une augmentation des cas autochtones, soit d'une meilleure prise en compte de ces infections. En outre, l'analyse moléculaire des souches d'HEV associées à ces cas montre que ces souches forment un groupe d'isolats génétiquement divergents par rapport aux souches endémiques (Schlauder et Mushahwar, 2001). Le mode de transmission des cas importés et autochtones a rarement été identifié, à l'exception de zoonoses d'origine alimentaire par transmission à partir de viande de porc, de sanglier ou de cerf sauvage (Matsuda *et al.*, 2003 ; Tei *et al.*, 2003 ; Takahashi *et al.*, 2004 ; Tamada *et al.*, 2004 ; Yazaki *et al.*, 2003) et de la transmission secondaire au personnel médical en Afrique du Sud et en France (Coursaget *et al.*, 1996 ; Robson *et al.*, 1992). Toutefois, contrairement à d'autres infections à transmission entérique, comme l'hépatite A, la transmission de personne à personne se produit rarement (Aggarwal et Naik, 1994 ; Coursaget *et al.*, 1998a). Les infections HEV sont rares dans les régions non endémiques et nous avons estimé que près de 50 cas d'hépatite aiguë de type E se produisent chaque année en France, ce qui n'est pas en accord avec les études sérologiques indiquant une prévalence de 1 à 14 % dans les pays industrialisés. La présence d'anticorps anti-HEV dans les populations des pays industrialisés suggère l'existence d'un ou de plusieurs réservoirs animaux et une faible pathogénicité des souches animales d'HEV chez l'homme. L'identification de porcs et de sangliers hébergeant des souches d'HEV étroitement liées à des souches humaines isolées aux États-Unis, au Japon et en Espagne, confirme cette hypothèse (Meng *et al.*, 1997 ; Pina *et al.*, 2000 ; Sonoda *et al.*, 2004 ; Yazaki *et al.*, 2003). De plus, des anticorps anti-HEV ont été détectés chez plusieurs espèces de rongeurs en Russie, aux États-Unis et au Népal (He *et al.*, 2002 ; Kabrane-Lazizi *et al.*, 1999 ; Karetnyi *et al.*, 1993). Des souches proches de l'HEV ont également été détectées chez les rongeurs, et He *et al.* (2002) ont suggéré que la transmission interspèces (chapitre 28) existe, et que les rongeurs représentent un réservoir de virus pour l'homme. Une preuve directe de la transmission de l'animal à l'homme du virus HEV a été obtenue chez des patients japonais qui avaient développé une hépatite E après avoir consommé de la viande de cerf ou de la viande de porc crue ou insuffisamment cuite (Matsuda *et al.*, 2003 ; Tei *et al.*, 2003 ; Takahashi *et al.*, 2004 ; Tamada *et al.*, 2004 ; Yazaki *et al.*, 2003). En outre, l'identification de l'HEV dans des eaux d'égout de pays industrialisés (Clemente-Casares *et al.*, 2003) suggère la possibilité que la transmission de la maladie dans les régions non endémiques se réaliserait par de l'eau contaminée ou la consommation de coquillages.

Au cours d'une période de huit ans, une infection par le virus de l'hépatite E a été identifiée chez 103 patients sur la base de la détection d'IgM anti-HEV. Pour seize d'entre eux, aucun voyage dans des régions endémiques n'a été signalé, ni aucun facteur de risque professionnel (personnel médical), ni aucun contact avec un patient icterique dans les mois précédant la maladie. Ceci confirme que d'autres sources

d'exposition au virus HEV existent dans les pays non endémiques. Nous rapportons ici une épidémie familiale d'hépatites dans le Nord de la France, dans laquelle aucune des neuf personnes infectées n'a effectué de voyage à l'étranger au cours des mois précédents. En raison de la probable origine porcine de ces infections, nous avons réalisé une étude sérologique chez les porcs et les sangliers en France, puis l'étude a été élargie aux rats et à plusieurs espèces d'animaux de rente.

► Matériel et méthodes

Des échantillons de sérum ont été prélevés chez une patiente atteinte d'hépatite aiguë sans antécédent de voyage dans des régions endémiques avant le début de la maladie, et chez dix des membres de sa famille et de ses amis proches. Des échantillons de sérum ont également été collectés chez 236 porcs en provenance de 18 élevages de la région de Tours, chez 158 sangliers de quatre domaines forestiers obtenus auprès de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage et chez 50 rats (*Rattus norvegicus*) piégés sur trois îles de l'estuaire de la Loire (22 rats en provenance de Martinière, 12 de Massereau et 16 du Banc de Billo, département de la Loire-Atlantique). Les échantillons de sérum ont été conservés à -20°C jusqu'à la réalisation des tests. De plus, les anticorps HEV ont été recherchés chez 12 vaches, 26 chevaux, 26 chèvres, 20 lapins, 25 poules, 24 canards et 24 oies.

Les anticorps anti-HEV de type IgM et IgG ont été détectés dans les sérums humains par ELISA en utilisant des capsomères chimériques HEV/HBc. Ce test (test 1) est fondé sur l'insertion de la région immunodominante située à la partie C-terminale de la protéine ORF2, protéine de capsid de l'HEV, dans une particule porteuse, la capsid du virus de l'hépatite B (HBcAg). Les 42 acides aminés de la séquence HEV ont été insérés dans la boucle antigénique majeure de l'AgHBc afin de supprimer la réactivité HBc. Ce gène chimérique a été utilisé pour générer des baculovirus recombinants. Après l'infection de cellules d'insectes avec les baculovirus recombinants, la protéine chimérique HBc-HEV ainsi produite s'auto-assemble en structures ressemblant à des capsomères. Ces particules présentent une réactivité ORF2 du virus de l'hépatite E, mais ont perdu leur réactivité HBc. La production, la purification et la caractérisation de ces particules ont été décrites précédemment (Touzé *et al.*, 1999). Des particules purifiées HEV-HBc sont distribuées dans la moitié des puits (à 100 ng/puits) d'une plaque de microtitration (Maxisorp, Nunc, ATGC). Après une incubation d'une nuit à 4°C , les puits sont saturés par l'addition de sérum de veau nouveau-né (SVNN) (1 %). Après une incubation d'une heure à 45°C et décantation de la solution de saturation, les sérums dilués au 1/100 en PBS 5 x contenant 10 % de SVNN et 2 % de Tween 20 sont distribués dans deux puits (un test et un contrôle). Après une incubation à 45°C pendant 90 minutes, les anticorps fixés sur le support sont détectés avec un anticorps de souris anti-IgG ou anti-IgM humaine marqué à la peroxydase (Southern Biotechnology Associates, Birmingham, AL, États-Unis). Après une incubation à 45°C pendant 90 min. et quatre lavages, 100 μl d'une solution contenant comme substrat l'o-phénylène diamine et l' H_2O_2 sont ajoutés. La réaction est arrêtée après trente minutes par l'addition de 100 μl d' H_2SO_4 4N et les résultats sont obtenus par comparaison de l'absorbance à 492 nm (*Microplate Autoreader* EL311, Bioteck Instruments) des puits essai et contrôle. Un

résultat est considéré comme positif si le ratio de la différence entre le DO du puits essai et du puits contrôle sur le seuil de positivité ($DO = 0,150$) est supérieur à 1 (Touzé *et al.*, 1999). Les anticorps anti-HEV de type IgM et IgG ont également été détectés dans les sérums humains en utilisant un test ELISA commercial (HEV-Abbott essai, Abbott Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, D) (test 2). Pour ces sujets, l'ARN viral a été recherché dans les sérums IgM positifs par RT-PCR à l'aide d'amorces situées à l'extrémité 3' de l'ORF2 (Van Cuyck-Gandre *et al.*, 1997) et le système *Titan One Tube* RT-PCR (Roche Diagnostics). La transcription inverse, réalisée par incubation à 50 °C pendant 45 minutes, a été suivie par quarante cycles d'amplification avec les amorces externes, puis de quarante cycles de PCR nichée avec les amorces internes, en utilisant 5 µl du premier produit de PCR. Les séquences amplifiées ont été ensuite transférées sur une membrane de nylon, puis hybridées avec une sonde HEV marquée à son extrémité 3' par de la digoxigénine.

Pour les espèces animales, à l'exception des rats, les anticorps anti-HEV ont été détectés au moyen d'une modification du test 1, dans laquelle un *pool* de sérums humains anti-HEV positifs (Coursaget *et al.*, 1996 et 1998b) — dilué afin de donner une absorbance de 1 — est mis en compétition avec les sérums d'animaux dilués au 1/100. La détection des anti-HEV dans les sérums d'animaux est positive lorsque la DO obtenue avec le *pool* de sérums humains est réduite de plus de 50 %. Les IgG anti-HEV ont été recherchés chez les rats avec le test 2 (HEV Abbott-test), mais en utilisant un anticorps anti-rat marqué à la peroxydase (Sigma) comme anticorps secondaire.

►► Résultats

Pour un des patients sans antécédent de voyage dans des régions endémiques avant le début de la maladie, la présence d'IgG et d'IgM anti-HEV a été étudiée chez les membres de sa famille et ses amis proches. Ce cas index, âgé de 33 ans, est une femme présentant des arthralgies, des myalgies et de la fatigue associées à des douleurs abdominales, une diarrhée et des vomissements et nausées pendant trois jours. La patiente est restée anictérique et a guéri en trois semaines. Une semaine après l'apparition des premiers symptômes, le taux sérique des transaminases était de 95 UI · L⁻¹ pour l'aspartate amino-transférase, de 265 UI · L⁻¹ pour l'alanine amino-transférase, et le taux de la bilirubine était de 6 mg · L⁻¹. Des tests sérologiques de détection de l'hépatite A (IgM et IgG anti-hépatite A), de l'hépatite B (Ag HBs) et de l'hépatite C (anti-virus de l'hépatite C par deux tests sérologiques différents) ont été négatifs. La patiente avait été vaccinée contre l'hépatite B et possédait de forts titres d'anticorps anti-HBs. Le sérum de cette patiente est fortement positif pour les IgG anti-HEV par les deux tests ELISA utilisés, mais l'ARN viral n'a pas été détecté dans le sérum par RT-PCR. Cette patiente n'a pas voyagé en dehors de la France depuis plus d'un an, et aucun cas d'hépatite n'a été observé parmi les membres de sa famille ou ses amis proches au cours des derniers mois avant les symptômes. Elle est infirmière dans l'hôpital local, mais était en congé pour des raisons personnelles depuis deux ans, n'a pas consommé d'eau non traitée et n'a pas été en contact avec des animaux d'élevage. Supposant que l'infection pouvait avoir été transmise par un proche atteint d'une infection HEV silencieuse, les marqueurs d'infection par l'HEV

ont été recherchés chez son mari, une de ses sœurs et deux amis proches qui avaient travaillé à l'hôpital (sujets BE, tabl. 31.1). La preuve d'une infection HEV récente a été détectée pour trois sujets et une infection ancienne pour un sujet. Cependant, aucun signe clinique d'hépatite pendant les mois précédant le diagnostic sérologique, ni de voyages en dehors de la France, n'ont pas été rapportés par ces quatre sujets. Les profils sérologiques obtenus avec les différents tests utilisés, suggèrent que ces quatre personnes avaient contracté l'infection HEV à la même période que le cas index et avaient été infectées par la même source. En outre, la mère et le père du cas index (sujets G et H), une autre sœur (J), son frère (I), un de ses enfants (K) et un ami (F) ont été testés cinq à huit mois plus tard, lorsque des échantillons de sang ont été obtenus pour d'autres raisons médicales (chirurgie, crise cardiaque, enquête biologique). Une infection HEV ancienne (IgG anti-HEV seules) a été détectée chez deux des six sujets, et une infection HEV récente (IgG et IgM anti-HEV) a été mise en évidence chez deux autres. L'un de ces sujets avait des transaminases élevées et était encore anti-HEV IgG et IgM positif un mois plus tard, mais l'ARN de l'HEV n'a pas été détecté. L'élévation des transaminases pourrait s'expliquer chez ce patient par sa maladie cardiaque, la persistance des IgM pouvant indiquer que l'infection a été contractée à la même période et par la même source que le cas index ; mais, il est en fait plus probable que l'infection HEV a été acquise plus tard par transmission à partir d'un autre membre de la famille. Aucun de ces onze sujets ne se rappelle avoir mangé de viande crue ou d'avoir été en contact avec un sujet ictérique. Les membres de la famille ont reconnu avoir mangé des coquillages non cuits, mais au moins 6 mois avant l'hépatite observée chez le cas index. Toutefois, ils ont été en contact direct avec des animaux d'élevage, y compris avec des porcs, lors de la visite d'une ferme effectuée deux semaines avant l'épisode infectieux du cas index.

Tableau 31.1. Marqueurs sérologiques chez une française présentant une infection HEV sub-clinique, sa famille et ses amis proches.

Sujet	Âge	Sexe	IgG anti-HEV		IgM anti-HEV	
			Test 1	Test 2	Test 1	Test 2
A*	33	F	+	+	+	-
B	38	M	+	-	+	-
C	35	F	+	-	+	-
D**	41	F	+	+	+	-
E**	44	F	+	-	-	-
F**	29	F	-	-	-	-
G	64	F	+	-	-	-
H	65	M	+	-	+	-
I	29	M	-	-	-	-
J	23	F	+	-	-	-
K	2	F	+	+	+	-

* Cas index.

** Amis proches.

Test 1 : capsomères HEV/HBc ; test 2 : Abbott HEV EIA.

Les anticorps anti-HEV ont été détectés en utilisant un test par inhibition, chez 29 % des porcs en provenance de 18 élevages de la région de Tours (tabl. 31.2). La prévalence a varié de 0 à 100 % selon l'élevage (données non présentées). En outre, 20 % des 158 sangliers ont présenté des anticorps anti-HEV, tandis que des anticorps anti-HEV n'ont jamais été détectés chez un petit nombre de bovins, de chevaux, de chèvres, de lapins, de poulets, de canards et d'oies. Les anticorps anti-HEV ont aussi été retrouvés chez des rongeurs. La prévalence des anticorps anti-HEV chez cinquante rats (*Rattus norvegicus*) piégés sur les îles de la Loire a été par ailleurs de 82 %, avec des variations en fonction de la localisation : 21/22 (95 %) sur Martinière, 8/12 (67 %) sur Massereau et 12/16 (75 %) sur le Banc de Billo.

Tableau 31.2. Anticorps anti-HEV chez les porcs, les sangliers et les rats en France.

Espèce	Testés	Positifs (%)
Porc	236	68 (29 %)
Sanglier	158	32 (20 %)
Rats sauvages	50	41 (82 %)
Autres ^a	156	0 (0 %)

^a Bovins (11), chevaux (26), chèvres (26), lapins (20), poulets (25), canards (24) et oies (24).

► Discussion

Les résultats confirment que de multiples sources d'exposition au virus HEV existent dans la population française et que l'infection HEV est rarement le résultat d'un contact avec une personne infectée (Aggarwal et Naik, 1994 ; Coursaget *et al.*, 1996 et 1998b ; Mansuy *et al.*, 2004a et b ; Nicand *et al.*, 2005). Dans les cas d'hépatite E rapportés dans la littérature, aussi bien chez des voyageurs en région endémique (De Cock *et al.*, 1987) que chez les cas non importés (Kwo *et al.*, 1997), la transmission secondaire aux membres de la famille ou d'autres personnes proches a rarement été observée (Coursaget *et al.*, 1996 ; Robson *et al.*, 1992). Toutefois, nous avons observé au total six membres du personnel médical ayant développé une hépatite aiguë HEV, et il est possible que dans de tels cas l'infection HEV a été acquise par contact avec un patient infecté, le contact n'ayant pas été signalé du fait qu'il existe des porteurs asymptomatiques de l'HEV (Nicand *et al.*, 2001).

L'apparition de cas autochtones d'hépatite E suggère également que cette infection pourrait être considérée comme une zoonose. Un réservoir de virus HEV présent dans une ou plusieurs espèces animales pourrait ainsi être responsable de la transmission du virus à l'homme. Les données sérologiques suggèrent également que la plupart des infections avec des souches animales sont asymptomatiques chez l'homme. Sur la base d'une séroprévalence élevée observée chez les personnes qui ont une exposition professionnelle, comme les vétérinaires et les travailleurs agricoles en contact avec des porcs (Drobeniuc *et al.*, 2001 ; Meng *et al.*, 1999), ou les égoutiers en contact avec les rongeurs (Smith *et al.*, 2002), il a été suggéré que les porcs ou les rongeurs pouvaient être une source importante d'infection HEV dans les régions non endémiques. De plus, il a récemment été montré que l'infection

HEV pouvait être transmise à l'homme par consommation de viande de porc, de sanglier ou de chevreuil (Matsuda *et al.*, 2003 ; Tei *et al.*, 2003 et 2004 ; Takahashi *et al.*, 2004). Cette hypothèse est renforcée par la transmission expérimentale des souches porcines d'HEV à des primates (Meng *et al.*, 1998).

La détection des anti-HEV chez 29 % des porcs et 20 % des sangliers dans notre étude suggère que l'infection HEV est endémique chez ces animaux en France. Il est de plus en plus évident que manger de la viande de sanglier, et en particulier le foie de sanglier, constitue un risque élevé d'acquisition d'hépatite E (Masuda *et al.*, 2005 ; Matsuda *et al.*, 2003). La séroprévalence HEV élevée observée chez les sangliers renforce cette hypothèse et est en accord avec les résultats rapportés récemment par Martelli *et al.* (2008). En outre, 82 % des rats sauvages ont été trouvés anti-HEV positif. Cette prévalence, en accord avec celle observée aux États-Unis (Favorov *et al.*, 2000 ; Kabrane-Lazizi *et al.*, 1999), suggère que les rats pourraient avoir un rôle dans la transmission de l'HEV à l'homme dans des régions non endémiques comme la France. L'hypothèse de la transmission du virus des rats aux porcs et aux sangliers pourrait également être avancée, les sangliers mangeant les rats, mais aussi les porcs, en particulier dans les petites exploitations en l'absence de lutte contre les ravageurs.

L'HEV est excrété dans les selles et a été détecté dans les eaux usées des zones urbaines et des abattoirs en Espagne, en France et aux États-Unis (Clemente-Casares *et al.*, 2003 ; Pina *et al.*, 2000). L'infection par l'HEV a été signalée en France chez un égoutier (Trumelle et Dormart, 2000). Ainsi, il peut être supposé que l'HEV pourrait être transmis indirectement de rongeurs ou de porcs infectés par l'intermédiaire des eaux usées, fournissant ainsi un véhicule pour la transmission entérique à d'autres rongeurs, aux porcs et aux humains. La probabilité que l'eau soit à l'origine d'infections HEV dans les pays non endémiques est faible, du fait du contrôle de l'approvisionnement en eau et de la qualité de l'assainissement des eaux dans les pays développés. Le fait qu'aucun foyer d'hépatite aiguë due à l'HEV n'ait été signalé dans les pays développés souligne également le faible potentiel infectieux de ces souches HEV, ou bien leur faible pathogénicité chez l'homme.

Nos résultats ont confirmé l'existence d'infections asymptomatiques et subcliniques d'hépatite E dans les pays industrialisés. Huit des dix membres de la famille — et les amis proches d'un patient infecté par l'HEV — avaient des marqueurs d'infection, seul le cas index ayant présenté des signes d'hépatite anictérique (11 %). Ces données doivent être comparées aux huit cas d'hépatite clinique avec ictère (80 %) observés chez dix soldats français infectés par l'HEV au cours d'une épidémie qui s'est produite en Somalie (Buisson *et al.*, 1994). Une telle différence de l'expression clinique de la maladie pourrait être liée à la souche virale, suggérant que les infections silencieuses observées en France sont dues à des souches HEV faiblement ou non pathogènes. Cette différence de pathogénicité pourrait expliquer la forte prévalence des anticorps anti-HEV observée dans les pays développés (dont la France) par rapport au petit nombre de cas cliniques observés, soit quarante à cent cas par an en France (Coursaget *et al.*, 1996 ; Nicand *et al.*, 2005).

Les résultats obtenus suggèrent que l'épidémie familiale étudiée serait due à une infection transmise par les porcs, mais cette hypothèse n'est fondée que sur des preuves indirectes, puisque l'ARN viral n'a pu être amplifié et séquencé. Une source

commune d'infection est une explication plus probable que la transmission de cas à cas au sein de la famille. Comme les membres de la famille ont été en contact direct avec des animaux d'élevage, y compris des porcs, lors de la visite d'une ferme deux semaines avant l'épisode, et que la période d'incubation de l'infection HEV varie de deux à neuf semaines, les infections HEV pourraient avoir été contractées auprès d'animaux infectés. Il convient de noter qu'un membre de la famille n'était pas présent à la ferme et qu'il ne possède pas de marqueurs sérologique d'infection par l'HEV. Schlauder et Mushahwar (2001) suggèrent que les infections HEV dues à des souches porcines d'HEV sont sous-estimées, en raison du fait que les patients infectés sont anti-HEV IgG-IgM positifs mais qu'ils sont négatifs avec le test commercial Abbott. Dans cette épidémie familiale, tous les sujets infectés étaient anti-IgM-HEV négatifs avec le test Abbott, mais six étaient positifs avec un autre test anti-IgM HEV plus sensible (Van Cuyck-Gandre *et al.*, 1997). Ces résultats sérologiques semblent donc confirmer la suspicion d'infections familiales par l'HEV à partir de porcs infectés.

Perspectives

L'apparition de cas autochtones en France suggère que l'hépatite E est une zoonose, et que les réservoirs de virus — constitués par la présence du virus chez plusieurs espèces animales — pourraient être responsables de sa transmission à l'homme. Les résultats obtenus soutiennent l'hypothèse que les cas non importés et asymptomatiques d'infection HEV, observés dans les régions non endémiques, pourraient être associés à une transmission zoonotique à partir des porcs. Les données séro-épidémiologiques suggèrent que les souches d'HEV animales provoquent des infections asymptomatiques chez l'homme. Il apparaît donc important, afin de mieux évaluer les risques d'infection, voire d'émergence, d'identifier les souches HEV présentes dans les espèces animales et chez l'homme pour les cas non importés, d'identifier les sources d'infection dans les régions non endémiques, en particulier si les infections humaines sont la conséquence d'un contact avec des animaux infectés ou leurs excréments, ou du fait de l'ingestion ou de la manipulation d'aliments contaminés par HEV, comme cela a été détecté pour le foie de porc (Huang *et al.*, 2002 ; Feagins *et al.*, 2007).

Références bibliographiques

A

Aggarwal R., Naik S.R., 1994. Hepatitis E: intrafamilial transmission *versus* waterborne spread. *Journal of Hepatology*, 21 : 718-723.

Andersen K.B., Diep H.A., Zedeler A., 2006. Murine leukemia virus transmembrane protein R-peptide is found in small virus core-like complexes in cells. *Journal of General Virology*, 87 : 1583-1588.

Anderson P.K., Cunningham A.A., Patel N.G., Morales F.J., Epstein P.R., Daszak P., 2004. Emerging infectious diseases of plants: pathogen pollution, climate change and agro-technology drivers. *Trends in Ecology and Evolution*, 19 : 535-544.

Angelopoulou K., Karanikolaou K., Papanastasiopoulou M., Koumpati-Artopiou M., Vlemmas I., Papadopoulos O., Koptopoulos G., 2005 First partial characterisation of small ruminant lentiviruses from Greece. *Veterinary Microbiology*, 109 : 1-9.

B

Banks K.L., Adams D.S., McGuire T.C., Carlson J., 1983. Experimental infection of sheep by caprine arthritis-encephalitis virus and goats by progressive pneumonia virus. *American Journal of Veterinary Research*, 44 : 2307-2311.

Berger E.A., 1998. HIV entry and tropism. When one receptor is not enough. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 452 : 151-157.

Blondin I., Grillet C., Thiogane Y., 1989. Syncytia formation in cultures and analysis of the protein composition of various strains of caprine arthritis encephalitis virus (CAEV). *Annales de Recherches Vétérinaires*, 20 : 153-158.

Bruce J.W., Bradley K.A., Ahlquist P., Young J.A., 2005. Isolation of cell lines that show novel, murine leukemia virus-specific blocks to early steps of retroviral replication. *Journal of Virology*, 79 : 12969-12978.

Buisson Y., Coursaget P., Bercion R., Anne D., Debord T., Roue R., 1994. Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions. *The Lancet*, 344 : 1165-1166.

C

Canivet M., Hoffman A.D., Hardy D., Serna-tinger J., Levy J.A., 1990. Replication of HIV-1 in a wide variety of animal cells following phenotypic mixing with murine retroviruses. *Virology*, 178 : 543-551.

Castro R.S., Greenland T., Leite R.C., Gouveia A., Mornex J.-F., Cordier G., 1999. Conserved sequence motifs involving the tat reading frame of Brazilian caprine lentiviruses indicate affiliations to both caprine arthritis-encephalitis virus and Visna-Maedi virus. *Journal of General Virology*, 80 : 1583-1589.

Cavrois M., Neidleman J., Yonemoto W., Fenard D., Greene W.C., 2004. HIV-1 virion fusion assay: uncoating not required and no effect of Nef on fusion. *Virology*, 328 : 36-44.

Chebloune Y., Karr B., Sheffer D., Leung K., Narayan O., 1996a. Variations in lentiviral gene expression in monocytoid derived macrophages from naturally infected sheep. *Journal of General Virology*, 77 : 2037-2051.

Chebloune Y., Sheffer D., Karr B.M., Stephens E., Narayan O., 1996b. Restrictive type of replication of ovine/caprine lentiviruses in ovine fibroblast cell cultures. *Virology*, 222 : 21-30.

Clemente-Casares P., Pina S., Buti M., Jardi R., Martín M., Bofill-Mas S., Girones R., 2003. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerging Infectious Diseases*, 9 : 448-454.

Clements J.E., Payne S.L., 1994. Molecular basis of the pathobiology of lentiviruses. *Virus Research*, 32 : 97-109.

Coursaget P., Buisson Y., Enogat N., Ngawara N., Roue R., Molinie C., Touzé A., Gharby Y., Kastally R., 1996. Hepatitis E virus infections in France and Africa. In Buisson Y., Coursaget P., Kane M. (eds.), *Enterically-Transmitted Hepatitis Viruses*. Tours, La Simarre, p. 201-212.

Coursaget P., Buisson Y., Enogat N., Bercion R., Baudet J.M., Delmaire P., Prigent D., Desrame J., 1998a. Outbreak of enterically-transmitted hepatitis due to hepatitis A and hepatitis E viruses. *Journal of Hepatology*, 28 : 745-750.

Coursaget P., Buisson Y., Ngawara M.N., Van Cuyck-Gandre H., Roue R., 1998b. Role of hepatitis E virus in sporadic cases of acute and fulminant hepatitis in an endemic area (Chad). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 58 : 330-334.

Crawford T.B., Adams D.S., Cheevers W., Cork L., 1980. Chronic arthritis in goat caused by a retrovirus. *Science*, 207 : 997-999.

D

Dalmon A., Peterschmitt M., Cailly M., Dufour O., Jeay M., Baguet A., 2000. La maladie des feuilles jaunes en cuillère de la tomate, une grave virose due au TYLCV introduite accidentellement en France. *Phytoma-La Défense des Végétaux*, 527 : 10-13.

De Cock K.M., Bradley D.W., Sandford N.L., Govindarajan S., Maynard J.E., Redeker A.G., 1987. Epidemic non-A, non-B hepatitis in patients from Pakistan. *Annals of Internal Medicine*, 106 : 227-230.

Deeks S.G., Smith M., Holodny M., Kahn J.O., 1997. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *Journal of American Medical Association*, 277 : 145-153.

Desbiez C., Lecoq H., 1997. Review: Zucchini Yellow Mosaic Virus. *Plant Pathology*, 46 : 809-829.

Desbiez C., Wipf-Scheibel C., Lecoq H., 2002. Biological and serological variability, evolution and molecular epidemiology of Zucchini Yellow Mosaic Virus (ZYMV, *Potyvirus*) with special reference to Caribbean islands. *Virus Research*, 85 : 5-16.

Desbiez C., Costa C., Wipf-Scheibel C., Lecoq H., 2007. Serological and molecular variability of Watermelon Mosaic Virus (genus *Potyvirus*). *Archives of Virology*, 152 : 775-781.

Donehower L.A., Varmus H.E., 1984. A mutant murine leukemia virus with a single missense codon in pol is defective in a function affecting integration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 81 : 6461-6465.

Drobeniuc J., Favorov M.O., Shapiro C.N., Bell B.P., Mast E.E., Dadu A., Culver D., Iarovi P., Robertson B.H., Margolis H.S., 2001. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *Journal of Infectious Diseases*, 184 : 1594-1597.

E

Erhouma E., Guiguen F., Chebloune Y., Gauthier D., Mselli-Lakhal L., Greenland T., Mornex J.-F., Leroux C., Alogninouwa T., 2008. Small ruminant lentivirus proviral sequences from wild ibexes in contact with domestic goats. *Journal of General Virology*, 89 : 1478-1484.

F

Fargette D., Konaté G., Fauquet C., Muller E., Peterschmitt M., Thresh J.M., 2007. Molecular ecology and emergence of tropical plant viruses. *Annual Review of Phytopathology*, 44 : 235-260.

Farnet C.M., Haseltine W.A., 1991. Determination of viral proteins present in the human immunodeficiency virus type 1 preintegration complex. *Journal of Virology*, 65 : 1910-1915.

Favorov M.O., Kosoy M.Y., Tsarev S.A., Childs J.E., Margolis H.S., 2000. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. *Journal of Infectious Diseases*, 181 : 449-455.

Feagins A.R., Opiessnig T., Guenette D.K., Halbur P.G., Meng X.J., 2007. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local

grocery stores in the USA. *Journal of General Virology*, 88 : 912-917.

Ferguson N.M., Cummings D.A.T., Fraser C., Cajka J.C., Cooley P.C., Burke D.S., 2006. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*, 442 : 448-452.

Ferroglio E., Tolari F., Bollo E., Bassano B., 1998. Isolation of *Brucella melitensis* from alpine ibex. *Journal of Wildlife Disease*, 34 : 400-402.

Fieni F., Rowe J., Van Hoosear K., Burucoa C., Oppenheim S., Anderson G., Murray J., BonDurant R., 2003. Presence of caprine arthritis-encephalitis virus (CAEV) proviral DNA in genital tract tissues of superovulated dairy goat does. *Theriogenology*, 59 : 1515-1523.

G

García-Andrés S., Accotto J.P., Navas-Castillo J., Moriones E., 2007. Founder effect, plant host and recombination shape the emergent population of begomoviruses that cause the Tomato Yellow Leaf Curl Disease in the Mediterranean basin. *Virology*, 359 : 302-312.

García-Arenal F., MacDonald B.A., 2003. An analysis of the durability of resistance to plant viruses. *Phytopathology*, 93 : 941-952.

Garver R.I. Jr., Zorn G.L., Wu X., McGiffin D.C., Young K.R. Jr., Pinkard N.B., 1999. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs. *New England Journal of Medicine*, 340 : 1071-1074.

Giacometti M., Janovsky M., Belloy L., Frey J., 2002. Infectious keratoconjunctivitis of ibex, chamois and other *Caprinae*. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*, 21 : 335-345.

Grieco A., Miele L., Gasbarrini G., Grillo R., 2001. Sporadic HEV hepatitis in Italy. *Gut*, 48 : 580.

Guiguen F., Mselli-Lakhal L., Durand J., Du J., Favier C., Fornazero C., Grezel D., Balleydier S., Hausmann E., Chebloune Y., 2000. Experimental infection of mouflon-domestic sheep hybrids with caprine arthritis-encephalitis virus. *American Journal of Veterinary Research*, 61 : 456-461.

H

Harrison B.D., 2002. Virus variation in relation to resistance-breaking in plants. *Euphytica*, 124 : 181-192.

He J., Innis B.L., Shrestha M.P., Clayson E.T., Scott R.M., Linthicum K.J., Musser G.G., Gigliotti S.C., Binn L.N., Kuschner R.A., Vaughn D.W., 2002. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *Journal of Clinical Microbiology*, 40 : 4493-4498.

Heinzinger N.K., Bukinsky M.I., Haggerty S.A., Ragland A.M., Kewalramani V., Lee M.A., Gendelman H.E., Ratner L., Stevenson M., Emerman M., 1994. The Vpr protein of human immunodeficiency virus type 1 influences nuclear localization of viral nucleic acids in nondividing host cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 91 : 7311-7315.

Heras M. (de las), Barsky S.H., Hasleton P., Wagner M., Larson E., Egan J., Ortin A., Gimenez-Mas J.A., Palmarini M., Sharp J.M., 2000. Evidence for a protein related immunologically to the jaagsiekte sheep retrovirus in some human lung tumours. *European Respiratory Journal*, 16 : 330-332.

Heras M. (de las), Murcia P., Ortin A., Azua J., Borderias L., Alvarez R., Gimenez-Mas J.A., Marchetti A., Palmarini M., 2007. Jaagsiekte sheep retrovirus is not detected in human lung adenocarcinomas expressing antigens related to the Gag polyprotein of betaretrovirus. *Cancer Letters*, 258 : 22-30.

Hiatt K.M., Highsmith W.E., 2002. Lack of DNA evidence for jaagsiekte sheep retrovirus in human bronchioloalveolar carcinoma. *Human Pathology*, 33 : 680.

Holly E.A., Bracci P.M., Mueller B.A., Preston-Martin S., 1998. Farm and animal exposures and pediatric brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumor study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 7 : 797-802.

Hotzel I., Cheevers W.P., 2001. Host range of small-ruminant lentivirus cytopathic variants determined with a selectable caprine arthritis-encephalitis virus pseudotype system. *Journal of Virology*, 75 : 7384-7391.

Huang F.F., Haqshenas G., Guenette D.K., Halbur P.G., Schommer S.K., Pierson F.W., Toth T.E., Meng X.J., 2002. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, 40 : 1326-1332.

J

Jones P.L., Korte T., Blumenthal R., 1998. Conformational changes in cell surface HIV-1 envelope glycoproteins are triggered by cooperation between cell surface CD4 and co-receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 273 : 404-409.

K

Kabrane-Lazizi Y., Fine J.B., Elm J., Glass G.E., Higa H., Diwan A., Gibbs C.J. Jr, Meng X.J., Emerson S.U., Purcell R.H., 1999. Evidence for widespread infection of wild rats with hepatitis E virus in the United States. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61 : 331-335.

Karetnyi Iu. V., Dzhumalieva D.I., Usmanov R.K., Titova I.P., Litvak Ia. I., Balaian M.S., 1993. [The possible involvement of rodents in the spread of viral hepatitis E]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*, 4 : 52-56.

Karr B.M., Chebloune Y., Leung K., Narayan O., 1996. Genetic characterization of two phenotypically distinct North American ovine lentiviruses and their possible origin from caprine arthritis-encephalitis virus. *Virology*, 225 : 1-10.

Kwo P.Y., Schlauder G.G., Carpenter H.A., Murphy P.J., Rosenblatt J.E., Dawson G.J., Mast E.E., Krawczynski K., Balan V., 1997. Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clinic Proceedings*, 72 : 1133-1136.

L

Lecoq H., Bourdin D., Wipf-Scheibel C., Bon M., Lot H., Lemaire O., Herrbach E., 1992. A new yellowing disease of cucurbits caused by a luteovirus, cucurbit aphid-borne yellows virus. *Plant Pathology*, 41 : 749-761.

Lecoq H., Desbiez C., Wipf-Scheibel C., Girard M., 2003. Potential involvement of melon fruit in the long distance dissemination of cucurbit potyviruses. *Plant Disease*, 87 : 955-959.

M

Mansuy J.M., Peron J.M., Abravanel F., Poirson H., Dubois M., Miedouge M., Vischi F., Alric L., Vinel J.P., Izopet J., 2004a. Hepatitis

E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *Journal of Medical Virology*, 74 : 419-424.

Mansuy J.M., Peron J.M., Bureau C., Alric L., Vinel J.P., Izopet J., 2004b. Immunologically silent autochthonous acute hepatitis E virus infection in France. *Journal of Clinical Microbiology*, 42 : 912-913.

Marchoux G., Gébré-Sélassié K., Villeveille M., 1991. Detection of Tomato Spotted Wilt Virus and transmission by *Frankliniella occidentalis* in France. *Plant Pathology*, 40 : 347-351.

Marco C.F., Aranda M.A., 2005. Genetic diversity of a natural population of *Cucurbit Yellow Stunting Disorder Virus*. *Journal of General Virology*, 86 : 815-822.

Marcq M., Galy P., 1973. Bronchioloalveolar carcinoma. Clinicopathologic relationships, natural history and prognosis in 29 cases. *American Review of Respiratory Disease*, 107 : 621-629.

Mariani R., Chen D., Schrofelbauer B., Navarro F., Konig R., Bollman B., Munk C., Nymark-McMahon H., Landau N.R., 2003. Species-specific exclusion of APOBEC3G from HIV-1 virions by Vif. *Cell*, 114 : 21-31.

Martelli F., Caprioli A., Zengarini M., Marata A., Fiegna C., Di Bartolo I., Ruggeri F.M., Delogu M., Ostanello F., 2008. Detection of Hepatitis E virus (HEV) in a demographic managed wild boar (*Sus scrofa scrofa*) population in Italy. *Veterinary Microbiology*, 126 : 74-81.

Masuda J.I., Yano K., Tamada Y., Takii Y., Ito M., Omagari K., Kohno S., 2005. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatology Research*, 31 : 178-183.

Matsuda H., Okada K., Takahashi K., Mishiro S., 2003. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *Journal of Infectious Diseases*, 188 : 944.

McGuire T.C., O'Rourke K.T., Knowles D.P., Cheevers W.P., 1990. Caprine arthritis-encephalitis lentivirus transmission and disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 160 : 61-75.

Meng X.J., Dea S., Engle R.E., Friendship R., Lyoo Y.S., Sirinarumit T., Uairong K., Wang D., Wong D., Yoo D., Zhang Y., Purcell R.H., Emerson S.U., 1999. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population. *Journal of Medical Virology*, 59 : 297-302.

Meng X.J., Halbur P.G., Shapiro M.S., Govindarajan S., Bruna J.D., Mushahwar I.K., Purcell R.H., Emerson S.U., 1998. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *Journal of Virology*, 72 : 9714-9721.

Meng X.J., Purcell R.H., Halbur P.G., Lehman J.R., Webb D.M., Tsareva T.S., Haynes J.S., Thacker B.J., Emerson S.U., 1997. A novel virus in Swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 94 : 9860-9865.

Monci F., Sanchez-Campos S., Navas-Castillo J., Moriones E., 2002. A natural recombinant between the geminiviruses *Tomato Yellow Leaf Curl Sardinia Virus* and *Tomato Yellow Leaf Curl Virus* exhibits a novel pathogenic phenotype and is becoming prevalent in Spanish populations. *Virology*, 303 : 317-326.

Morin T., Guiguen F., Bouzar B.A., Villet S., Greenland T., Grezel D., Gounel F., Gallay K., Garnier C., Durand J., 2003a. Clearance of a productive lentivirus infection in calves experimentally inoculated with caprine arthritis-encephalitis virus. *Journal of Virology*, 77 : 6430-6437.

Morin T., Mselli-Lakhal L., Bouzar B., Hoc S., Guiguen F., Grezel D., Alogninouwa T., Greenland T., Mornex J.-F., Chebloune Y., 2003b. Le virus de l'arthrite et de l'encéphalite caprine (CAEV) et la barrière d'espèce. *Virologie*, 6 : 279-291.

Mornex J.F., Heras M. (de las), Leroux C., 2003. Pathology of bronchioloalveolar carcinoma and its relationship to the ovine disease. *Current Topics in Immunology and Microbiology*, 245 : 225-248.

Morozov V.A., Lagaye S., Lower J., Lower R., 2004. Detection and characterization of betaretroviral sequences, related to sheep Jaagsiekte virus, in Africans from Nigeria and Cameroon. *Virology*, 327 : 162-168.

Mselli-Lakhal L., Favier C., Leung K., Guiguen F., Grezel D., Miossec P., Mornex J.-F., Narayan O., Querat G., Chebloune Y., 2000. Lack of functional receptors is the only barrier that prevents caprine arthritis-encephalitis virus from infecting human cells. *Journal of Virology*, 74 : 8343-8348.

Mselli-Lakhal L., Guiguen F., Greenland T., Mornex J.-F., Chebloune Y., 2007. *In vitro* cross-species infections using a caprine arthritis encephalitis lentivirus carrying the GFP marker gene. *Journal of Virological Methods*, 143 : 11-15.

N

Nicand E., Grandadam M., Teyssou R., Rey J.L., Buisson Y., 2001. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. *Lancet*, 357 : 68-69.

Nicand E., Enouf V., Caron M., 2005. Hépatite E, bilan d'activité du centre national de référence des hépatites entéro-transmissibles, France, 2002-2004. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 33 : 167-168.

P

Paloyan E.B., Swinnen L.J., Montoya A., Lonchyna V., Sullivan H.J., Garrity E., 2000. Lung transplantation for advanced bronchioloalveolar carcinoma confined to the lungs. *Transplantation*, 69 : 2446-2448.

Pelham J., Fletcher J.T., Hawkins J.H., 1970. The establishment of a new strain of tobacco mosaic virus resulting from the use of resistant varieties of tomato. *Annals of Applied Biology*, 65 : 293-297.

Péretz G., Asso J., Devillechaise P., 1993. Le CAEV, revue des connaissances actuelles et conséquences pratiques. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 144 : 93-98.

Peterhans E., Greenland T., Badiola J., Harkiss G., Bertoni G., Amorena B., Eliaszewicz M., Juste R.A., Krassnig R., Lafont J.P., Lenihan P., Petrusson G., Pritchard G., Thorley J., Vitu C., Mornex J.-F., Pépin M., 2004. Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Veterinary Research*, 35 : 257-274.

Pina S., Buti M., Cotrina M., Piella J., Girones R., 2000. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain. *Journal of Hepatology*, 33 : 826-833.

Pisoni G., Quasso A., Moroni P., 2005. Phylogenetic analysis of small-ruminant lentivirus subtype B1 in mixed flocks: Evidence for natural transmission from goats to sheep. *Virology*, 339 : 147-152.

Pisoni G., Bertoni G., Puricelli M., Maccalli M., Moroni P., 2007. Demonstration of coinfection with and recombination by caprine arthritis-encephalitis virus and Maedi-Visna virus in naturally infected goats. *Journal of Virology*, 81 : 4948-4955.

Poutaraud A., Desbiez C., Lemaire O., Lecoq H., Herrbach E., 2004. Characterization of

a new potyvirus species infecting meadow saffron (*Colchicum autumnale*). *Archives of Virology*, 149 : 1267-1277.

Q

Querat G., Barban V., Sauze N., Filippi P., Vigne R., Russo P., Vitu C., 1984. Highly lytic and persistent lentiviruses naturally present in sheep with progressive pneumonia are genetically distinct. *Journal of Virology*, 52 : 672-679.

R

Rai S.K., DeMartini J.C., Miller A.D., 2000. Retrovirus vectors bearing jaagsiekte sheep retrovirus Env transduce human cells by using a new receptor localized to chromosome 3p21.3. *Journal of Virology*, 74 : 4698-4704.

Rai S.K., Duh F.M., Vigdorovich V., Danilkovitch-Miagkova A., Lerman M.I., Miller A.D., 2001. Candidate tumor suppressor HYAL2 is a glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored cell-surface receptor for jaagsiekte sheep retrovirus, the envelope protein of which mediates oncogenic transformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98 : 4443-4448.

Reina R., Mora M.I., Glaria I., García I., Solano C., Luján L., Badiola J.J., Contreras A., Berriatua E., Juste R., Mamoun R.Z., Rolland M., Amorena B., de Andrés D., 2006. Molecular characterization and phylogenetic study of Maedi Visna and Caprine Arthritis Encephalitis viral sequences in sheep and goats from Spain. *Virus Research*, 121 : 189-198.

Renou C., Moreau X., Pariente A., Cadranel J.F., Maringe E., Morin T., Causse X., Payen J.L., Izopet J., Nicand E., Bourlière M., Penaranda G., Hardwigsen J., Gerolami R., Péron J.M., Pavio N., ANGH-France, 2008. A national survey of acute hepatitis E in France. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 27 : 1086-1093.

Richomme C., Gauthier D., Fromont E., 2006. Contact rates and exposure to interspecies disease transmission in mountain ungulates. *Epidemiology and Infection*, 134 : 21-30.

Robson S.C., Adams S., Brink N., Woodruff B., Bradley D., 1992. Hospital outbreak of hepatitis E. *The Lancet*, 339 : 1424-1425.

S

Schlauder G.G., Mushahwar I.K., 2001. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *Journal of Medical Virology*, 65 : 282-292.

Saltarelli M., Querat G., Konings D.A., Vigne R., Clements J.E., 1990. Nucleotide sequence and transcriptional analysis of molecular clones of CAEV which generate infectious virus. *Virology*, 179 : 347-364.

Schneider-Schaulies J., 2000. Cellular receptors for viruses: links to tropism and pathogenesis. *Journal of General Virology*, 81 : 1413-1429.

Shah C., Böni J., Huder J.B., Vogt H.R., Mühlherr J., Zanoni R., Miserez R., Lutz H., Schüpbach J., 2004a. Phylogenetic analysis and reclassification of caprine and ovine lentiviruses based on 104 new isolates: evidence for regular sheep-to-goat transmission and world-wide propagation through livestock trade. *Virology*, 319 : 12-26.

Shah C., Huder J.B., Böni J., Schonmann M., Mühlherr J., Lutz H., Schüpbach J., 2004b. Direct evidence for natural transmission of small-ruminant lentiviruses of subtype A4 from goats to sheep and vice versa. *Journal of Virology*, 78 : 7518-7522.

Sharp J.M., DeMartini J.C., 2003. Natural history of JSRV in sheep. *Current Topics in Immunology and Microbiology*, 275 : 55-79.

Sharp P.M., Robertson D.L., Hahn B.H., 1995. Cross-species transmission and recombination of 'AIDS' viruses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 349 : 41-47.

Sheehy A.M., Gaddis N.C., Choi J.D., Malim M.H., 2002. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature*, 418 : 646-650.

Smith H.M., Reporter R., Rood M.P., Linscott A.J., Mascola L.M., Hogrefe W., Purcell R.H., 2002. Prevalence study of antibody to ratborne pathogens and other agents among patients using a free clinic in downtown Los Angeles. *Journal of Infectious Diseases*, 186 : 1673-1676.

Sonoda H., Abe M., Sugimoto T., Sato Y., Bando M., Fukui E., Mizuo H., Takahashi M., Nishizawa T., Okamoto H., 2004. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) infection in wild boars and deer and genetic identification of a genotype 3 HEV from a boar in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 42 : 5371-5374.

Spear P.G., 2004. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. *Cellular Microbiology*, 6 : 401-410.

Stewart L., Schatz G., Vogt V.M., 1990. Properties of avian retrovirus particles defective in viral protease. *Journal of Virology*, 64 : 5076-5092.

Stuart A.D., Brown T.D., 2006. Entry of feline calicivirus is dependent on clathrin-mediated endocytosis and acidification in endosomes. *Journal of Virology*, 80 : 7500-7509.

Subramanian T., Vijayalingam S., Chinnadurai G., 2006. Genetic identification of adenovirus type 5 genes that influence viral spread. *Journal of Virology*, 80 : 2000-2012.

T

Takahashi K., Kitajima N., Abe N., Mishiro S., 2004. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer and four patients who ate the deer. *Virology*, 330 : 501-505.

Takeuchi S., Hamada H., Toyoda K., Suzuki K., Kiba A., Hikichi Y., Okuno T., 2005. Discrimination between tobamoviruses and their pathotypes for *L*-gene mediated resistance in green pepper (*Capsicum annuum* L.) by reverse transcription polymerase chain reaction. *Journal of General Plant Pathology*, 71 : 60-67.

Tamada Y., Yano K., Yatsunami H., Inoue O., Mawatari F., Ishibashi H., 2004. Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *Journal of Hepatology*, 40 : 869-870.

Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S., 2003. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *The Lancet*, 362 : 371-373.

Tei S., Kitajima N., Ohara S., Inoue Y., Miki M., Yamatani T., Yamabe H., Mishiro S., Kinoshita Y., 2004. Consumption of uncooked deer meat as a risk factor for hepatitis E virus infection: an age- and sex-matched case-control study. *Journal of Medical Virology*, 74 : 67-70.

Thompson J.D., Higgins D.G., Gibson T.J., 1994. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Research*, 22 : 4673-4680.

Tomlinson J.A., Thomas B.J., 1986. Studies on melon necrotic spot virus disease of

cucumber and on the control of the fungus vector (*Olpidium radicale*). *Annals of Applied Biology*, 108 : 71-80.

Touzé A., Enogat N., Buisson Y., Coursaget P., 1999. Baculovirus expression of hepatitis B core particles bearing hepatitis E epitopes, and utility of one of these chimeric recombinant particles in a hepatitis E infection immunoassay. *Journal of Clinical Microbiology*, 37 : 438-441.

Trumelle E., Dormart M., 2000. Hépatite E autochtone présumée professionnelle. À propos d'un cas. *Archives des Maladies Professionnelles et de Médecine du Travail*, 61 : 318-323.

V

Valas S., Benoit C., Guionaud C., Perrin G., Mamoun R.Z., 1997. North American and French caprine arthritis-encephalitis viruses emerge from ovine Maedi-Visna viruses. *Virology*, 237 : 307-318.

Van Cuyck-Gandre H., Zhang H.Y., Tsarev S.A., Clements N.J., Cohen S.J., Caudill J.D., Buisson Y., Coursaget P., Warren R.L., Longger C.F., 1997. Characterization of Hepatitis E virus (HEV) from Algeria and Chad by partial genome sequence. *Journal of Medical Virology*, 53 : 340-347.

Van Maele B., Debyser Z., 2005. HIV-1 integration: an interplay between HIV-1 integrase, cellular and viral proteins. *AIDS Reviews*, 7 : 26-43.

W

Webster C.G., Coutts B.A., Jones R.A.C., Jones M.G.K., Wylie S.J., 2007. Virus impact at the interface of an ancient ecosystem and a recent agroecosystem: studies on three legume-infecting potyviruses in the southwest Australian floristic region. *Plant Pathology*, 56 : 729-742.

Wislez M., Massiani M.A., Milleron B., Souidi A., Carette M.F., Antoine M., Cadranet J., 2003. Clinical characteristics of pneumonic-type adenocarcinoma of the lung. *Chest*, 123 : 1868-1877.

Wu J.C., Sheen I.J., Chiang T.Y., Sheng W.Y., Wang Y.J., Chan C.Y., Lee S.D., 1998. The impact of travelling to endemic areas on the spread of hepatitis E virus infection: Epidemiological and molecular analyses. *Hepatology*, 27 : 1415-1420.

Y

Yang O.O., Kalams S.A., Rosenzweig M., Trocha A., Jones N., Koziel M., Walker B.D., Johnson R.P., 1996. Efficient lysis of human immunodeficiency virus type 1-infected cells by cytotoxic T lymphocytes. *Journal of Virology*, 70 : 5799-5806.

Yazaki Y., Mizuo H., Takahashi M., Nishizawa T., Sasaki N., Gotanda Y., Okamoto H., 2003. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *Journal of Medical Virology*, 84 : 2351-2357.

Yousem S.A., Finkelstein S.D., Swalsky P.A., Bakker A., Ohori N.P., 2001. Absence of jaagsiekte sheep retrovirus DNA and RNA in bronchioloalveolar and conventional human pulmonary adenocarcinoma by PCR and RT-PCR analysis. *Human Pathology*, 32 : 1039-1042.

Z

Zanetti A.R., Dawson G.J., 1994. Hepatitis E in Italy: a seroepidemiological survey. *Journal of Medical Virology*, 42 : 318-320.

Sixième partie

Politiques de santé face aux émergences

L'action de l'homme dans les domaines économique, politique et social (*via* notamment des questions du type coopération *versus* concurrence ou contrôle centralisé *versus* auto-contrôle), apparaît se situer au cœur de la problématique des risques émergents. Ainsi, les politiques de santé — et les pratiques de communication sur le risque — apparaissent des éléments essentiels à discuter et à faire évoluer, en particulier d'un point de vue sociologique, pour aboutir à un contrôle sociétal optimal des maladies émergentes basé sur les notions d'interdisciplinarité, de transparence et de co-responsabilité. D'ailleurs, sans erreur, imprudence, fraude ou bien incoordination humaine, y aurait-il finalement beaucoup de place pour l'émergence épidémiologique ?

Décrivant les méthodes d'analyse du risque et les politiques de santé face aux émergences préconisées par deux organisations internationales (chapitres 32 et ; 34) et trois pays (France : chapitres 35, 37 et 38 ; Grande-Bretagne : chapitre 36 ; Australie : chapitre 33), les contributions incluses dans cette ultime section de l'ouvrage ont l'objectif de favoriser la réflexion du lecteur en matière de relations existant entre décision humaine et risque d'émergence (chapitre 39).

Ces chapitres conclusifs visent à démontrer que des actions avancées de surveillance, de contrôle et de concertation en matière d'émergence sont possibles et existent déjà, malgré le caractère peu prévisible et détectable des pathologies émergentes. Les acquis scientifiques et techniques décrits dans les parties précédentes de l'ouvrage trouvent ici leur application en termes de politique de santé publique ; les différents chapitres montrent bien une évolution des pratiques de prescription et de réglementation, permises par les avancées de la recherche scientifique. Les réponses à apporter aux crises sanitaires doivent être adaptées à des situations sanitaires en perpétuelle évolution, d'où la nécessité d'une recherche également très réactive.

L'OEPP

et les maladies végétales émergentes

Anne-Sophie ROY

► Motivations et objectifs

Les maladies émergentes des végétaux

D'une manière assez semblable aux maladies humaines (chapitre 4) ou animales (chapitre 3), les maladies des plantes peuvent soudain émerger dans les cultures agricoles, les forêts ou l'environnement naturel. Bien qu'il n'y ait pas de définition précise et acceptée à un niveau international de ce que sont les maladies émergentes des végétaux (chapitre 2), elles peuvent correspondre à des maladies déjà connues dont l'incidence et/ou la répartition géographique augmente de manière notable ou correspondre à des maladies nouvellement décrites par la science. Les causes des émergences sont multiples et complexes, mais il semble que les activités humaines en soient assez largement responsables (échanges commerciaux de végétaux transportant les maladies sur de longues distances, introductions involontaires de vecteurs efficaces, modifications des pratiques culturales, etc.). Depuis longtemps, les sociétés humaines ont dû faire face aux conséquences parfois dévastatrices des émergences de nouvelles maladies dans des milieux où elles étaient auparavant absentes. En Europe, un des exemples les plus frappants reste la terrible famine de 1846 en Irlande consécutive à l'introduction du mildiou de la pomme de terre (causé par l'oomycète *Phytophthora infestans*), qui a conduit à une émigration massive de la population vers l'Amérique du Nord et à la mort d'un million d'Irlandais. Plus récemment, de nombreuses autres maladies ont émergé ou réémergé en Europe comme, par exemple, le feu bactérien des Rosacées (causé par la bactérie *Erwinia*

amylovora), la graphiose de l'orme (causée par les champignons *Ophiostoma ulmi* et *O. novo-ulmi*), les maladies à virus transmises par les thrips ou les aleurodes sur les cultures ornementales et légumières, et l'oomycète *Phytophthora ramorum* dans les pépinières de plantes ornementales. Des phénomènes d'émergence comparables, souvent associés à d'autres agents pathogènes, sont également signalés dans les autres parties du monde.

Un problème international

Devant les risques que présentent l'introduction et la dissémination de nouvelles maladies, les pays ont rapidement compris qu'il leur fallait coopérer au sein d'instances internationales pour empêcher ou limiter leur dissémination. En 1951, la Convention internationale pour la protection des végétaux (CIPV) était signée à Rome (FAO, 1997) avec pour objectif d'assurer « une action commune et efficace afin de prévenir la dissémination et l'introduction d'organismes nuisibles des végétaux et des produits végétaux, et en vue de promouvoir l'adoption de mesures appropriées de lutte contre ces derniers ». La CIPV définit également les diverses missions des services officiels chargés de la protection des végétaux, plus particulièrement dans le domaine de la quarantaine.

La même année et dans le contexte difficile de l'après-guerre, quinze pays européens établissaient l'OEPP (Organisation européenne et méditerranéenne pour la protection des plantes) pour faire face à l'émergence du doryphore (*Leptinotarsa decemlineata*) dans les cultures de pomme de terre. L'organisation regroupe aujourd'hui cinquante États membres et s'intéresse à l'ensemble des ravageurs et maladies qui pourraient menacer les cultures européennes et méditerranéennes. L'OEPP est un observatoire des maladies émergentes et constitue un forum de discussion entre les services de la protection des végétaux pour évaluer les risques et proposer des mesures phytosanitaires. Ces recommandations seront ensuite éventuellement reprises dans les réglementations nationales ou dans la réglementation communautaire pour les 27 pays membres de l'Union européenne (Union européenne, 2000). L'établissement de mesures réglementaires, portant en particulier sur les échanges commerciaux de végétaux et de produits végétaux (interdictions, restrictions), est un des outils à la disposition des États pour tenter d'endiguer l'introduction ou la dissémination des maladies, et ainsi limiter l'émergence de nouveaux problèmes pour l'agriculture et la forêt.

Les actions internationales destinées à mieux comprendre et gérer les émergences vont s'articuler entre les différentes structures internationales (FAO, OEPP, UE), tout en s'appuyant sur le travail de recherche et de développement réalisé par les différents États au niveau national.

► Méthodologie et résultats

Afin de mieux suivre les maladies émergentes des plantes cultivées, la recherche, les services de la protection des végétaux et les instances internationales ont mis en place divers outils. Devant l'apparition de problèmes nouveaux, il apparaît

nécessaire de disposer de systèmes d'alerte efficaces assurant une circulation rapide et précoce des informations. Il est également indispensable de pouvoir analyser les risques éventuellement associés à l'émergence des maladies, afin de mettre en place des mesures de lutte efficaces.

L'alerte précoce

Depuis plusieurs décennies, de nombreux organismes nuisibles (ravageurs, maladies, adventices) — absents en Europe ou à répartition restreinte — ont été identifiés comme présentant un risque inacceptable pour l'agriculture ou la forêt. Au fil du temps, ils ont été inscrits dans les réglementations phytosanitaires comme des organismes de quarantaine et font l'objet de mesures phytosanitaires (restrictions ou interdictions des mouvements de leurs plantes hôtes, mesures d'éradication, enquêtes officielles, contrôles à l'importation, etc.). Toutefois, la situation sanitaire des pays évolue et de nouvelles maladies émergent. Pour les États, il est essentiel de pouvoir identifier les problèmes potentiels à un stade le plus précoce possible. Pour répondre à la demande très forte de ses pays membres, l'OEPP a ainsi créé en 1999 une « liste d'alerte » sur son site internet (OEPP/EPPO, 2008). Cette liste est établie par le Secrétariat de l'OEPP à partir de diverses sources d'information : la littérature scientifique, internet, d'autres systèmes d'alerte (par exemple, ProMed, le « Phytosanitary Alert System » de la North American Plant Protection Organization), les interceptions réalisées par les inspecteurs phytosanitaires à l'importation et les propositions faites par les services de protection des végétaux. Aujourd'hui, la liste (tabl. 32.1) comporte environ 17 insectes ou acariens, 10 champignons, 3 bactéries, 3 virus et, depuis peu, 13 plantes envahissantes. Pour chaque organisme nuisible, une brève description des plantes hôtes, de la répartition géographique, de la biologie, des filières d'introduction et du risque potentiel est fournie. La liste est soumise tous les ans à une revue critique. Des experts, nommés par les pays membres de l'OEPP participant à l'établissement des politiques phytosanitaires nationales ou communautaires, vont parcourir la liste en détail. La liste d'alerte est « vivante », des maladies sont ajoutées pratiquement tous les mois et d'autres retirées lorsque le risque potentiel qu'elles présentent est jugé, par les experts, mineur pour l'Europe et la Méditerranée. Cette liste a un double objectif, elle permet d'une part d'alerter les pays sur les problèmes émergents ou réémergents et elle fournit d'autre part une liste de candidats potentiels qui pourront être soumis à une analyse du risque phytosanitaire et, le cas échéant, inclus dans la réglementation.

L'analyse du risque phytosanitaire

Concept et normes internationales

L'analyse du risque est un concept général utilisé dans divers domaines allant des catastrophes naturelles aux aléas financiers, qui s'est développé depuis une dizaine d'années dans le domaine de la santé des plantes. La FAO en donne la définition suivante : « Processus consistant à évaluer les preuves biologiques ou autres données scientifiques ou économiques pour déterminer si un organisme nuisible doit être

réglementé, et la sévérité des mesures phytosanitaires à prendre à son égard » (FAO, 2005). Au niveau mondial, des normes fournissant des lignes directrices sur la manière de conduire l'analyse du risque ont aussi été acceptées (FAO, 2003). Au niveau régional, pour répondre aux besoins des pays européens et méditerranéens, l'OEPP fournit également un schéma d'analyse du risque (OEPP/EPPO, 1997 et 2001) et en développe actuellement une version informatique.

Tableau 32.1. Extrait de la liste d'alerte publiée par l'OEPP (mise à jour en mars 2010) : parasites, plantes hôtes et date d'inclusion dans la liste. L'astérisque indique qu'une analyse de risque est en cours ou planifiée par l'OEPP.

Nom de l'agent pathogène	Plantes hôtes principales	Date d'inclusion sur la liste
Champignons et apparentés		
<i>Chalara fraxinea</i>	Frêne	Septembre 2007
<i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>lactucae</i>	Laitue, mâche	Septembre 2009
<i>Melampsora euphorbiae</i>	Poinsettia, euphorbes sauvages	Mars 2008
<i>Phytophthora kernoviae</i> *	Hêtre, rhododendron	Octobre 2005
<i>Phytophthora pinifolia</i>	Pin de Monterey	Janvier 2009
<i>Phytophthora ramorum</i> *	Chêne, rhododendron, arbustes ornementaux	Janvier 2001
Bactéries		
<i>Acidovorax citrulli</i>	Pastèque, melon	Septembre 2009
« <i>Candidatus</i> Liberibacter solanacearum »	Pomme de terre, tomate, poivron	Mai 2009
<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>aesculi</i>	Marronnier d'Inde	Juin 2009
<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>actinidiae</i>	Kiwi	Novembre 2009
<i>Spiroplasma kunkelii</i>	Maïs	Janvier 2008
Virus et apparentés		
<i>Iris yellow spot virus</i> *	Alliacées, eustoma, amaryllis, iris	Juillet 1999
<i>Pepino mosaic virus</i>	Tomate	Janvier 2000
<i>Tomato apical stunt pospiviroid</i>	Tomate	Juillet 2003
<i>Tomato torrado virus</i>	Tomate	Février 2009

Évaluation et gestion du risque

L'analyse du risque se décompose en deux grandes étapes :

- l'évaluation du risque (pour quantifier le risque et se prononcer sur son acceptabilité) ;
- la gestion du risque (pour définir les mesures réglementaires et évaluer leur faisabilité).

Dans la première étape, les assesseurs vont passer en revue les données disponibles sur l'étiologie de la maladie, sa répartition géographique, ses plantes hôtes, sa biologie et son épidémiologie (en particulier l'existence de vecteurs), la sévérité des

dégâts, les filières possibles permettant son introduction. Les assesseurs vont tenter d'évaluer les risques potentiels d'introduction et d'établissement de la maladie, ainsi que les dégâts économiques qu'elle pourrait causer. La deuxième étape permet de définir, filière par filière, les mesures phytosanitaires qui pourraient éviter l'introduction ou la dissémination de la maladie et, par conséquent, être proposées dans la réglementation. Enfin, les assesseurs doivent porter un regard critique sur la validité des données dont ils disposent et identifier les domaines où les connaissances manquent.

Les analyses de risques phytosanitaires se développent de plus en plus dans les différents pays européens. Les services de protection des végétaux commencent à mettre en place des équipes chargées plus spécifiquement de réaliser ces analyses au niveau national et un nombre croissant de résultats d'analyse sont publiés dans la littérature ou sur internet. Au niveau européen, des groupes d'experts OEPP se réunissent depuis 2006 pour réaliser des analyses de risque pour la région européenne et méditerranéenne sur des cas concrets (*Phytophthora lateralis*, *Iris Yellow Spot Virus*, etc.). Enfin, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) vient de mettre en place un groupe scientifique sur la santé des plantes afin d'évaluer les analyses de risque pour l'Union européenne.

►► Discussion

La détection des maladies émergentes, et l'évaluation et la gestion des risques conséquents pour l'agriculture ou la forêt, soulèvent bien souvent des questions fondamentales qui ouvrent autant de champs d'action pour la recherche.

Étiologie, taxonomie et diagnostic

La connaissance des agents pathogènes et de leur rôle dans l'expression d'une maladie est un point fondamental, mais qui peut faire défaut. Par exemple, une nouvelle maladie des palmiers dattiers pose problème au Maghreb (maladie des feuilles cassantes), mais à ce jour aucun agent pathogène n'a pu être clairement associé à la maladie. Les problèmes non résolus de la taxonomie rendent également difficile la tâche des services de protection des végétaux. Comment détecter (chapitre 10) ou réglementer une maladie si l'on ne sait pas exactement à quelle entité biologique elle correspond ? Par exemple, le *Tomato Yellow Leaf Curl Virus* (chapitre 27) figure dans les réglementations depuis plusieurs années, mais de nombreuses espèces ont aujourd'hui été décrites en association avec des maladies de la tomate dans diverses parties du monde : faut-il les réglementer toutes ou seulement certaines ? Il est également difficile de mettre en place des mesures réglementaires (par exemple, des enquêtes officielles ou des inspections à l'importation) sans disposer de moyens fiables de détection et d'identification des agents pathogènes. En 2004, les services de protection des végétaux des pays membres de l'OEPP ont tiré le signal d'alarme devant la diminution des connaissances et des experts dans le domaine de la taxonomie et du diagnostic, qui rend le travail quotidien de surveillance du territoire et des importations plus difficile (OEPP/EPPO, 2004).

Répartition géographique, plantes hôtes et connaissance des filières

La collecte des données sur la répartition géographique des maladies émergentes est une tâche plus complexe qu'il n'y paraît. Les éventuelles conséquences économiques sur les exportations peuvent parfois dissuader les pays de signaler rapidement l'apparition de nouvelles maladies sur leur territoire. La zone d'origine des pathogènes émergents est très souvent incertaine, voire inconnue, ce qui complique les recherches sur les facteurs biotiques et abiotiques qui pourraient limiter leurs impacts dans les zones envahies. Pour certaines maladies émergentes, la gamme des plantes hôtes reste floue et ne permet pas d'identifier les filières qui jouent un rôle majeur dans la dissémination de la maladie, en particulier lors des échanges commerciaux de végétaux et de produits végétaux qui assurent une dispersion sur de longues distances. Enfin, les signalements de nouvelles maladies ne s'accompagnent pas toujours d'une description précise de l'étendue et de la sévérité des dégâts au champ, ce qui rend l'analyse du risque bien aléatoire.

Biologie et épidémiologie

Les différents paramètres biotiques ou abiotiques qui permettent l'établissement d'une maladie sur un nouveau territoire restent souvent mal connus. Des outils informatiques utilisant principalement des données climatiques (par exemple, Climex) ont été développés pour tenter de prévoir les zones où les maladies pourraient s'établir, et ainsi définir les limites de leur distribution géographique. Mais bien souvent, les données biologiques manquent. Et l'épidémiologie des maladies émergentes est très fréquemment une question épineuse. Si l'on considère les maladies à phytoplasmes (par exemple, les jaunisses de la vigne, les maladies létales des cocotiers), la question des insectes vecteurs (chapitre 22) est cruciale, mais les espèces impliquées, leur biologie et leur répartition géographique restent bien souvent à explorer. Le développement de modèles de prévision des émergences et de l'expansion des maladies constitue un défi pour les scientifiques.

Impacts économiques et sociaux

Dans la plupart des analyses du risque, les études sur les impacts économiques ou sociaux (chapitre 35) manquent cruellement. Les réponses à des questions basiques sur l'importance économique des cultures dans les différents pays, la valeur et le volume des échanges commerciaux des plantes hôtes, l'analyse des coûts des mesures phytosanitaires ou des coûts de la recherche sur des maladies émergentes, ou enfin sur les conséquences sociales, restent quasiment impossibles à obtenir. Une approche pluridisciplinaire, impliquant en particulier les économistes et les sociologues (chapitre 39), semble ainsi désormais indispensable.

► Perspectives

Devant ces maladies « sans frontières », qu'elles soient humaines, animales ou végétales, la coopération et l'échange rapide des informations entre les différents acteurs restent incontournables. Dans le domaine des maladies des plantes, il faut que les

différents pays, et en particulier leurs services de protection des végétaux, puissent mettre en place une surveillance étroite de leur territoire afin de connaître les maladies qui y sont déjà présentes, en tant que préalable nécessaire à la détection de toute nouvelle émergence. Il est important que les gouvernements réalisent l'importance de ces tâches et allouent à leurs services les moyens humains et financiers adéquats. La cartographie précise des maladies (fig. 32.1) et le partage de ces données au niveau international doivent être poursuivis activement. Des bases de données sur la répartition géographique des maladies existent déjà, mais leur développement — et surtout leur mise à jour régulière — restent un défi pour ceux qui y contribuent. Il en va de même pour les systèmes d'alerte sur les maladies émergentes, au niveau desquels l'éveil doit rester permanent.

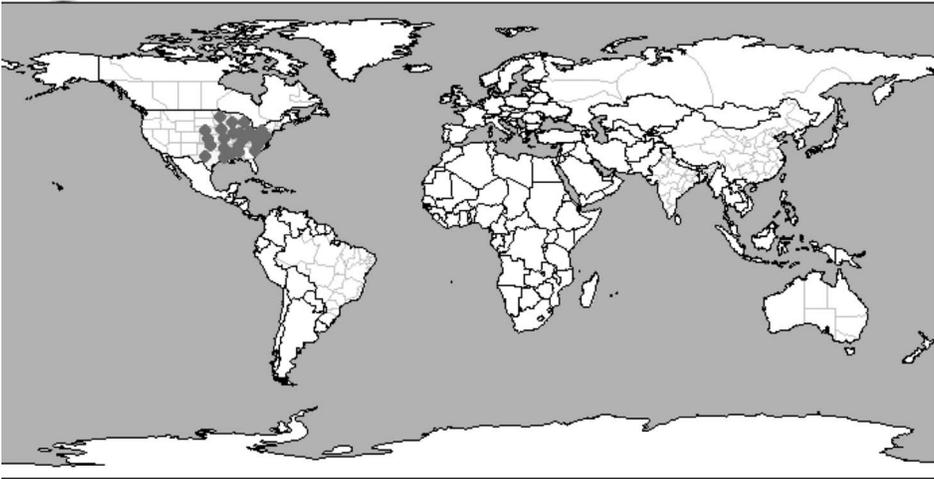


Figure 32.1. Carte de distribution du champignon parasite du chêne *Ceratocystis fagacearum*. Le champignon, déclaré présent dans les États du Centre et de l'Est des États-Unis, figure sur la liste des organismes de quarantaine en Europe (liste A1 des parasites absents de la région OEPP¹).

Un diagnostic fiable des pathogènes responsables des maladies émergentes est également un point crucial que l'on a parfois tendance à sous-estimer. Les méthodes de détection et d'identification au laboratoire sont certes de plus en plus performantes (chapitre 10), mais l'œil exercé et le jugement du phytopathologiste sont fondamentaux pour apprécier l'importance de l'émergence des maladies au champ et de leurs éventuelles conséquences pour l'agriculture ou la forêt.

La prévision des émergences reste également un défi pour tous les acteurs de la protection des végétaux. La détermination des facteurs d'émergence semble complexe et très probablement à envisager au cas par cas, mais la recherche peut certainement progresser dans ce domaine. En particulier, des outils de prévision et

1. Cartes disponibles sur le site internet de l'OEPP pour les listes A1 et A2 (organismes présents localement dans la région OEPP) : www.eppo.org/QUARANTINE/listA1.htm et www.eppo.org/QUARANTINE/listA2.htm, consultés le 25/06/2010.

de modélisation (chapitre 14) sont déjà disponibles et permettent dans un certain nombre de cas de mieux cerner les risques liés aux émergences et de délimiter les zones menacées.

Enfin, il reste la difficile question des mesures à prendre lorsqu'une maladie émerge (chapitre 33). Il est évidemment nécessaire de se prononcer sur l'opportunité d'une action de lutte contre la maladie au vu des risques qu'elle représente et de tenter d'en estimer les coûts/bénéfices. La gestion des maladies émergentes suppose à la fois une approche pluridisciplinaire dans l'analyse du risque et la mise en place des mesures de lutte, ainsi qu'une coordination sans faille entre les différents acteurs sur le terrain. Une communication adéquate, à la fois vers les professionnels et le grand public, reste à établir lorsqu'une nouvelle maladie émerge.

Bien que les maladies humaines, animales et végétales présentent des caractéristiques différentes, il semble judicieux de pouvoir établir des passerelles entre ces différents secteurs d'application pour mettre en commun les connaissances, les méthodes et l'expérience de terrain dans l'optique de mieux comprendre les phénomènes d'émergence.

La politique biosécuritaire australienne et son application aux bioagresseurs émergents des végétaux¹

Peter WHITTLE et Andy SHEPPARD²

► Introduction

En Australie, la contribution significative de la production agricole à l'économie nationale est augmentée par la relative absence de bioagresseurs sur le continent. Ce contexte biosécuritaire favorable confère des bénéfices directs et indirects à la production alimentaire, quantitativement et qualitativement, à l'économie, à l'environnement, à la santé publique, au commerce intérieur et à l'accès aux marchés internationaux (Evans, 2003 ; Wittwer *et al.*, 2005). Sachant que la majorité des entreprises du secteur industriel liées à la production végétale ont déjà développé — ou vont développer — des activités considérables à l'exportation, la nécessité pour l'Australie d'accroître sa biosécurité dans le domaine végétal devient critique.

Annuellement, la production végétale australienne dépasse 10 milliards d'euros (www.abs.gov.au, consulté le 24/08/2010). L'Australie bénéficie de systèmes de production, de l'espace et de l'environnement climatique nécessaires à la culture annuelle de plantes textiles (1 milliard de tonnes), de céréales (34 milliards de tonnes), de plantes fourragères (2 milliards de tonnes), de plantes oléicoles (1,5 milliard de tonnes), de plantes sucrières (38 milliards de tonnes), de fruits

1. Article traduit de l'original en anglais par Ivan Sache.

2. Les auteurs remercient le Dr. Ryan Wilson (Plant Health Australia) et le Dr. Marcelle O'Brien (Biosecurity Queensland) pour leur relecture critique, ainsi que Plant Health Australia et le ministère australien de l'Agriculture, des Pêches et des Forêts pour l'information disponible sur leurs sites internet.

(3 milliards de tonnes) et de légumes (2 milliards de tonnes). Satisfaisant le marché intérieur, l'agriculture australienne a la capacité de produire beaucoup pour les marchés extérieurs. Par exemple, l'Australie exporte les deux-tiers de sa production céréalière (2,7 milliards d'euros), la moitié de sa production d'agrumes et les quatre-cinquièmes de sa production de sucre.

Le contexte biosécuritaire favorable de l'Australie est dû à son isolement géographique et au développement relativement récent de son agriculture. L'isolement du continent pendant de longues ères géologiques implique que sa flore et sa faune indigènes n'ont que peu de similitude avec la plupart des espèces alimentaires présentes ailleurs dans le monde et leur cortège de bioagresseurs. Depuis le XVIII^e siècle, de nombreuses espèces alimentaires ont été introduites en Australie. Alors que nombre de leurs bioagresseurs sont aussi arrivés sur le continent, d'autres en ont été exclus, soit par pure chance, soit grâce à un système de quarantaine et de biosécurité en évolution permanente. Le maintien de ce contexte biosécuritaire favorable requiert un effort constant en raison de la capacité avérée des bioagresseurs à pénétrer sur le continent australien (tabl. 33.1).

Les avantages de la production en l'absence de bioagresseurs sont particulièrement bien illustrés par le cas de la canne à sucre, une culture pour laquelle l'utilisation de la résistance génétique est la principale méthode de lutte. Jusqu'à la mi-2006, la côte orientale de l'Australie était indemne du charbon de la canne à sucre (*Ustilago scitaminea*), alors que l'intrusion en 1998 de cette grave maladie fongique dans le district de production, d'importance mineure, de la zone irriguée de l'Ord River, située à 2 500 km à l'ouest, aurait pu être un signal clair de la menace. L'industrie sucrière réagit à cette menace en introduisant dans les programmes de sélection des géniteurs résistant au charbon et en testant la résistance des clones sélectionnés en Indonésie. Suite à la détection de la maladie par un agent de la filière sucrière à Childers (côte orientale) en juin 2006, la filière détermina qu'il était économiquement rentable de continuer à cultiver des variétés sensibles jusqu'à l'intensification de l'épidémie car les variétés résistantes disponibles à l'époque pour remplacer les variétés sensibles étaient moins productives. Le déploiement de variétés résistantes mieux adaptées et plus productives était envisagé, mais en temps utile. Cependant, le coût de la sélection de tels caractères fut si élevé que les géniteurs productifs, mais sensibles, ont dû être éliminés et que l'effort de sélection, initialement dirigé vers d'autres caractères, a dû être redéployé vers la résistance au charbon. Même si ce désavantage pourra globalement être rattrapé plus tard, le potentiel de progrès génétique volontairement abandonné ne pourra jamais être récupéré. Les pertes directes causées par la maladie et la protection du matériel végétal sain engendrent en outre des coûts additionnels.

Les bénéfices de la biosécurité pour l'environnement et la santé publique sont illustrés par le cas de la maladie des raies noires (*black Sigatoka leafspot*) causée par le champignon *Mycosphaerella fijiensis*, qui est la plus importante maladie du bananier à l'échelle mondiale (Ploetz, 2000). L'industrie bananière australienne, qui produit annuellement quelque 260 000 tonnes de bananes, essentiellement dans l'environnement tropical du Queensland septentrional (www.abgc.org.au, consulté le 24/08/2010), est l'une des seules au monde indemne de cette maladie. Sous les tropiques, la production de bananes en présence de la maladie nécessite de 25 à

40 traitements fongicides par an (Ploetz, 2000), ce qui est considérablement plus élevé que l'usage actuel en Australie. La faisabilité d'un tel programme de lutte chimique en Australie est même douteuse, en raison d'un impact environnemental potentiellement négatif sur les captages hydrographiques de la Grande Barrière de corail. Ainsi, même si la production bananière pouvait être, de façon simpliste, considérée comme économiquement rentable même en présence de la maladie, ses externalités³ négatives la rendraient non viable.

Tableau 33.1. Détections notables de bioagresseurs émergents en Australie depuis 2001, éradiqués^E ou en voie d'éradication^U (AGDAFF, 2006).

Année	Bioagresseur exotique
2006	Alternariose du persil (<i>Alternaria</i> sp. « Clyde ») Fourmi électrique ^U Flétrissement vasculaire de la laitue (<i>Pythium tracheiphilum</i>) Chardon de la canne à sucre (<i>Ustilago scitaminea</i>) Rouille foliaire du teck (<i>Olivea tectonea</i>) Virus des feuilles en cuillère de la tomate (TYLCV) (<i>Begomovirus</i>) Chancre noir du saule (<i>Glomerella miyabeana</i>)
2005	Virus de la marbrure du calibrachoa (CbMV) (<i>Incertas sedis</i>) Pourriture foliaire et racinaire du lupin (<i>Phoma schneiderae</i>) Rouille du genêt à balais (<i>Uromyces pisi-sativi</i>) Mouche à scie du saule (<i>Nematus oligospilus</i>)
2004	Chancre bactérien des agrumes ^U (<i>Xanthomonas axonopodis</i> pv. <i>citri</i>) Puceron de la laitue (<i>Nasonovia ribisnigri</i>) Capricorne européen des maisons ^U (<i>Hylotrupes bajulus</i>) Nématode doré de la pomme de terre (<i>Globodera rostochensis</i>) Viroïde des tubercules de pomme de terre en fuseau ^E (PSTV)
2003	Chancre bactérien de l'olivier (<i>Pseudomonas savastanoi</i> pv. <i>savastanoi</i>) Nécrose annulaire superficielle des tubercules de pomme de terre (<i>Potyvirus Y</i>) Virus de la mosaïque striée du blé (WSMV) (<i>Tritimovirus</i>)
2002	Alternariose du pommier (<i>Alternaria mali</i>) Chenille à rayures rouges du manguier (<i>Deanolis sublimbalis</i>) Thrips sud-africain des agrumes (<i>Scirtothrips aurantii</i>)
2001	Aleurode du myrique (<i>Parabemisia myricae</i>) Maladie des raies noires du bananier ^E (<i>Mycosphaerella fijiensis</i>) Rouille de la pruche (<i>Naohidemycetes vacciniarum</i>) Rouille de la vigne ^E (<i>Phakopsora euvitidis</i>) Pourriture des feuilles du chèvrefeuille (<i>Insolibasidium deformans</i>) Thrips des lis (<i>Liothrips vaneecki</i>) Viroïde des tubercules en fuseau de la pomme de terre ^E (PSTV) Fourmi de feu importée ^U (<i>Solenopsis invicta</i>)

3. En économie, une externalité est un impact sur un acteur non impliqué directement dans une transaction donnée.

La maladie des raies noires fournit un bon exemple des impacts potentiels des incursions de bioagresseurs exotiques sur l'accès aux marchés intérieurs. Suite à la détection de la maladie en 2001 à Tully, dans le Queensland septentrional, l'accès aux marchés nationaux fut restreint pour les bananes issues de la zone de quarantaine pendant toute la durée du programme — réussi — d'éradication (Peterson *et al.*, 2005). Aucune banane produite dans un rayon de 50 km autour d'un site de détection confirmée de la maladie ne pouvait être transportée vers une autre région de production bananière. La surface en quarantaine atteignit environ 4 500 ha de bananeraies, soit 38 % de la surface totale en culture, et les marchés d'accès restreint représentaient 60 % du marché intérieur. La désorganisation des marchés entraîna une pénurie et des prix élevés dans les zones d'accès restreint, pour le bénéfice des producteurs des zones non affectées. Les producteurs dont l'accès au marché fut restreint durent réorganiser leurs chaînes d'approvisionnement et pâtirent de prix très faibles ; de nombreux producteurs de petite et moyenne taille abandonnèrent la filière et leur production fut transférée vers de grandes entreprises (Williams, 2005).

L'absence de bioagresseurs bénéficie à de nombreux producteurs australiens, leur facilitant l'accès sur les marchés internationaux, tant à l'importation qu'à l'exportation. Le cadre réglementaire de cette situation est présenté plus bas. Du côté des exportateurs, les filières sont très impliquées dans l'identification des nouvelles opportunités commerciales, souvent par l'intermédiaire du Comité pour l'horticulture et l'accès aux marchés (*Horticulture and Market Access Committee*, www.horticulture.com.au/areas_of_Investment/Market%20Access%20and%20Development/about_market_access.asp, consulté le 23/09/2010). Par exemple, certaines régions australiennes exportent des agrumes, des pommes et des cerises vers le Japon grâce à l'absence de certains bioagresseurs. Saisir des opportunités commerciales nécessite souvent le développement de nouvelles méthodes de lutte et de mesures de certification conformes aux normes internationales en matière d'absence de bioagresseurs. Le coût de tels schémas de certification peut être élevé, mais ils peuvent cependant rester économiquement viables et être plus avantageux que l'éradication (Lichtenberg et Lynch, 2006).

Du côté des importateurs, les filières nationales bénéficient de protections commerciales basées sur l'absence de bioagresseurs. Un exemple à long terme — et controversé — de stricte réglementation, voire d'interdiction, de l'accès au marché australien concerne les bananes produites aux Philippines. L'analyse de Javelosa et Schmitz (2006) indique que les importations déréglementées représenteraient entre 24 et 100 % de la consommation totale de bananes en Australie, réduisant le revenu des producteurs locaux de 70 à 38 millions de dollars australiens. L'étude montre que le revenu des consommateurs augmenterait alors de 175 millions de dollars australiens ; la libéralisation des importations entraînerait donc un bénéfice net à l'échelle nationale.

► La politique australienne en matière de biosécurité

Un événement fondateur dans le développement de la politique biosécuritaire australienne a été la publication d'une revue exhaustive sur la quarantaine (Nairn *et al.*, 1996) qui inclut plusieurs recommandations opérationnelles. La *Revue*

de Nairn insiste sur les points suivants, qui constituent la base de la politique actuelle :

- la quarantaine relève de la responsabilité partagée des filières, du gouvernement et du secteur public, alors que cette responsabilité était, à l'origine, uniquement assumée par le gouvernement fédéral, via le service australien de Quarantaine et d'Inspection (*Australian Quarantine and Inspection Service, AQIS*) ;
- la quarantaine a également des impacts sur l'environnement naturel, ce qui élargit ses enjeux au-delà de la seule agriculture ;
- les communautés concernées par la quarantaine avaient des inquiétudes quant à la procédure utilisée pour l'analyse des risques à l'importation. La *Revue de Nairn* recommande une procédure à base scientifique, transparente, avec possibilité d'appel, et compatible avec les obligations internationales de l'Australie ;
- la quarantaine doit être considérée comme un *continuum* d'activités avant la frontière, à la frontière et après la frontière, qui méritent toutes la même attention, alors qu'initialement l'attention était concentrée sur l'exclusion aux frontières.

Le cadre politique et législatif de la biosécurité en Australie fonctionne à trois échelles, présentées succinctement ici et développées dans la suite de cet article :

- à l'international, l'Australie, en tant que membre de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), a signé l'accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (accord SPS, *Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures, SPS Agreement*). L'influence de cet accord sur les activités liées à la biosécurité est évidente, incluant la politique en matière d'importation et d'exportation, les procédures aux frontières, et les opérations contre les incursions de bioagresseurs ;
- à l'échelle nationale, l'Australie (*Commonwealth of Australia*) est une fédération de six États et deux Territoires. Le gouvernement fédéral est responsable de la biosécurité nationale et des affaires internationales, selon le *Quarantine Act 1908*. Ce texte définit également les autorités de quarantaine intérieure, la plupart des responsabilités intérieures étant laissées à la charge des gouvernements des États et des Territoires. Les questions de biosécurité nationale sont gérées conformément à l'accord SPS susmentionné, avec des efforts constants pour améliorer le système. Les filières végétales ont récemment obtenu, officiellement, un accès accru à l'élaboration de la politique biosécuritaire nationale ;
- sur le plan intérieur, chaque État ou Territoire a sa propre législation et ses propres structures en matière de santé végétale ; chacun exerce une politique souveraine concernant sa biosécurité intérieure, par exemple vis-à-vis de la quarantaine ou du commerce intérieur. Cependant, il existe un haut degré de consultation, coordonné par le gouvernement fédéral via le Comité national de biosécurité (*National Biosecurity Committee, NBC*).

Une revue de la Constitution et de l'évolution du système biosécuritaire australien permet de comprendre l'influence croissante de l'accord SPS. Depuis la colonisation du continent par les Européens aux XVIII^e-XIX^e siècles, les exportations de produits agricoles ont été des composantes clés de l'économie nationale. Se considérant comme un producteur auto-suffisant et un exportateur net d'importance mondiale, l'Australie a protégé ses filières avec une gamme de barrières douanières et un système de quarantaine très étendu, qui interdisait de nombreuses importations. L'adhésion à l'OMC et une plus forte implication dans l'économie mondialisée ont entraîné

l'acceptation en Australie de deux principes : premièrement, que le commerce bilatéral sans entraves est bénéfique pour l'économie nationale ; deuxièmement, que la quarantaine basée sur le risque zéro n'est, ni réalisable, ni durable. Les effets du premier principe sont la mise en conformité avec le cadre réglementaire de l'OMC par la suppression des barrières commerciales tarifaires et non tarifaires et l'engagement actif dans le commerce bilatéral. Le second principe a entraîné l'évolution du système de quarantaine australien vers un système de biosécurité nationale basé sur l'accord SPS et la gestion du risque.

Biosécurité internationale

L'accord SPS requiert l'adoption d'un « niveau approprié de protection sanitaire ou phytosanitaire » (*Appropriate Level of Sanitary or Phytosanitary Protection*, ALOP), défini comme le niveau de protection considéré comme approprié par un membre de l'OMC pour établir une mesure sanitaire ou phytosanitaire permettant de protéger la vie ou la santé humaine, animale et végétale sur son territoire. Comme d'autres pays, l'Australie a établi son « ALOP » de façon qualitative, traduisant les attendus collectifs en une politique gouvernementale, apte à assurer un haut niveau de protection sanitaire ou phytosanitaire visant à réduire le risque à un très faible niveau — quoi que non nul — tout en maintenant le très favorable contexte biosécuritaire national. Thomson (2002), résumant et commentant les conclusions de la Commission du Sénat australien (*Australian Senate Committee*), a mis en évidence la tension entre l'obligation, issue de l'accord SPS, de baser les mesures de quarantaine sur des considérations scientifiques, et la possibilité, également contenue dans l'accord, pour un pays de préserver sa propre souveraineté en déterminant et définissant son propre « ALOP » ; cette tension est génératrice de confusion et de conflit.

Par défaut, le marché intérieur australien est fermé aux produits « à restriction » inclus dans l'accord SPS, sauf si un permis d'importation a été délivré. La politique d'importation de ces produits est encadrée par une agence fédérale, *Biosecurity Australia* (BA), responsable devant le ministère de l'Agriculture, des Pêches et des Forêts (*Department of Agriculture, Fisheries and Forestry*, DAFF), mais disposant de quelque indépendance. De même, l'importation d'organismes vivants est interdite sans un permis conforme à la législation sur l'environnement, relevant du ministère de l'Environnement, de l'Eau, du Patrimoine et des Arts (*Department of Environment, Water, Heritage and the Arts*, DEWHA). La mise en place de la politique d'importation est gérée par l'AQIS, qui est responsable de la quarantaine aux frontières, délivre les permis d'importation et les certificats phytosanitaires pour l'exportation. Pour mettre en place son « ALOP » et ses autres obligations, l'Australie conditionne l'accès des produits agricoles importés à ses marchés à la procédure d'analyse des risques à l'importation (*Import Risk Analysis*, IRA) (AGDAFF, 2007). La procédure d'« IRA » est déclenchée suite à une proposition d'importation ou quand le besoin de réviser la politique actuelle se fait sentir. L'AQIS peut délivrer un permis si la proposition rentre dans le cadre d'une politique d'importation existante ; s'il s'agit d'un nouveau produit ou d'un produit issu d'une région à partir de laquelle l'importation n'a jamais eu lieu, l'AQIS soumet la proposition à *Biosecurity Australia* afin de mettre en place la politique associée. La forme de la procédure d'« IRA », au cas par

cas, dépend d'un ensemble de considérations détaillées dans le Guide de l'IRA (*IRA Handbook*). Les étapes essentielles de la procédure sont les suivantes :

- identifier les menaces qui peuvent être associées au produit importé ;
- modéliser la ou les voies d'incursion liées au produit importé ;
- collecter l'information scientifique disponible ou chercher de l'information inédite, si nécessaire ;
- estimer la probabilité d'entrée, d'établissement et de dissémination d'un bioagresseur ;
- estimer les conséquences de l'introduction du bioagresseur en Australie ;
- calculer le risque lié au bioagresseur, en fonction de la probabilité d'introduction et de ses conséquences ;
- comparer le risque avec l'« ALOP » australienne ;
- si le risque excède l'« ALOP », identifier les mesures potentielles de gestion du risque et déterminer si l'application de ces mesures pourrait réduire les risques et atteindre l'« ALOP » ;
- identifier les meilleures options de gestion du risque.

Cette procédure permet d'avancer face à l'incertain. Fréquemment, l'estimation des probabilités d'introduction et des conséquences doit se faire en l'absence de données de bonne qualité ; la procédure est généralement basée sur des dires d'experts. L'incertitude dans l'information et les estimations est souvent prise en compte dans l'« IRA » en réalisant des simulations à l'aide de la méthode de Monte-Carlo ou de méthodes similaires (*Biosecurity Australia*, 2007). La nécessité d'obtenir toute l'information et d'évaluer de façon robuste les estimations rend critique la consultation détaillée des décideurs, qui est mise en place à plusieurs stades de l'« IRA ». Certaines filières, telles les producteurs de pommes et de bananes, ont fortement collaboré, allant jusqu'à employer des équipes scientifiques et légales expérimentées pour développer leurs propres propositions, voire jusqu'à financer des recherches scientifiques. Il est implicite, dans une telle procédure, que tous les participants ne doivent pas (ou risquent de ne pas) être nécessairement d'accord sur ses détails ou ses conclusions ; il y a donc diverses possibilités d'appel, fondées sur des bases scientifiques et le suivi de la procédure. *In fine*, une décision opérationnelle doit être prise ; l'alternative consisterait à invoquer le principe de précaution et à imposer un moratoire sur le commerce de nombreux produits.

Lorsque toutes ces étapes ont été accomplies, ce qui peut prendre plusieurs années, le rapport final d'« IRA » est remis au directeur de la Quarantaine animale et végétale pour détermination d'une mesure à appliquer. Le directeur doit également obtenir l'avis du ministère de l'Environnement sur l'impact environnemental associé à la proposition d'importation d'espèces vivantes. La décision est donc basée sur la procédure d'« IRA », conforme à l'accord SPS et soumise aux règlements de l'OMC. Simultanément à leur engagement dans la procédure d'« IRA », les filières s'engagent aussi dans une procédure politique, faisant du *lobbying* aux niveaux fédéral et des États. Bien que cet engagement soit légitime au sein du système démocratique australien, il crée une perception d'interférence politique avec la procédure administrative ; en conséquence, les branches politiques et administratives du gouvernement ont eu du mal à justifier leur engagement vis-à-vis de l'accord SPS et vers une procédure d'« IRA » transparente et fondée sur une approche scientifique. Des

plaintes ont été déposées auprès de l'OMC en relation avec les « IRA » pour les pommes de Nouvelle-Zélande et les bananes des Philippines (nous ne commentons pas ces affaires en cours). En réponse à ces interrogations, *Biosecurity Australia* a récemment mis sur pied un « groupe de scientifiques éminents » (*Eminent Scientists Group*) afin d'accroître la transparence des procédures, et a recruté de nouveaux collaborateurs afin de réaliser plus d'« IRA ».

Si la proposition d'importation est approuvée, elle est alors mise en place par l'AQIS, qui a la charge de développer des protocoles d'importation en relation avec les autorités des pays exportateurs. Afin de limiter les risques résiduels, les protocoles peuvent inclure des approches systémiques et des modes de certification nécessitant des mécanismes opérationnels complexes. Le permis d'importation pourra alors être concédé et appliqué, sur la base d'une procédure administrative qui détermine si le risque de quarantaine, pour ce cas particulier, est suffisamment faible pour être acceptable.

En tant qu'agence responsable de la politique de quarantaine, *Biosecurity Australia* mène des négociations techniques avec les agences équivalentes des autres pays afin de développer, pour l'Australie, l'accès à de nouveaux marchés et de maintenir et améliorer les accès déjà existant. Elle participe aux activités des organisations établissant les normes internationales en matière de biosécurité et collabore avec diverses organisations à l'échelle des États et Territoires, dans le cadre du *continuum* de quarantaine allant de l'évaluation du risque au-delà des frontières à la gestion des bioagresseurs installés sur le continent australien.

Biosécurité nationale et intérieure

En tant que fédération reconnaissant le concept de « responsabilité partagée » (*Shared Responsibility*), l'Australie confie la gestion de son système de biosécurité à l'intérieur de ses frontières au gouvernement fédéral, aux gouvernements des États et Territoires et aux filières de production végétale. La coordination du système est assurée par le Bureau de l'officier en chef de la protection des plantes (*Office of the Chief Plant Protection Officer, OCPPO*), intégré au ministère fédéral de l'Agriculture, des Pêches et des Forêts, et par *Plant Health Australia* (PHA).

L'OCPPO fournit un point de référence national et international pour la protection des plantes en Australie et pour la coordination des réponses aux incidents liés aux bioagresseurs. Le travail de l'OCPPO étaye la politique de biosécurité et contribue à ouvrir de nouveaux marchés intérieurs et internationaux, ainsi qu'à maintenir les marchés existant. Les missions de l'OCPPO sont :

- coordonner et développer la politique nationale — aspects techniques et opérationnels — en matière de santé végétale, en tant que président du Comité de santé végétale (*Plant Health Committee, PHC*), un sous-comité du NBC agissant comme un forum pour les directeurs en chef de la Santé végétale (*Chief Plant Health Managers*) des gouvernements des États et Territoires ;
- diriger et coordonner les réponses nationales aux incursions de bioagresseurs qui affectent les filières australiennes en présidant le Comité consultatif pour les Bioagresseurs végétaux d'urgence (*Consultative Committee for Emergency Plant Pests, CCEPP*) ;

- encourager l'amélioration des compétences en matière de gestion de la santé végétale en Australie ;
- recueillir et gérer l'information concernant le statut de l'Australie en matière de santé végétale ;
- construire les compétences des pays dans la région de l'Australie afin de : consolider les objectifs commerciaux de l'Australie en améliorant les standards de diagnostic de la santé végétale, les signalements de bioagresseurs basés sur des spécimens, et la surveillance ; considérer les menaces extérieures pour les filières australiennes ; assister la gestion de la biosécurité ;
- coordonner les propositions et politiques d'amélioration de la politique internationale de protection des plantes et les standards, afin qu'ils soient compatibles avec la politique commerciale de l'Australie.

Le PHA, un organisme essentiel de coordination nationale de la santé végétale en Australie, est une entreprise publique à garantie limitée, dont les membres sont le gouvernement australien, les gouvernements de tous les États et Territoires et 26 organisations représentant les filières. PHA a été constitué en 2000, suivant la recommandation de la *Revue de Nairn* (Nairn *et al.*, 1996) d'établir un organisme de coordination nationale pour identifier et traiter les priorités nationales en matière de santé végétale. Il a permis le développement des composantes du système national de biosécurité végétale suivantes :

- l'amélioration du système national de gestion des crises par l'établissement de l'« Accord de réponse aux bioagresseurs d'urgence » (*Emergency Plant Pest Response Deed*, EPPRD), un accord entre le gouvernement et les filières prescrivant le partage des coûts et la prise de décision dans le secteur végétal. Négocié par les membres de PHA, cet accord est le premier de ce type au monde. Une composante clé de l'EPPRD est le mécanisme de compensation pour les producteurs dont les récoltes sont détruites dans le cadre d'un programme d'éradication sous des règles particulières ; cette compensation n'était pas prévue auparavant. L'EPPRD est devenu opérationnel le 26 octobre 2005, impliquant tous les gouvernements (fédéral et des États et Territoires) et 12 filières majeures. Actuellement, 21 filières ont signé l'EPPRD, ce qui recouvre pratiquement tout le secteur primaire en Australie (PHA, 2007) ;
- PLANTPLAN, un plan national de préparation et réponse à la crise, développé pour étayer l'EPPRD. PLANTPLAN fournit des politiques et des règles d'usage pour une gestion des réponses à une crise sanitaire végétale par du personnel bien entraîné, cohérente pour toutes les autorités compétentes (États et Territoires). Le partage des coûts prescrit par l'EPPRD est conditionné par l'utilisation de PLANTPLAN (fig. 33.1) ;
- une implication accrue des filières à tous les niveaux de la prise de décision pour la réponse à une incursion et la préparation biosécuritaire ;
- un accroissement de la préparation des filières en développant des Plans de biosécurité des filières (*Industry Biosecurity Plans*) coordonnés nationalement, qui identifient les risques et les mesures appropriées à l'échelle du continent, de la région et de la ferme ;
- une progression vers la mise en place d'un réseau national de diagnostic, en facilitant notamment l'instauration d'un sous-comité du PHC, le Sous-Comité pour les standards de diagnostic en santé végétale (*Subcommittee for Plant Health Diagnostic*

Standards, SPHDS), responsable de l'amélioration des standards de diagnostic et d'un système d'accréditation des laboratoires. D'autres initiatives sont en cours afin d'accroître la collaboration entre les laboratoires de diagnostic des différents États et Territoires.

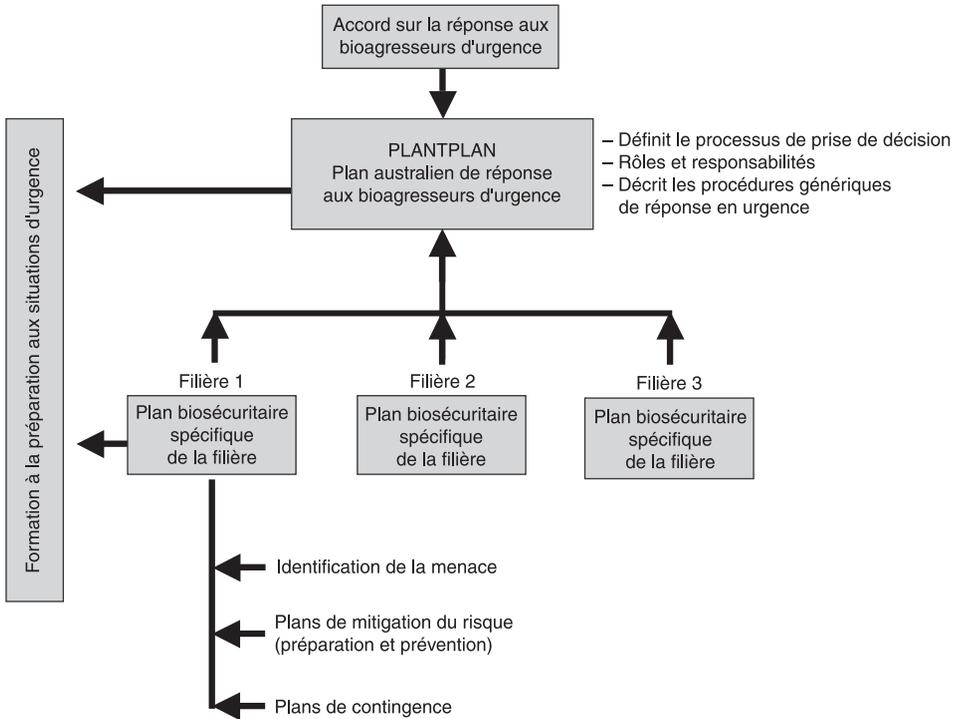


Figure 33.1. Représentation schématique des relations entre l'EPPRD, PLANPLAN et la préparation aux crises et la mise en place de réponse à l'incursion de bioagresseurs (source : PHA, 2007b).

Les États et Territoires sont tous actifs en matière de biosécurité intérieure. De nombreux bioagresseurs de quarantaine sont présents en Australie avec une répartition limitée, et il est de l'intérêt économique des zones indemnes de maintenir leur statut. En conséquence, des mesures législatives et réglementaires sont utilisées pour confiner et mitiger les bioagresseurs au sein des États et pour empêcher leur entrée à partir d'autres États. La coopération, la négociation et le développement de politiques s'effectuent à différents niveaux, inclus dans le Conseil ministériel du secteur primaire (*Primary Industries Ministerial Council*), constitué des ministres de l'Agriculture des États et Territoires et chapeautant différents sous-comités : *Primary Industries Standing Committee* (directeurs généraux de l'Agriculture des États et Territoires), *Primary Industries Health Committee* (responsables en chefs de la Biosécurité), PHC (responsables en chef de la Santé végétale des États et Territoires) et les sous-comités du PHC, tel que le groupe de travail sur la Quarantaine domestique et l'accès aux marchés (*Domestic Quarantine and Market Access*

Working Group, DQMAWG). Ils participent aussi aux réponses d'urgence discutées ci-dessous. La souveraineté des États et Territoires est illustrée par leurs différentes législations et approches de la biosécurité — les différences apparaissant parfois comme liées à la culture — et leur différent niveau d'implication dans des activités, tels les programmes actifs de confinement, les barrières aux frontières et les systèmes de diagnostic. Certains principes de l'accord SPS se diffusent progressivement dans les règles de quarantaine locale (par exemple, la standardisation de la surveillance des zones indemnes et l'utilisation de l'analyse des risques pour la prise de décision). Un impact de l'EPFRD est que ses signataires se sont engagés à construire et maintenir la capacité à entreprendre une éradication ; auparavant, des questions comme la capacité de diagnostic étaient considérées comme d'intérêt purement local.

La reconnaissance accrue du rôle des filières dans la biosécurité — et leur engagement vis-à-vis de ce rôle — ont déjà été mentionnés. À divers degrés selon les États et les filières, un effort significatif est fourni pour développer et mettre en place des Plans de biosécurité de filière (*Industry Biosecurity Plans*). Le rôle croissant des filières dans la biosécurité se traduit également par leur engagement à la fois dans la gestion et la réalisation pratique des réponses d'urgence ; les réponses à l'incursion de la maladie des raies noires du bananier (2001) et à celle du charbon de la canne à sucre (2006) sont de bons exemples de contributions maîtrisées et exhaustives par des filières bien organisées.

►► AusBIOSEC : une nouvelle approche intergouvernementale intégrée

Depuis la *Revue de Nairn*, l'Australie n'a cessé de reconnaître la nécessité d'un accroissement de la coordination et d'une approche intégrée, souple, de la biosécurité ; l'objectif est de protéger non seulement le secteur primaire, mais aussi les environnements uniques terrestres, d'eau douce et marins, ainsi que les environnements anthropisés, contre les espèces invasives. D'autres moteurs de cette prise de conscience ont été l'explosion du commerce international, la facilitation et l'accélération des transports de population et de biens, et la demande sociétale pour des systèmes de production respectueux de l'environnement. Depuis 2005, les agences fédérales et des États ont travaillé de concert pour construire un nouveau système de biosécurité appelé AusBIOSEC, à l'interface avec la santé publique, la sécurité alimentaire et les services de quarantaine.

AusBIOSEC a pour but la coordination de la biosécurité tout au long du *continuum* de quarantaine, de l'évaluation des risques aux frontières et de l'identification des menaces à la gestion intérieure des bioagresseurs établis.

Les objectifs d'AusBIOSEC sont :

- la prévention de l'établissement d'organismes à risque national ;
- l'intervention précoce en cas d'autres incursions ;
- l'éradication — ou le confinement — et la gestion des espèces établies à risque national, et le développement de stratégies de gestion régionale pour les autres espèces invasives établies ;

– la gestion de l'impact des espèces à risque économique, afin de réduire les risques transectoriels.

AusBIOSEC est basé sur les principes de coordination intergouvernementale intégrée : l'adoption d'une stratégie basée sur le risque, la définition claire des rôles et des responsabilités au sein des gouvernements et des filières, le développement d'une procédure de décision prédéfinie, le partage des coûts d'accès aux ressources afin de réduire les temps de réponse, et l'intégration transectorielle (de façon à stopper les activités d'une filière qui auraient des effets néfastes sur une autre filière ou sur l'environnement).

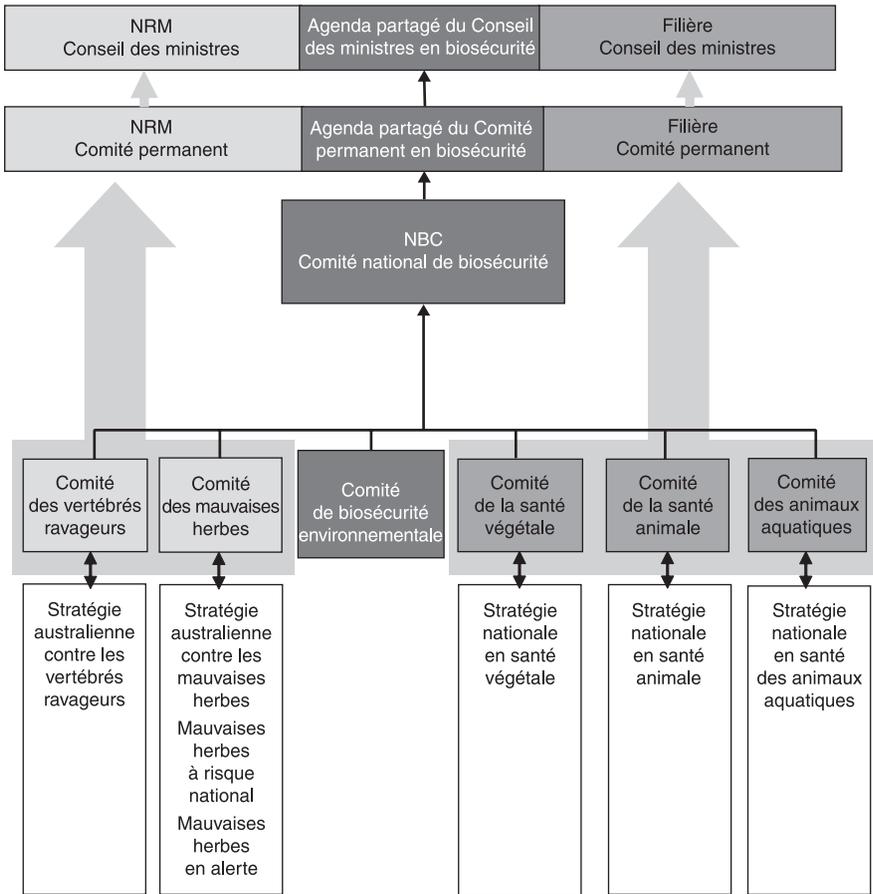


Figure 33.2. AusBIOSEC et les changements qu'il implique dans les structures gouvernementales.

À gauche, la structure existante de gestion des ressources naturelles ; à droite, la structure existante de gestion du secteur primaire et leurs canaux de communication (flèches grises) ; au centre, la nouvelle structure proposée et ses canaux de communications (flèches noires). Les conseils ministériels regroupent les ministères fédéraux et des États pour chaque secteur (source : AusBIOSEC Taskforce).

Enfin, AusBIOSEC se focalisera explicitement sur la capacité de recherche et d'innovation ; les priorités de recherche nationale seront développées par secteur (agricole, naturel et urbain) et type de menace (maladie, ravageur, mauvaise herbe), ce qui fournira un cadre pour l'allocation de financements aux agences fédérales et des États. Ces priorités sont : la minimisation du risque d'entrée, d'établissement et de dissémination des espèces invasives ; l'éradication, le confinement ou la mitigation de l'impact des espèces invasives établies ; l'évaluation quantitative des impacts et de la gestion des espèces invasives ; et, le développement de méthodes efficaces de démonstration de l'absence d'espèces invasives. Au-delà de la création d'approches biosécuritaires cohérentes à l'échelle nationale et d'opérations transsectorielles, AusBIOSEC augmentera la capacité de réaction *via* une efficacité accrue et des synergies. Un accord intergouvernemental (*Intergovernmental Agreement, IGA*) a été entériné afin de refléter la coopération et la coordination entre les autorités compétentes.

AusBIOSEC entraîne déjà la réorganisation des activités au sein des secteurs « agriculture et environnement » à l'échelle nationale et des États, par la constitution du NBC (fig. 33.2), qui inclut une représentation de tous les ministères fédéraux et des États et Territoires en charge du secteur primaire et de l'environnement et la restructuration des activités des agences. La formation de *Biosecurity Queensland*, qui unifie l'approche gouvernementale biosécuritaire en matière de production primaire et d'environnement, en est un exemple.

► Réponse d'urgence aux bioagresseurs des végétaux

En dépit de rigoureuses procédures de quarantaine, les incursions de bioagresseurs des végétaux sont fréquentes en Australie (tabl. 33.1). Certaines de ces incursions ont été détectées suffisamment précocement pour permettre leur éradication, par exemple celle du dermeste des grains (*Trogoderma granarium* ; voir encadré, cas n° 1) et des deux insectes xylophages, *Heterobostrychus hamatipennis* et *H. aequalis* en Australie occidentale en 2007. D'autres bioagresseurs ont été éradiqués avec succès malgré une dissémination plus large, par exemple la maladie des raies noires du bananier en 2001, la mouche de la papaye (*Bactrocera papayae*) en 1999 (Cantrell *et al.*, 2002) et la rouille de la vigne (*Phakopsora euvitis* ; voir encadré, cas n° 2) ; les deux premiers bioagresseurs cités ont affecté des zones de production commerciale. D'autres programmes majeurs d'éradication, visant par exemple le chancre bactérien des agrumes (*Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* ; voir encadré, cas n° 3), la fourmi de feu et la fourmi électrique, sont en cours. Certains bioagresseurs sont devenus endémiques, ajoutant un fardeau supplémentaire aux coûts de production, dégradant parfois l'environnement et limitant les accès aux marchés. Cette expérience est à l'origine d'une inclination nationale à considérer l'éradication comme la première mesure à appliquer, en se basant sur l'analyse bénéfice-coût (Pheloung, 2003).

Cas n° 1. Une infestation par le **dermeste du grain** (*Trogoderma granarium*) a été détectée à la mi-avril 2007 dans une maison de la banlieue de Perth (Australie occidentale), au sein de colis non déballés et de biens expédiés d'Écosse. Originaire d'Inde et établi dans les pays méditerranéens, moyen-orientaux, asiatiques, africains et sud-américains, cet insecte n'est pas présent en Écosse. Les officiers de quarantaine ont subodoré que le container (qui avait satisfait aux formalités portuaires de quarantaine) s'était vu rajouter des contenus non détectés lors de son transit par le sous-continent indien, car aucune autre origine du matériel contaminé n'a pu être envisagée. Au moment du déclenchement de l'alerte, le container avait déjà quitté l'Australie. L'insecte représente en Australie le risque le plus sérieux pour les denrées alimentaires stockées, notamment les grains. En cas d'établissement sur le continent, les conséquences pour le commerce international de l'Australie seraient énormes. Le seul traitement efficace et internationalement reconnu contre cet insecte est la fumigation au bromure de méthyle. La maison infestée a été enveloppée d'un matériau imperméable au gaz et fumigée. Les voisins immédiats ont été évacués de leur domicile jusqu'à ce que le traitement soit terminé et la maison débarrassée du fumigant. Grâce à l'adhésion du propriétaire de la maison et des voisins, la procédure de fumigation a été d'une grande efficacité du point de vue de la santé publique. Une opération de piégeage a été maintenue autour de la propriété, bien que l'insecte ne vole pas. La vitesse et la réussite de l'opération s'expliquent par l'efficacité de la campagne de publicité pour la quarantaine, qui a incité le public à signaler rapidement aux autorités compétentes des observations de ravageurs suspects.

Cas n° 2. La **rouille de la vigne** (*Phakopsora euvtis*) a été détectée pour la première fois en juillet 2001 dans les zones urbaines de Darwin et Palmerston dans le Territoire du Nord australien (Daly *et al.*, 2005). Le champignon a été identifié sur environ 20 % des 233 pieds de vignes repérés durant cette période à Darwin, et sur un pied à Palmerston. Des inventaires ultérieurs n'ont montré aucun signe de maladie ailleurs, aussi bien dans le Territoire du Nord que dans le reste de l'Australie. Cette détection a entraîné la mise en place du Programme national d'Éradication de la rouille de la vigne (*National Grapevine Leaf Rust Eradication Program*, NGLREP). L'objectif de ce programme était l'éradication de la maladie afin de l'empêcher de se disséminer à la zone de production de raisin de table la plus proche (Ti Tree, en Australie centrale) et aux zones majeures de production de vin et raisin de table de toute l'Australie ; une telle dissémination aurait eu un fort impact sur la filière vigne australienne en expansion (2 millions d'euros par an). En 2003, un financement de 0,6 million d'euros fut accordé au programme de lutte contre ce bioagresseur de deuxième catégorie ; la moitié des fonds provenaient du gouvernement fédéral, l'autre moitié étant apportée par les États et Territoires au prorata de la valeur de leur filière vigne (l'EPPRD n'était pas encore en place, de telle sorte que les filières ne participèrent pas au financement et n'auraient obtenu aucune compensation nécessaire, même légitime). Darwin se trouve en zone tropicale et les vignes sont essentiellement domestiques. Une équipe dédiée, basée à Darwin et dépendant du ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Développement du Territoire du Nord, a été chargée de coordonner et gérer le programme NGLREP. L'équipe a inspecté 39 000 maisons et propriétés afin de localiser et répertorier chaque pied de vigne (774), a détruit les pieds malades (504), suivi

...
 les pieds sains et établi un réseau de vignes sentinelles à 50 km de la zone de quarantaine. Les vignes furent observées au moins une fois tous les trois mois pendant deux ans avant que l'éradication puisse être déclarée effective. L'éradication de la rouille de la vigne a été annoncée officiellement le 13 juillet 2007.

Cas n° 3. Le chancre bactérien des agrumes (*Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*) a été confirmé le 6 juillet 2004 dans un verger commercial d'agrumes d'Emerald, Queensland, où il a été supposé avoir été introduit au sein d'une cargaison de boutures importées illégalement d'Asie. La zone d'Emerald, qui produisait alors essentiellement des mandarines et environ 3 % de la récolte nationale d'agrumes, a été mise immédiatement en quarantaine, les arbres au sein de la propriété incriminée ayant été détruits pendant une période de plusieurs semaines. L'ABARE (*Australian Bureau of Agricultural and Resource Economics*) a estimé que le bénéfice à long terme de l'éradication du chancre bactérien serait de 63 millions d'euros pour le Queensland. Le coût du programme d'éradication de ce bioagresseur de deuxième catégorie a été estimé à 11,6 millions d'euros, répartis sur quatre ans et huit mois. La production d'agrumes rapporte annuellement 250 millions d'euros. Les agrumes représentent les principales exportations de fruits frais pour l'Australie, avec une valeur annuelle de 120 millions d'euros, à destination, essentiellement, de Hong-Kong, de la Malaisie, des États-Unis, de Singapour, de l'Indonésie, du Japon, de la Nouvelle-Zélande, de Taïwan, du Canada et de la Corée du Sud. Le Programme national d'Éradication du chancre des agrumes (*National Citrus Canker Eradication Program*, NCCEP) a été mis en place selon le système de répartition nationale des coûts (l'EPFRD n'était pas encore en place, mais fut utilisé comme modèle à des fins de test) (fig. 33.3). Le NCCEP a été géré et dirigé par *Biosecurity Queensland*, au nom des partenaires partageant les coûts à l'échelle nationale. Le chancre bactérien du *citrus* a ensuite été détecté dans un troisième verger de la zone d'Emerald, en mai 2005. Ce développement, ainsi que d'autres, a été évalué par le CCEPP, avec le conseil de son SAP ; sur la base d'une dissémination apparente du chancre hors de la zone de quarantaine, une décision nationale de changement des plans du NCCEP a été prise ; tous les agrumes commerciaux et domestiques, ainsi que d'autres plantes hôtes à haut risque (principalement une espèce native de limettier très répandue), ont été détruits dans la zone de quarantaine d'Emerald. La maladie n'a plus été détectée depuis mai 2005. Les officiers du NCCEP continuent d'observer les repousses dans la zone de quarantaine et maintiennent les restrictions de quarantaine. La replantation commerciale d'agrumes a été autorisée au milieu de l'année 2007 dans la zone de quarantaine et a connu un succès limité. L'Australie a été déclarée indemne du chancre le 23 janvier 2009. Les standards phytosanitaires internationaux ont été utilisés comme base du programme, ceci afin de préserver l'accès aux marchés internationaux.

Le CCEPP, dirigé par l'officier en chef de la Protection des plantes et incluant des représentants de PHA, des États et Territoires, de *Biosecurity Australia* et des filières affectées, coordonne la réponse d'urgence aux bioagresseurs (*Emergency Plant Pest Response*, EPPR) en cas de nouvelle incursion. La procédure d'EPPR est formalisée par l'EPFRD, qui engage légalement les acteurs impliqués. L'EPPR est constituée de trois phases :
 – la phase de « définition de l'incident », lors de laquelle le statut de l'incursion — éradicable ou non — est déterminé. La réponse par défaut suit le plan national

d'action (s'il en existe un) et PLANTPLAN. Cette phase est généralement conduite par le ministère de l'État ou du Territoire compétent, assisté par la filière impliquée. Les personnels abandonnent leur activité normale et travaillent en conditions d'urgence sur des fonds alloués par le gouvernement de l'État ou du Territoire. Si l'incursion est jugée éradicable, un plan de réponse est proposé par le responsable en chef de la Santé végétale de l'État ou du Territoire affecté, après consultation des filières impliquées, à partir de plans d'action, stratégies de développement et de mise en place, incluant une estimation des coûts. Sachant que l'accès aux marchés nationaux et internationaux est souvent affecté par l'incursion, la surveillance et les autres plans sont cohérents avec les mesures phytosanitaires internationales. Une analyse bénéfice-coût est demandée par le CCEPP, habituellement auprès du bureau australien pour l'Économie agricole et les ressources naturelles (ABARE). Si l'incursion est considérée comme éradicable de façon financièrement rentable, le CCEPP soumet un plan au Groupe national de gestion urgente des bioagresseurs végétaux (*National Emergency Plant Pest Management Group*, NMG), un comité de haut niveau constitué des directeurs des agences en charge de l'agriculture impliquées (à l'échelle des États et des Territoires), du directeur de PHA et du (ou des) président(s) de la (ou des) filière(s) affectées par le bioagresseur. Le NMG est l'organisme décisionnaire dans le cadre de l'EPPRD et détermine si l'éradication doit être entreprise ;

– la phase de « réponse urgente », lors de laquelle le plan de réponse est mis en place. Selon le principe de partage national des coûts, le ministère de l'Agriculture de l'État ou du Territoire où l'incursion se produit est l'agence en charge de la réponse, agissant au nom des partenaires partageant les coûts. En fonction de l'ampleur de l'éradication à entreprendre, un projet est établi et des personnels peuvent être recrutés spécifiquement, de façon à ce que les personnels en charge des situations d'urgence puissent retourner à leurs tâches usuelles autant que possible. De plus en plus souvent, ces projets fonctionnent sous assurance-qualité et incluent un haut niveau de traçabilité vis-à-vis des décideurs, ceci afin d'assurer la réussite du plan. Un exemple actuel est le Programme national d'Éradication du chancre bactérien des agrumes ; il est à noter que, dans ce cas, le plan de réponse urgente a utilisé de façon informelle le modèle de l'EPPRD, car il était antérieur à la ratification finale de l'accord. Le CCEPP évalue la progression du plan, habituellement assisté par un panel scientifique consultatif (*Scientific Advisory Panel*, SAP) ;

– la phase de « démonstration de l'absence » succède à la mise en place réussie du plan de réponse et à l'éradication ou le confinement du bioagresseur. Une surveillance est effectuée pour démontrer l'absence du bioagresseur conformément aux standards internationaux. La réussite du programme est évaluée par le CCEPP, décrétée par le NMG, et finalement jugée par les partenaires commerciaux dans le cadre de l'accord SPS.

La répartition des coûts de la réponse entre les gouvernements et les filières dépend de la catégorie du bioagresseur, selon les définitions de l'EPPRD (tabl. 33.2). Lorsque les programmes d'éradication sont considérés comme ayant échoué, les coûts du confinement à réaliser sont à la charge de l'État ou Territoire affecté et/ou de la filière affectée. Dans de tels cas, le bioagresseur reste souvent à répartition restreinte et certaines ou toutes les parties impliquées doivent limiter sa dissémination ultérieure. En conséquence, les restrictions d'accès aux marchés domestiques mises en place pendant la phase d'urgence peuvent être maintenues, de telle sorte que les États ou

Territoires et filières impliquées n'aient pas d'autre choix que de continuer à appliquer des mesures strictes, tout en en assumant le coût. Le mécanisme de négociation du contrôle des mouvements entre États dépend du DQMAWG, un sous-comité de PHC. Suite à l'incursion de la mouche de la papaye dans les années 1990, un schéma d'assurance de certification interétats (*Interstate Certification Assurance, ICA*) a été développé, puis élargi afin de servir dans d'autres cas.

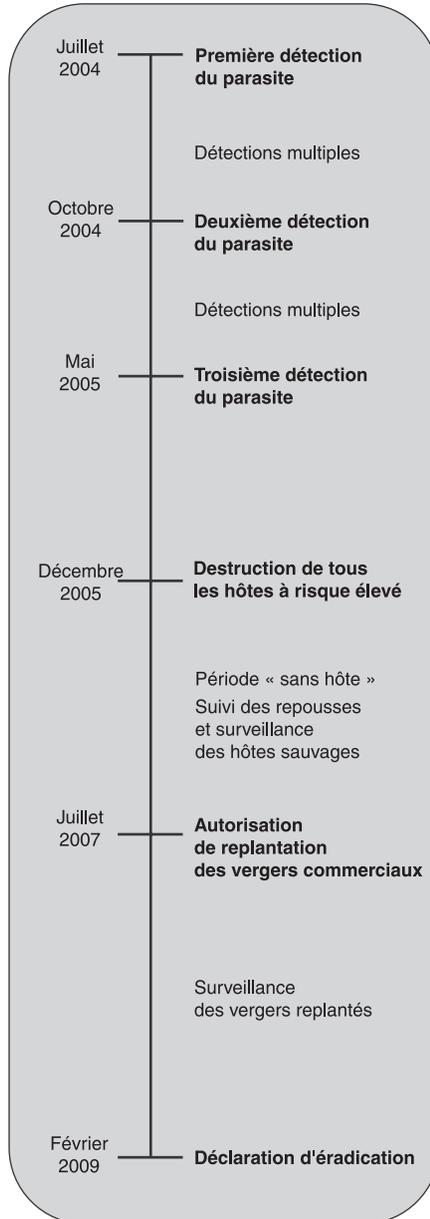


Figure 33.3. Chronologie des actions entreprises dans le cadre du programme NCCEP (source : NCCEP).

L’incursion du charbon de la canne à sucre sur la côte est de l’Australie en 2006 a été le premier cas significatif d’application de l’EPPRD. Comme on pouvait s’y attendre, ce cas a mis en évidence plusieurs failles au sein de l’EPPRD. Une question nécessitant clarification a été de savoir si l’on devait partager les coûts du confinement, par exemple pour laisser à une filière le temps de développer des systèmes de gestion. Une autre question a été la disponibilité de fonds de compensation pour les autres filières affectées par la situation d’urgence, par exemple les légumes produits en rotation avec la canne à sucre. Dans ce cas, le partage des coûts du confinement et la compensation des autres filières affectées n’ont pas été retenus, bien que les autres filières aient été pénalisées par les mesures de quarantaine. Nous ne commentons pas plus avant ces questions, qui sont en cours de résolution par les parties intéressées au sein de l’EPPRD.

Tableau 33.2. Catégories de bioagresseurs selon les définitions de l’EPPRD.

Catégorie	Taux de financement		Résumé des caractéristiques de la catégorie
	Gouvernement	Filières	
1	100 %	0 %	Fort impact sur l’environnement, la santé humaine ou la flore d’aménité et impact relativement faible sur les cultures commerciales.
2	80 %	20 %	Impact significatif sur la flore d’aménité et/ou l’environnement et/ou effets sur les ménages, ou impacts économiques régionaux et nationaux très sévères.
3	50 %	50 %	Impact négatif mineur sur les aménités publiques, les ménages ou l’environnement, et/ou implications commerciales modérées et/ou implications économiques nationales et régionales.
4	80 %	20 %	Affecte avant tout les filières agricoles, avec des impacts économiques, commerciaux ou environnementaux mineurs ou nuls.

L’évaluation prévisionnelle des risques indique que la prochaine menace majeure pour l’Australie est la rouille de l’eucalyptus et du goyavier (*Puccinia psidii*). Ce champignon a une très large gamme d’hôtes dans la plus importante famille de plantes en Australie, les Myrtacées, qui incluent 3 000 espèces arbustives. Plusieurs d’entre elles ont une grande importance économique et patrimoniale. Parmi les plantes indigènes d’Australie connues pour être sensibles à la maladie, se trouvent les eucalyptus (*Eucalyptus* et *Corymbia*), dont les plantations commerciales seraient sérieusement affectées, ainsi que les rince-bouteilles (*Callistemon*) et les melaleucas (*Melaleuca*). Originaire d’Amérique du Sud, le champignon s’est disséminé jusqu’au nord de l’Amérique centrale, incluant les Antilles, et a traversé l’océan Pacifique jusqu’à Hawaii, où il fut introduit par l’intermédiaire de boutures horticoles d’eucalyptus contaminées. La maladie aurait des effets catastrophiques sur les écosystèmes indigènes australiens, où les espèces sensibles prédominent et où la gestion de l’incursion serait impossible. Les spores du champignon se disséminent aisément *via* les courants aériens et pourraient également entrer en Australie accrochées à

des habits, des cheveux ou des bagages. L'Australie a déjà entrepris des travaux d'évaluation du risque et envisagé l'éventualité d'utiliser des variétés résistantes d'eucalyptus en plantation. Cependant, l'enjeu principal est d'empêcher l'entrée de la maladie sur le continent.

► Science et recherche en biosécurité

Historiquement, l'Australie a bénéficié de relativement bonnes ressources dans son effort scientifique et de recherche en matière de biosécurité. Des centres de recherche existent au sein des ministères de l'Agriculture et des Ressources naturelles de chaque État, au sein des universités dans chaque capitale d'État et dans de nombreux centres régionaux, et au sein de l'Organisation nationale pour la recherche scientifique et industrielle (*Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation*, CSIRO). La recherche a été financée par les gouvernements fédéral et des États, ainsi que par les filières industrielles *via* des taxes sur la production. La recherche en matière de biosécurité a été relancée ces dernières années grâce aux centres de recherche coopérative pour la gestion des bioagresseurs tropicaux (*Cooperative Research Center for Tropical Pest Management*) et pour la phytopathologie tropicale (*CRC for Tropical Plant Pathology*, dissous en 2006) et, plus récemment, par le CRC pour la biosécurité végétale nationale (*CRC for National Plant Biosecurity*, CRC NPB). Cette relance a été freinée par un déclin régulier des ressources et de l'expertise en la matière ; plusieurs départements universitaires et des groupes du CSIRO ont été fermés, tandis que de nombreux spécialistes sont partis à la retraite, ce qui a entraîné une perte d'expertise spécifique. Moran et Muirhead (2002), dans leur revue de l'état national des ressources, ont mis en évidence des problèmes significatifs mettant en péril la capacité du pays à maintenir un bon niveau de biosécurité ; l'Australie essaie de pallier ces problèmes avec le soutien de PHA.

La biosécurité a, historiquement, été le domaine des spécialistes de la réglementation phytosanitaire, appuyés par des scientifiques intéressés par la gestion de bioagresseurs. La nature de la biosécurité est en train de changer, avec une tendance croissante à son développement comme un thème multidisciplinaire impliquant les sciences biologiques et humaines. Le CRC NPB a été institué pour renforcer la science de la biosécurité, à l'échelle nationale, par la coordination et le financement de recherches collaboratives de haut niveau. Ses membres sont des agences de financement de la recherche industrielle, de nombreuses universités, des ministères, le CSIRO et PHA. Le CRC NPB développe un portefeuille de recherches stratégiques visant à régler ces problèmes. Les programmes de recherche sont Préparation et prévention, Diagnostic, Surveillance, Gestion des impacts, Conservation post-récolte, Éducation et formation, Transfert et adoption. Le portefeuille du CRC NPB est complété par le Centre australien d'Excellence en analyse des risques (*Australian Centre for Excellence in Risk Analysis*, ACERA), qui a l'initiative en matière de développement du cadre biosécuritaire, évaluation, méthodes d'analyse du risque, surveillance et suivi, communication et prise de décision.

L'érosion de la capacité nationale à former les personnels à la biosécurité est un autre sujet d'inquiétude. Traditionnellement, les personnes recrutées étaient issues

des départements universitaires de pathologie végétale et entomologie ; cependant, ces départements ont été peu attractifs pour les étudiants ces dernières années, plusieurs d'entre eux ayant fusionné ou ayant été dissous. Une initiative actuelle vise à développer un cursus national universitaire diplômant lié à la biosécurité, en partenariat avec les États-Unis, le Canada et la Nouvelle-Zélande. Ce cursus comprendra des programmes intégrés de *Certificate*, *Diploma* et *Masters* ; il adoptera une approche multidisciplinaire, les étudiants étant incités à entreprendre des études complémentaires dans des domaines variés incluant la pathologie végétale et l'entomologie. Une proportion significative des étudiants devrait être constituée de personnels des agences de biosécurité en demande de perfectionnement professionnel.

► Perspectives et conclusion

L'Australie a développé un système de biosécurité efficace afin de traiter les risques de bioagresseurs émergents, tout en reconnaissant les responsabilités des gouvernements, des filières et de la communauté au sens le plus large. Ce système a évolué au cours des décennies passées en étant testé régulièrement, à chaque nouvelle incursion d'un bioagresseur. Le système actuellement en développement (AusBIOSEC) répond au besoin d'un système basé sur l'évaluation du risque, qui intègre complètement les approches de recherche, réglementation et mise en place dans tout le *continuum* de quarantaine et pour tous les environnements agricoles, naturels et anthropisés. Le nouveau gouvernement a également commandité une nouvelle revue nationale de la quarantaine et de la biosécurité, dix ans après la *Revue de Nairn*. De plus, l'Australie développe des activités majeures de recherche concernant la biosécurité végétale au sein du CRC NPB (<http://www.crcplantbiosecurity.com.au/>, consulté le 26/08/2010), qui a été inauguré en juillet 2006 et réunit des agences gouvernementales et des filières de recherche impliquées dans la biosécurité. Le programme « Préparation » du CRC NPB inclut plusieurs projets améliorant les connaissances scientifiques au-delà de l'évaluation prévisionnelle des risques de bioagresseurs. Une fois les menaces majeures pour l'agriculture et les écosystèmes naturels mieux identifiées, il sera possible de cibler les bioagresseurs représentant des menaces clés avant qu'ils n'arrivent en Australie. En cas d'incursion, la capacité nationale de réponse et de réaction sera fortement accrue par une stratégie nationale cohérente et un système déjà bien avancé dans son développement stratégique.

L'OIE et les maladies animales émergentes

Karim BEN JEBARA

► Motivations et objectifs

C'est l'émergence en 1920 de la peste bovine en Belgique, à la suite du transit dans le port d'Anvers de zébus d'Asie du Sud destinés au Brésil, qui a été à l'origine de la création de l'Office international des épizooties (OIE). La propagation rapide de la peste bovine en Europe a nourri la volonté d'autres pays de contrôler cette maladie et de prévenir l'émergence d'autres épizooties, et conduit à la création de l'OIE *via* l'arrangement international du 25 janvier 1924 signé par 28 pays. L'OIE compte aujourd'hui 170 pays membres répartis sur tous les continents.

Les objectifs de l'organisation se sont enrichis au fil du temps et sont actuellement les suivants :

1. Garantir la transparence de la situation des maladies animales dans le monde. Ainsi, chaque pays membre s'engage à déclarer à l'OIE les maladies animales importantes, y compris celles qui sont transmissibles à l'homme, qu'il détecte sur son territoire. L'OIE diffuse alors l'information à tous les autres pays, afin qu'ils puissent se protéger et prendre les mesures appropriées.
2. Collecter, analyser et diffuser l'information scientifique vétérinaire. Grâce à son réseau scientifique international de haut niveau, l'OIE collecte, analyse et publie toutes les nouvelles informations scientifiques relatives aux méthodes de lutte contre les maladies animales, y compris celles transmissibles à l'homme. Elle transmet ensuite ces informations aux pays membres, afin d'améliorer les méthodes qu'ils utilisent pour contrôler et éradiquer ces maladies.
3. Apporter son expertise et stimuler la solidarité internationale pour contrôler les maladies animales. L'OIE appuie techniquement les pays membres qui le souhaitent

à soutenir des opérations de contrôle et d'éradication des maladies animales, notamment les pays en voie de développement. Dans cette perspective, l'OIE maintient également un contact permanent avec les organisations internationales spécialisées qui financent et appuient la lutte contre les maladies.

4. Garantir la sécurité du commerce mondial en élaborant des règles sanitaires pour les échanges internationaux des animaux et de leurs produits. L'OIE élabore les normes utilisables par les pays membres pour se protéger de l'introduction de maladies, sans pour autant instaurer de barrières sanitaires injustifiées. Les normes, lignes directrices et recommandations de l'OIE sont reconnues depuis 1995 comme références internationales en matière de santé animale et de zoonoses par l'Accord sur l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (accord SPS de l'Organisation mondiale du commerce, OMC). Les normes sont élaborées sur des bases scientifiques et par les meilleurs scientifiques mondiaux. Ces experts sont issus des pays membres et du réseau des 170 centres collaborateurs et laboratoires de référence de l'OIE.

Les pays membres de l'OMC peuvent adopter une réglementation offrant un niveau de protection plus élevé que les normes de l'OIE, mais doivent pouvoir le justifier scientifiquement sur la base d'une analyse de risques.

5. Promouvoir le cadre juridique et les ressources des services vétérinaires. L'OIE considère les services vétérinaires de tous ses pays membres comme un bien public international, et la mise en conformité aux normes internationales (structure, organisation, ressources, capacités, rôle des paraprofessionnels) de ces services comme une priorité en matière d'investissements publics.

6. Mieux garantir la sécurité sanitaire des aliments et promouvoir le bien-être animal en utilisant une approche scientifique. Les activités normatives de l'OIE dans ce domaine sont focalisées sur la prévention des dangers existant avant l'abattage des animaux ou la première transformation de leurs produits (viandes, lait, œufs...), susceptibles de générer ultérieurement des risques pour les consommateurs. Du fait de la relation étroite qui existe entre la santé animale et la protection des animaux, l'OIE est devenu aussi, à la demande de ses pays membres, l'organisation internationale phare en matière de protection des animaux.

►► **Transparence de l'information :** **le système mondial d'information sanitaire de l'OIE**

Une des missions clés et historiques de l'OIE est d'informer les pays membres et les organisations partenaires sur la situation sanitaire mondiale en matière de maladies animales et de zoonoses. L'OIE a modifié en janvier 2005 son système mondial d'information zoosanitaire, en remplaçant la classification des listes A et B par une liste unique de maladies, tout en changeant les conditions de notification de ses pays membres.

De nouveaux critères ont été mis en place pour déterminer si une maladie donnée doit, ou non, faire partie de la liste unique de maladies. Ces critères, approuvés par les pays membres, se résument comme suit : pour qu'une maladie soit inscrite sur la liste, il faut que son potentiel de propagation au-delà des frontières soit démontré.

Une fois ce critère satisfait, on regarde d'autres critères, tel que le potentiel zoonotique de la maladie ou sa capacité à se propager rapidement dans une population naïve. Des paramètres mesurables composent chaque critère. Si une maladie répond positivement à l'un de ces critères, en plus de son potentiel de propagation internationale, elle doit faire partie de la liste unique de l'OIE.

Les maladies émergentes (chapitre 3) ont une place particulière dans ce nouveau système de classification. En effet, une maladie émergente peut faire partie de la liste de l'OIE si elle a un impact zoonotique ou si elle a un impact significatif sur la morbidité ou la mortalité dans une population naïve. Il est évident que l'objectif escompté par l'inclusion des maladies émergentes dans la liste de l'OIE est d'éviter leur propagation internationale et de les contrôler. Suite à l'adoption par le Comité international de l'OIE, en mai 2004, des critères de sélection des maladies en vue de leur incorporation à la liste unique de l'OIE, un groupe *ad hoc* d'experts a été réuni pour refondre la liste des maladies inscrites sur les anciennes listes A et B, ainsi que pour examiner l'ajout de nouvelles maladies. Finalement, de nouvelles maladies, absentes des anciennes listes A et B de l'OIE et remplissant ses critères de sélection, ont été intégrées à la liste unique de l'OIE. Ces maladies sont la fièvre de West Nile (chapitre 23), la fièvre hémorragique de Crimée-Congo et l'encéphalite à virus Nipah.

Notification et information épidémiologique : obligations des pays membres

Tout événement épidémiologique exceptionnel doit être notifié (chapitre 6) dès que possible au Bureau central de l'OIE qui diffuse immédiatement l'information à son réseau de pays membres (alerte précoce). Un suivi hebdomadaire est en outre assuré.

Notification immédiate et rapport de suivi : bases du système d'alerte précoce de l'OIE

Dans le nouveau système de notification mis en place depuis janvier 2005, non seulement les maladies, mais aussi les infections identifiées sans signes cliniques, doivent être notifiées. D'autres événements épidémiologiques exceptionnels doivent faire l'objet d'une notification d'urgence à l'OIE dans les 24 heures suivant la prise de connaissance de l'événement. Les événements épidémiologiques qui doivent être notifiés immédiatement à l'OIE sont décrits dans l'article 1.1.2.3. du chapitre 1.1.2. intitulé « Notification et information épidémiologique » du Code sanitaire pour les animaux terrestres (OIE, 2009b).

Les événements épidémiologiques significatifs qui demandent à être notifiés immédiatement à l'OIE sont :

- l'apparition pour la première fois d'une des maladies et/ou d'une des infections inscrites sur la liste de l'OIE dans un pays, une zone ou un compartiment ;
- la réapparition d'une des maladies et/ou d'une des infections inscrites sur la liste de l'OIE dans un pays, une zone ou un compartiment, suite à la notification de l'extinction du foyer de ladite maladie ou de ladite infection ;

- l'apparition pour la première fois de toute nouvelle souche d'un agent pathogène inscrit sur la liste de l'OIE dans un pays, une zone ou un compartiment ;
- l'augmentation, soudaine et inattendue, de la distribution, de l'incidence, de la morbidité ou de la mortalité caractérisant une maladie de la liste de l'OIE prévalant dans un pays, une zone ou un compartiment ;
- l'apparition d'une maladie émergente à morbidité ou mortalité significative, ou à potentiel zoonotique ;
- toute constatation de modifications dans l'épidémiologie d'une des maladies de la liste de l'OIE (y compris dans le type de l'hôte, le pouvoir pathogène et la souche de l'agent pathogène), en particulier si cette constatation a des implications zoonotiques.

Un rapport hebdomadaire doit ensuite être réalisé, afin de fournir des informations complémentaires sur l'évolution de l'incident ayant justifié la déclaration d'urgence. L'envoi de rapports hebdomadaires se poursuivra jusqu'à ce que l'incident ait été résolu, soit par l'éradication de la maladie, soit par son passage à l'état endémique : le pays satisfera alors à ses obligations en faisant parvenir à l'OIE les rapports semestriels prévus pour un bilan de la situation sanitaire dans un pays, au regard de toutes les maladies de la liste unique de l'OIE. Dans tous les cas, un rapport final relatif à l'incident sera fourni.

D'après la définition de l'OIE, une maladie émergente désigne une nouvelle infection résultant de l'évolution ou de la modification d'un agent pathogène existant, une infection connue se propageant à une nouvelle aire géographique ou à une nouvelle population, la présence d'un agent pathogène non identifié précédemment ou encore une maladie diagnostiquée pour la première fois et ayant des répercussions significatives sur la santé animale ou la santé publique (OIE, 2009b). Pour ce qui concerne les animaux aquatiques, la maladie émergente désigne une maladie grave qui a été récemment reconnue, dont la cause peut, ou non, avoir déjà été établie et qui est susceptible de se propager au sein d'une population ou entre des populations, à l'occasion d'échanges commerciaux d'animaux aquatiques et/ou de produits d'animaux aquatiques, par exemple (OIE, 2009a).

Dans le nouveau système de notification, les maladies émergentes, ou même les événements émergents ayant un impact sur la santé publique ou sur la santé animale causant une forte morbidité ou mortalité, doivent être notifiés immédiatement à l'OIE. Tous les motifs de notification décrits précédemment couvrent les maladies émergentes dans leur ensemble. Aussi, un nouveau concept a été introduit : la notification d'un événement émergent, même si l'agent étiologique en cause est inconnu ou n'a pas encore été identifié. Ces nouvelles obligations, mises en place en janvier 2005, prennent en considération — de façon claire — la notion de présence d'infection ou d'identification de la présence d'un agent pathogène sans nécessairement qu'il y ait manifestation clinique de la maladie. De plus, les changements épidémiologiques des maladies prévalentes au sein d'un pays sont maintenant pris en considération, alors qu'ils ne l'étaient pas dans les obligations antérieures à 2005. Avant 2005, les administrations vétérinaires devaient adresser à l'OIE une notification, par télégramme, télécopie ou courrier électronique, dans les 24 heures :

- de l'apparition pour la première fois d'une des maladies de la liste A, ou de sa réapparition dans un pays ou une zone du pays considérés jusqu'alors comme indemnes de cette maladie ;

- de toute constatation nouvelle ayant trait à une des maladies de la liste A, qui a une importance épidémiologique pour les autres pays ;
- de la suspicion d'une des maladies de la liste A, si cette suspicion constitue une nouveauté importante du point de vue épidémiologique pour les autres pays ;
- de toute constatation nouvelle ayant trait à une maladie ne figurant pas sur la liste A, qui revêt une importance épidémiologique exceptionnelle pour les autres pays.

Pour décider si une constatation justifie une notification immédiate, les pays doivent être guidés par le souci de respecter les obligations imposées dans le titre 1.2 du Code (en particulier, l'article 1.2.1.3) pour ce qui concerne les changements pouvant avoir des implications sur les échanges internationaux.

Le tableau 34.1 résume certains événements émergents notifiés dans le cadre du nouveau système de notification pour des conditions qui n'étaient pas présentes avant 2005. Ceci démontre que les nouvelles conditions de notification fonctionnent en pratique au bout d'environ trois ans d'existence.

Depuis avril 2006, un système sécurisé de notification en ligne moyennant internet, dénommé WAHIS (*World Animal Health Information System*), a été mis en place pour les délégués des pays membres de l'OIE. Ce système permet au délégué, ou à ses représentants désignés officiellement, de paramétrer les indicateurs géographiques utilisés par ses services vétérinaires et de réaliser des notifications immédiates, rapports de suivi, rapports semestriels et rapports annuels (ce dernier module a été mis à disposition des délégués en août 2006). De plus, dans le cadre d'un agrément entre l'OIE, la FAO et l'OMS, ce système sécurisé permet, depuis début septembre 2006, aux chefs des services vétérinaires des autres pays de pouvoir saisir sur WAHIS le rapport annuel conjoint FAO/OIE/OMS.

Le système de suivi de l'OIE

Jusqu'à 2005, le Bureau central collectait périodiquement, sur la base de rapports (mensuels et annuels), les informations sanitaires relatives aux 130 maladies infectieuses des anciennes listes A et B, et publiait annuellement une compilation (« Santé animale mondiale »). Depuis janvier 2005, l'obligation des pays membres est de notifier régulièrement la présence et l'absence des maladies de la liste de l'OIE (au moins une fois tous les six mois). L'information peut être fournie mois par mois et par premier niveau administratif au cours du semestre en question. D'autres imprimés existent pour notifier la présence de maladie par mois et pour l'ensemble du pays, pour six mois et par premier niveau administratif, pour six mois et pour tout le pays.

Les extraits du système : l'interface WAHID

Une nouvelle interface de la base de données, intitulée WAHID (*World Animal Health Information Database*), a vu le jour en décembre 2006¹. De nombreuses analyses peuvent être effectuées à travers cette application. La cartographie et le système de positionnement géographique ont une place de choix dans la présentation des données récoltées dans le cadre de ce nouveau système.

1. Voir <http://www.oie.int/wahid-prod/public.php?page=home>, consulté le 25/06/2010.

Tableau 34.1. Événements particuliers notifiés depuis 2005 dans le cadre du nouveau système de notification de l’OIE.

Année	Pays/Territoire	Maladie	Raison de notification
2005	Belize	Fièvre de West Nile	Maladie émergente
	Chine (République populaire)	<i>Streptococcus suis</i>	Maladie émergente
	Cuba	Fièvre de West Nile	Maladie émergente
	France	Encéphalopathie spongiforme bovine	Nouvelle espèce hôte : chèvre
	Hong Kong (République populaire de Chine)	Fièvre aphteuse	Nouvelle souche (Asia 1)
	Iran	Botulisme	Maladie émergente
	Pérou	Fièvre charbonneuse	Maladie émergente
2006	Algérie	Maladie épizootique hémorragique	Maladie émergente
	Canada	Septicémie hémorragique virale	Nouvel hôte
	Israël	Maladie épizootique hémorragique	Maladie émergente
	Italie	Fièvre catarrhale du mouton	Nouvelle souche
	Tunisie	Maladie épizootique hémorragique	Maladie émergente
	Vietnam	Fièvre aphteuse	Nouvelle souche
	Vietnam	Fièvre aphteuse	Nouvelle souche (Asia 1)
2007	Botswana	Septicémie hémorragique	Maladie émergente
	Chili	Anémie infectieuse du saumon	Nouvelle espèce hôte
	Chine (République populaire)	Syndrome dysgénésique et respiratoire du porc	Changement dans l'épidémiologie de la maladie
	Espagne	Fièvre catarrhale du mouton	Nouvelle souche (Sérotype 1)
	Israël	Fièvre de West Nile	Augmentation de l'incidence de la maladie
	Portugal	Fièvre catarrhale du mouton	Nouvelle souche (Sérotype 1)
	Sénégal	Peste équine	Nouvelle souche (Sérotype 2)
	Nigeria	Peste équine	Nouvelle souche (Sérotype 2)

Les données récoltées depuis 1996 et jusqu’à 2004 sont encore disponibles à travers l’ancienne interface Handistatus II². Il est prévu de transférer les données qui peuvent l’être de Handistatus II vers WAHID et de constituer un seul système d’accès aux données.

2. Voir <http://www.oie.int/hs2/report.asp?lang=en>, consulté le 25/06/2010.

Recherche active d'information non officielle et vérification

Afin d'améliorer la transparence et la crédibilité de son système d'information sanitaire mondial, l'OIE a entamé en 2002 une nouvelle activité qui consiste à chercher, en utilisant différentes sources et des outils diversifiés, des informations non officielles et des rumeurs sur les maladies (tabl. 34.2). Ces informations sont analysées et suivant leur nature, après analyse, une mise en situation est réalisée pour voir si l'information ayant circulé est confirmée et si le pays doit la notifier immédiatement à l'OIE ou non (en fonction des raisons précédemment exposées). Si la réponse est oui, le délégué du pays est alors saisi, pour confirmer ou infirmer l'information. En cas de confirmation, une notification immédiate ou un rapport de suivi (si de nouveaux foyers ont émergé alors que le pays ne les a pas encore notifiés) doit être envoyé par le délégué.

Tableau 34.2. Activité de recherche active et de vérification des informations non officielles et des rumeurs sur les maladies (OIE, 2002-2006).

Année	Nombre total de correspondances	Réponse (%)	Non réponse (%)	Notification officielle obtenue (%)
2002	32	18 (56,0 %)	14 (43,0 %)	18 (56,0 %)
2003	29	24 (79,2 %)	5 (20,8 %)	14 (48,2 %)
2004	85	67 (78,8 %)	18 (21,2 %)	39 (48,7 %)
2005	97	74 (76,2 %)	23 (23,7 %)	36 (37,1 %)
2006	118	83 (70,3 %)	35 (29,6 %)	69 (58,4 %)

Contribution des laboratoires de référence et des centres collaborateurs

L'OIE dispose d'un réseau de 155 laboratoires de référence couvrant 92 maladies, et par ailleurs de 15 centres collaborateurs traitant de sujets dits horizontaux (épidémiologie, formation...) provenant de 31 pays. Ces laboratoires et centres collaborateurs soutiennent les travaux de l'OIE, en mettant à sa disposition des experts de renom ($n = 150$) et en organisant des diagnostics de référence, des essais interlaboratoires, des séminaires, des cours et des réunions scientifiques. Les laboratoires contribuent à améliorer la transparence, car ils sont tenus d'informer le délégué du pays membre, mais aussi l'OIE, des résultats de tests positifs incriminant une maladie de la liste de l'OIE.

► Activités de l'OIE dans le domaine des maladies émergentes et réémergentes³

Dans le cadre du développement de son IV^e Plan stratégique, les pays membres ont demandé à l'OIE d'élargir son champ d'action, de renforcer son engagement et d'approfondir sa réflexion dans le domaine des maladies émergentes, notamment

3. Résolution n° XXIX de la 72^e Session générale, adoptée en mai 2004, suite à un thème technique réalisé sur cette question.

des zoonoses émergentes et réémergentes (Ben Jebara, 2004). Les pays membres considèrent comme hautement prioritaire le développement de lignes directrices pour la protection et la lutte contre ces maladies. Suite à ces recommandations, l'OIE a créé un groupe *ad hoc* sur les zoonoses émergentes et réémergentes, de composition pluridisciplinaire, chargé des missions suivantes :

- prodiguer des conseils en faveur d'un développement agricole durable n'accroissant pas la fréquence des zoonoses émergentes et réémergentes, en faveur de la conception de systèmes de surveillance couvrant la faune sauvage (chapitre 29), les animaux domestiques et leurs conséquences sur l'homme (chapitres 30 et 31) ;
- développer des actions de formation dans les pays membres. Ce groupe *ad hoc* travaille en collaboration avec les groupes de travail de l'OIE, chargés respectivement de la faune sauvage et de la sécurité sanitaire des aliments issus de la production animale, ainsi qu'avec le groupe *ad hoc* sur l'épidémiologie et tous autres groupes ou experts appropriés, en particulier avec les laboratoires de référence et les centres collaborateurs de l'OIE. Ce groupe *ad hoc* s'est réuni deux fois depuis sa création.

Il est aussi demandé à l'OIE :

- d'assurer des sessions de formation sur les maladies zoonotiques émergentes et réémergentes à destination de ses pays membres et des instituts universitaires de médecine vétérinaire et humaine, dans le cadre notamment des activités régionales de l'OIE ;
- qu'en cas de foyer grave d'une maladie zoonotique dépassant les frontières nationales, l'OIE assume un *leadership* en matière de stratégie de lutte contre la maladie au niveau de la production animale et soutienne les efforts de communication des services de santé publique pour faire connaître les répercussions de la maladie sur l'homme.

► Collaboration internationale : le GLEWS

Une autre initiative dont l'OIE est partie prenante, en partenariat avec la FAO et l'OMS, est le système mondial d'alerte précoce et de réponse pour les principales maladies animales, y compris les zoonoses (*Global Early Warning System for Major Animal Diseases Including Zoonosis* : GLEWS) (Ben Jebara, 2004). Ce système conjoint FAO/OIE/OMS vise à échanger les informations d'intérêt commun entre les trois organisations en matière de santé animale, y compris les zoonoses. À travers le partage de l'information sur les maladies animales et l'analyse épidémiologique, l'initiative du GLEWS vise à améliorer l'alerte précoce au niveau mondial, ainsi que la transparence entre les pays. Il vise par ailleurs à réaliser des analyses de risque et des prédictions sur l'évolution de certaines maladies d'intérêt commun (chapitre 18). Une liste de maladies prioritaires est définie. La composante « réponse » du GLEWS viendra compléter les systèmes de réponse existants à la FAO, à l'OIE et à l'OMS (dans le domaine des zoonoses), afin de dispenser une intervention internationale rapide et coordonnée en cas d'urgence zoosanitaire. Ensemble, les trois organisations seront ainsi capables de répondre à un plus grand nombre de foyers ou d'événements épidémiologiques exceptionnels, tout en bénéficiant d'une plus grande expertise.

► Perspectives

Chaque période de l'histoire humaine a eu son lot de maladies. La période précoloniale, par exemple, a été marquée par l'apparition de maladies qui ont fait des ravages sur les populations autochtones. Les conquérants, en partant découvrir de nouvelles contrées, contractaient, quant à eux, des maladies exotiques perçues par les autochtones comme une punition divine, une colère de la terre de leurs ancêtres à l'égard des colons. Ces conquérants transmettaient à leur tour aux autochtones, de manière directe ou indirecte, d'autres maladies qui étaient perçues par ces derniers comme une malédiction de leurs dieux leur tombant sur la tête. La situation actuelle est sans précédent, et n'est ainsi pas du tout comparable aux situations antérieures vécues tout au long de l'histoire de l'humanité. En effet, avec la mondialisation, la facilité et la rapidité avec lesquelles les déplacements des humains et des biens (y compris les produits animaux ou d'origine animale) se produisent est d'un tout autre ordre qu'auparavant. Ainsi, peut-on faire aujourd'hui le tour du monde en moins de 24 heures, et non en 80 jours !

Le réchauffement climatique, l'urbanisation, l'augmentation de la population humaine, de la pauvreté dans certaines régions instables et du niveau de vie des populations dans certains pays émergents, avec une transformation vers des régimes alimentaires plus riches en protéines animales et nécessitant l'augmentation des systèmes intensifs de production, constituent un cocktail idéal de facteurs de risque qui, réunis, sont aptes à permettre la propagation, l'installation, la mutation voire l'émergence de germes pathologiques. Cette situation lance des défis à la civilisation humaine dans son ensemble, non seulement dans le domaine de la santé humaine, animale ou végétale, mais aussi en matière de disponibilité des ressources dont regorge la terre, ressources qui ne sont pas néanmoins inépuisables. Un problème se pose : c'est que la nature doit composer avec tous les facteurs anciens, comme nouveaux, qui régissent ses équilibres. L'intervention de l'homme, si elle n'est pas faite à juste mesure, peut contribuer à la dégradation de la nature et, de ce fait, à la destruction de la vie, y compris de l'espèce humaine. Dans le domaine de la santé animale et de la protection de la santé humaine contre les maladies animales transmises à l'homme, qui contribuent à hauteur de 75 % des maladies humaines émergentes (Epstein et Field, 2004), il est impératif que tous les secteurs collaborent ensemble et s'organisent pour mieux répondre à l'attente des consommateurs, tout en se prémunissant contre le risque d'émergence ou de réémergence des maladies.

L'OIE pense qu'à travers l'amélioration des services vétérinaires (administration et secteur privé agréé par l'État pour des actions spécifiques d'intérêt général) de tous les pays du monde, avec un appui spécifique aux pays pauvres, on peut mieux se préparer à l'échelle nationale, régionale et mondiale à bâtir les systèmes d'alerte précoce des pays et à les aider à mieux lutter contre les maladies, y compris les maladies émergentes. L'OIE plaide donc pour un effort international visant à aider, à évaluer et à renforcer, au besoin, la capacité des services vétérinaires (en termes de ressources humaines et matérielles), et considère ces services comme un bien public mondial important à mettre à niveau, en vue d'une meilleure biosécurité mondiale et d'une protection accrue de la santé animale et humaine.

Émergences épidémiologiques non conventionnelles et analyse de risque : biosécurité agricole et agroterrorisme

Frédéric SUFFERT

►► L'agroterrorisme, une menace émergente non conventionnelle

Problématique générale

L'agroterrorisme au sens large (bioterrorisme et emploi d'armes biologiques ayant pour cible principale les cultures ou le cheptel) peut être défini comme l'utilisation délibérée et malveillante d'agents pathogènes par un individu, une organisation ou un État, dans le but de provoquer des dommages aux végétaux (cultures, arbres, denrées agricoles) ou aux animaux, voire d'affecter l'emploi qui pourrait en être fait (production, commercialisation, transformation, consommation) (Latxague *et al.*, 2007). Comme l'illustrent plusieurs études récentes, la crainte que des agents biologiques puissent être utilisés contre le secteur agricole n'est pas totalement irrationnelle (Cochrane et Haslett, 2002 ; Foxwell, 2001 ; Wheelis *et al.*, 2002 ; Williams et Sheesle, 2000 ; Suffert *et al.*, 2008 et 2009). Pour les plus sceptiques (Young *et al.*, 2008), ni les programmes militaires anti-cultures et anti-bétail conduits au milieu du xx^e siècle, basés sur des scénarios aujourd'hui obsolètes (ayant pour conséquence finale une pénurie alimentaire), ni la posture sécuritaire de certains États en réponse au terrorisme international, ne sauraient justifier le caractère émergent, ou réémergent, de la menace. Pourtant, dans le contexte de la mondialisation des échanges de

produits agricoles, le risque d'introduction de maladies causées par des parasites de quarantaine est bien réel (Suffert *et al.*, 2009 ; chapitres 2, 5, 32 et 33).

Une menace hybride

L'agroterrorisme ayant pour cible les cultures est une menace hybride : à la fois factuelle (car faisant référence à un enjeu ordinaire, la protection des cultures et à une discipline scientifique reconnue, l'épidémiologie végétale) et irrationnelle (car faisant référence à un risque imprécis, diffus, inobservable dans le cas des cultures, bien que la menace générique du bioterrorisme ne soit pas contestée). À ce titre, la problématique scientifique relève bien d'une émergence, telle que définie par Barnouin (chapitre 1) : le caractère hybride de la menace lui confère la dimension d'un « inconnu inquiétant » lié à l'incertitude de la nature réelle du danger, la crainte qu'il existe une partie « immergée » mal définie. Ce caractère hybride permet également de comprendre pourquoi le risque, considéré dans sa globalité, a été jusqu'à présent mal identifié ; il est généralement appréhendé sous un angle historique (Whitby, 2002 ; Wilson *et al.*, 2000) plutôt que comme une question d'actualité.

Difficulté à cerner l'usage, principal attribut émergent

Le caractère émergent attribué à la menace agroterroriste qualifie en réalité l'usage (un acte malveillant condamnable) et non le vecteur (une maladie, certainement déjà présente et dommageable quelque part dans le monde, mais non émergente en tant que telle). Face à l'absence de cas avéré d'agroterrorisme, seules deux évaluations du risque alternatives (autant dire primaires) étaient jusqu'à présent privilégiées : soit le risque n'a jamais existé (il était alors nié), soit il est omniprésent et permanent (faute d'avoir été clairement identifié).

Le flou conceptuel qui entoure l'agroterrorisme et ses composantes de risque s'explique par la diversité des connaissances à agencer pour cerner la menace : paradoxalement, beaucoup d'acteurs considèrent qu'il est important de prendre en compte cette menace, alors même qu'ils la jugent très peu probable (Suffert *et al.*, 2008). Ce flou autorise plusieurs niveaux de lecture, desquels dépend la façon dont la menace est perçue, et donc la façon dont l'analyse de risque doit être conduite. Faire reposer une évaluation et gestion des risques sur des outils exclusivement juridiques (ou au contraire sur une expertise exclusivement biologique) conduit à la rendre bureaucratique (ou, respectivement, scientifique) : le modèle « rationnel-légal » (dont la rationalité du savoir scientifique et la représentation substantive de la décision sont les piliers) s'appuie sur une conception des décisions publiques qui laisse peu de place à la complexité des arbitrages liés à la prise en compte des intérêts contradictoires (Barbier et Joly, 2001 ; Granjou et Barbier, 2010 ; Suffert *et al.*, 2008).

En pratique, comment évaluer les risques sachant que l'agroterrorisme est aussi un sujet à la mode ? En se limitant à un premier niveau de lecture, beaucoup d'acteurs concernés par la biosécurité n'ont pas jugé nécessaire de caractériser la menace : certains sont convaincus de sa pertinence et veulent convaincre, alors que d'autres sont au contraire persuadés qu'elle ne relève que du fantasme. Un second niveau

de lecture a permis à d'autres acteurs d'instrumentaliser la menace (consciemment ou non) et d'en faire l'élément d'un nouvel ordre bio-géopolitique (Castongay, 2005 ; Suffert *et al.*, 2008). Les réflexions de quelques scientifiques (Foxwell, 2001 ; Schaad *et al.*, 2006 ; Waage et Mumford, 2007) ont pourtant montré que la question de l'évaluation des risques méritait d'être soulevée et pouvait être traitée de façon objective.

Une émergence sémantique à double niveau de lecture

Premier niveau de lecture : émergence donc alarmisme ?

Dans les congrès internationaux de phytopathologie, les sessions consacrées à la biosécurité se sont multipliées. Le nombre de rapports, publications scientifiques et articles de vulgarisation faisant référence à l'agroterrorisme a fortement augmenté en 10 ans. Mais contrairement aux apparences, l'émergence de la problématique agroterroriste a précédé de quelques années les attentats du 11 septembre 2001 et semble être reliée au contexte de la mondialisation et aux 4 T (*Trade, Travel, Transportation, Tourism* : Commerce, Voyage, Transport, Tourisme) (Waage et Mumford, 2007). Des études parmi les plus pertinentes ont d'ailleurs résulté de réflexions antérieures à 2001 (Roger *et al.*, 1999 ; Foxwell, 2001 ; Whitby, 2002). Les interrogations bibliographiques les plus récentes montrent que la production scientifique sur ce sujet s'est étoffée entre 2002 et 2006 (fig. 35.1). Plusieurs auteurs arrivent à la conclusion, souvent alarmiste, que le risque est élevé, sans pour autant l'avoir caractérisé (Wheelis *et al.*, 2002 ; Sprinkle, 2003).

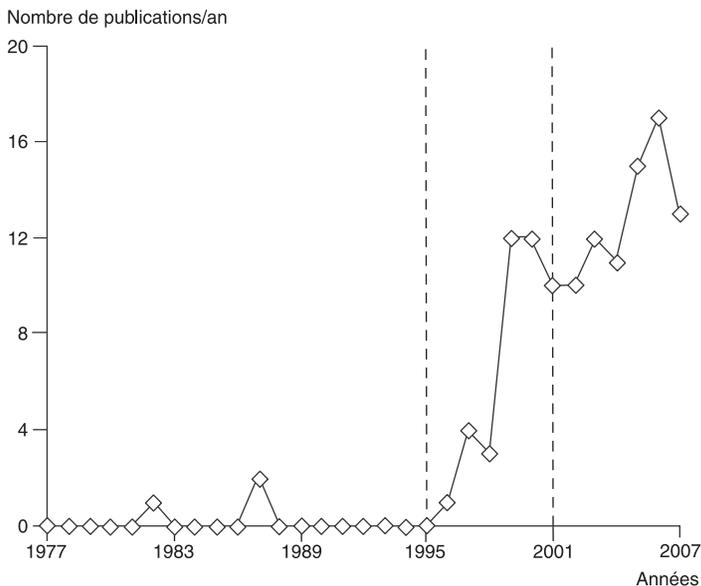


Figure 35.1. Évolution du nombre de publications consacrées à l'agroterrorisme ayant pour cible les végétaux (cultures et forêts) (d'après Suffert *et al.*, 2008, reproduit avec l'autorisation de l'éditeur).

Second niveau de lecture : instrumentalisation de l'émergence

Après les attentats contre le *World Trade Center* et l'épisode des enveloppes piégées à l'anthrax, de nombreux experts américains ont pris la menace agroterroriste très au sérieux (Wheelis *et al.*, 2002 ; Madden et Wheelis, 2003). Une partie de la communauté des phytopathologistes s'est impliquée dès 1999 (constitution d'un comité interne chargé du bioterrorisme et rédaction d'un livre blanc). Le concept réglementaire de *bioforensic* a récemment émergé : par analogie à la médecine légale, il fait référence à l'ensemble des techniques scientifiques d'investigation qui permettent d'identifier l'origine d'une souche pathogène afin d'établir, notamment, le caractère délibéré ou accidentel de son introduction (Fletcher *et al.*, 2006). Dans le même temps, un vaste réseau de laboratoires de diagnostic chargés de la veille phytosanitaire a été mis en place (Stack *et al.*, 2006). En pratique, les préoccupations de l'agroterrorisme et de la santé végétale et animale se sont avérées largement confondues, au point que l'on peut se demander dans quelle mesure la question anti-terroriste, omniprésente aux États-Unis, n'a pas également constitué une occasion de moderniser un système d'épidémiologie et de maîtrise de la sécurité alimentaire (Suffert *et al.*, 2008). Les États-Unis ont fait de la biosécurité agricole une contrainte extérieure forte : en pratique, en instrumentalisant le caractère émergent de la menace, ils ont imposé à leurs partenaires commerciaux des règles contraignantes ; ces règles ont contribué à améliorer leur propre dispositif de biovigilance, mais ont aussi indirectement permis de légitimer des mesures que les accords commerciaux internationaux aurait jusqu'alors qualifié d'« entraves à l'importation scientifiquement injustifiées ».

► Caractérisation de la menace et identification des usages émergents, un préalable à l'évaluation du risque

Un scénario classique : destruction de cultures et pénurie alimentaire

Une typologie des actes d'agroterrorisme a été récemment proposée (Latxague *et al.*, 2007) : guerre biologique (action militaire ou terrorisme d'État), bioterrorisme (action non étatique perpétrée par un individu ou une organisation) et biocrime (action criminelle générant localement un gain économique pour ses auteurs). Le premier type d'action, dont l'objectif est la destruction de cultures afin de créer une pénurie alimentaire pour affaiblir un État, est le scénario le plus classique. Pendant la Seconde Guerre mondiale, puis pendant la Guerre froide, plusieurs programmes de recherches militaires ont effectivement impliqué des maladies de cultures alimentaires (pomme de terre, blé et riz) (Madden et Wheelis, 2003 ; Suffert *et al.*, 2008) et du bétail (Wilson *et al.*, 2000). La signature de la Convention sur l'interdiction des armes biologiques et à toxines (CABT) en 1972, bien que ne prenant pas officiellement en compte les agents pathogènes portant atteinte aux animaux et aux récoltes,

a coïncidé avec la mise en sommeil des principaux programmes d'armement biologiques américains et soviétiques (Whitby, 2002). Depuis, la menace alimentaire s'est progressivement effacée au profit d'une menace internationale plus économique et sociale. Le caractère émergent de l'agroterrorisme réside désormais dans ces nouveaux usages.

De nouvelles menaces émergentes : autant d'improbables à caractériser

Les exemples de menace agroterroriste étant peu nombreux, le risque apparaît comme diffus et *a priori* non quantifiable. Il existe au sein de la société une certaine réticence à considérer les menaces mal comprises, à concevoir l'inconcevable, par exemple une pénurie de vivres due à une action terroriste. Pourtant, prendre en compte cette menace convie à aborder la protection des plantes sous un angle nouveau en cherchant à identifier des événements plausibles, bien qu'improbables.

Outre les programmes militaires (avérés, mais officiellement jamais appliqués), quelques États ont affirmé avoir été la cible d'attaques anti-cultures : plainte de Cuba à l'encontre des États-Unis au milieu des années 1990 au sujet de l'utilisation de divers parasites (allégations jamais confirmées) ; remise en cause du caractère accidentel de l'introduction en Europe au début des années 2000 de la chrysome du maïs (*Diabrotica virgifera*).

Sur un site internet, un groupuscule d'écoguerriers (écologistes extrémistes) suggère d'utiliser des agents phytopathogènes pour lutter contre « l'introduction d'essences étrangères envahissantes », en l'occurrence mélèzes et pins.

La lutte contre les cultures de plantes narcotiques illicites à l'aide de mycoherbicides a fait l'objet de programmes de recherches internationaux à la fin des années 1990. Ceux-ci visaient notamment à optimiser la production d'*inoculum* en conditions contrôlées et à accroître l'agressivité de souches de *Fusarium oxysporum* f. sp. *erythroxyli*, un champignon pathogène du cocaïer (Connick *et al.*, 1998), et de *Pleospora papaveracea*, un champignon pathogène du pavot (O'Neill *et al.*, 2000) ; les cibles présagées étaient respectivement des régions d'Amérique du Sud et d'Asie centrale contrôlées par des narcotraquants.

Si les maladies des plantes ne peuvent se transmettre ni aux humains ni aux animaux, certains champignons parasites des végétaux synthétisent des mycotoxines que l'on peut ensuite retrouver dans des produits semi-transformés, les rendant alors inconsommables. L'impact psychologique d'un usage qui consisterait à infecter des cultures alimentaires avec un de ces champignons est à prendre en compte ; en pareil cas, la menace ou le chantage par le perpéteur aurait certainement autant d'effets qu'une contamination effective (Huff *et al.*, 2004).

Le contexte agricole actuel en matière de cultures alimentaires (blé, maïs, riz) et de cultures d'exportation (cane à sucre, caféier, cacaoyer, hévéa) rend vraisemblable la perspective de conflits bilatéraux (différends commerciaux, tension sur les prix, pénurie organisée) : sauf exception, l'objectif du perpéteur ne serait plus de détruire des cultures pour affamer les populations civiles, mais d'affecter la production et la commercialisation de produits d'une importance économique stratégique

pour un ou plusieurs États. Dans le cadre de la réglementation phytosanitaire internationale déterminée par les accords de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) et de la Convention internationale pour la protection des végétaux (CIPV), de nombreux agents pathogènes sont « réglementés » (Schrader et Unger, 2003 ; chapitre 32). La présence d'organismes de quarantaine dans un lot en provenance d'un pays tiers peut suffire à légitimer des restrictions à l'importation ou un embargo temporaire. On peut imaginer que des États pourraient être tentés de détourner à leur profit une telle réglementation.

Si depuis le milieu du xx^e siècle les objectifs ont changé, les scénarios de guerre biologique sont toujours pertinents. Les cinq exemples précédents illustrent le fait que, pour caractériser l'improbable et évaluer des risques, il faut identifier le champ des possibles dans un contexte en permanence réactualisé.

► Conception d'une méthode d'évaluation des risques propre à l'émergence non conventionnelle

Les défauts de méthodes trop analytiques

Les premières méthodes d'évaluation des risques d'agroterrorisme se sont inspirées d'approches classiques de dynamique des populations (Madden et Van Den Bosch, 2002). Madden et Wheelis (2003) ont proposé une approche probabiliste empirique basée sur le calcul, pour un agent pathogène donné, d'un indice de risque global R (correspondant à la probabilité d'occurrence de dégâts) en utilisant l'équation : $R = A \times E \times S \times H \times (1 - C)$ où A est la probabilité que l'agent pathogène soit introduit, E la probabilité que la maladie s'installe, S la probabilité de son extension à partir du foyer initial, H la probabilité qu'elle provoque des dégâts importants, et C la probabilité de pouvoir la contrôler. Ces probabilités intermédiaires étant parfois très faibles, l'interprétation du résultat est difficile et la méthode s'avère finalement discutable et peu fonctionnelle.

Schaad *et al.* (2006) ont élaboré une méthode d'analyse de type AHP (*Analytic Hierarchy Process*) basée sur un ensemble de critères ordonnés selon une logique hiérarchique et renseignés de façon qualitative (élevé, moyen, faible) par un panel d'experts. Cette méthode conduit à un unique score de risque dont la portée est limitée ; l'absence de véritable profil de risque ne permet pas de rendre l'analyse évolutive. La diversité potentielle des scénarios (et de leurs conséquences), qui dépend des caractéristiques de l'agent pathogène, n'est pas prise en compte : les risques sont difficilement comparables selon qu'ils concernent un parasite endémique non réglementé ou un parasite de quarantaine.

Dans les deux méthodes, les évaluateurs ont tendance à se focaliser sur les parasites pouvant faire l'objet de mesures d'éradication et sur les attaques ayant un impact direct sur le rendement d'une culture. Elles prennent en outre peu en compte les spécificités de l'agroterrorisme (effets psychologiques et économiques) (Huff *et al.*, 2004 ; Waage et Mumford, 2007), ainsi que la dimension hybride de la menace, à la fois humaine dans ses intentions et sa réalisation, et biologique du point de vue des

moyens. L'usage est considéré comme unique, alors qu'il est en réalité multiple : il mériterait d'être au préalable mieux qualifié.

Une méthodologie mixte basée sur une approche prospective permettant de mieux caractériser l'émergence

Démarche

L'absence de cas avérés d'agroterrorisme doit conduire à privilégier dans un premier temps la caractérisation des risques et, dans un second temps, leur évaluation analytique (Latxague *et al.*, 2007). L'identification de la menace par une analyse de scénarios constitue une démarche heuristique permettant de concevoir un cadre d'évaluation ; il s'agit du principal avantage de l'approche prospective (Major *et al.*, 2001). Dans le cas de l'agroterrorisme, la stratégie a consisté à se mettre dans la peau des auteurs de tels actes, à imaginer l'ensemble des objectifs possibles et à sélectionner pour chacun d'eux un agent phytopathogène particulièrement adapté ; cette démarche a été formalisée en une méthode d'évaluation des risques opérationnelle, reproductible et adaptable. Trois étapes interdépendantes ont été distinguées (fig. 35.2) :

- constitution d'une liste d'agents pathogènes potentiellement dangereux pour les cultures et les forêts européennes ;
- rédaction détaillée et analyse de différents scénarios d'actes d'agroterrorisme ;
- conception et application d'un schéma d'évaluation des risques multicritère adapté.

Liste d'agents pathogènes, objets non émergents

Une liste de 50 agents pathogènes candidats (champignons, bactéries, virus) a été élaborée à partir d'une dizaine de listes existantes rédigées par différents groupes de travail internationaux (Latxague *et al.*, 2007), complétées par un état des lieux (agents pathogènes déjà impliqués dans des programmes d'agroterrorisme), par la détermination des cultures et essences forestières européennes majeures ou vulnérables, et par des avis d'experts. Cette liste est constituée d'agents pathogènes exogènes ou réglementés, mais également d'agents pathogènes endémiques et générateurs de profils de risque particuliers en lien avec leurs caractéristiques biologiques (production de mycotoxines ou possibilité de s'hybrider avec des souches exogènes plus virulentes). Ces agents pathogènes n'ont pas été sélectionnés pour leur caractère émergent : le statut d'une liste isolée peut effectivement être mal interprété si elle n'est pas associée aux usages potentiels qui pourraient être faits de chaque agent.

Définition

et analyse de scénarios, réelles sources d'émergences

En plus des trois principaux types d'action (guerre biologique, bioterrorisme et biocrime), une typologie des conséquences a été proposée : impact sur la production, sur les échanges commerciaux de produits agricoles, sur la santé

humaine ou animale, sur l'environnement et sur les consommateurs (Latxague *et al.*, 2007). Cette double classification (selon les objectifs de l'auteur des actes et leurs conséquences potentielles) a été utilisée pour concevoir neuf scénarios indépendants (tabl. 35.1). Chacun a été associé à l'agent pathogène de la liste le plus adapté aux actions envisagées. En pratique, ces scénarios ont consisté en des textes prospectifs de 4 à 6 pages organisés en trois sections (synopsis, justification et faisabilité). L'objectif de la section synopsis est de décrire le plus précisément possible les motivations des perpétrateurs, leur façon d'opérer et la manière dont se déroule l'action. La section justification correspond à une analyse de la pertinence du scénario permettant d'accorder du crédit au synopsis. La section faisabilité contient l'ensemble des éléments permettant d'évaluer la probabilité de réussite des agroterroristes au regard des contraintes biotechniques de l'action envisagée. Chaque section a été rédigée en utilisant des références bibliographiques relatives à la biologie de l'agent pathogène, au contexte géopolitique et aux spécificités de l'agroterrorisme (Foxwell, 2001 ; Wheelis *et al.*, 2002 ; Madden et Wheelis, 2003).

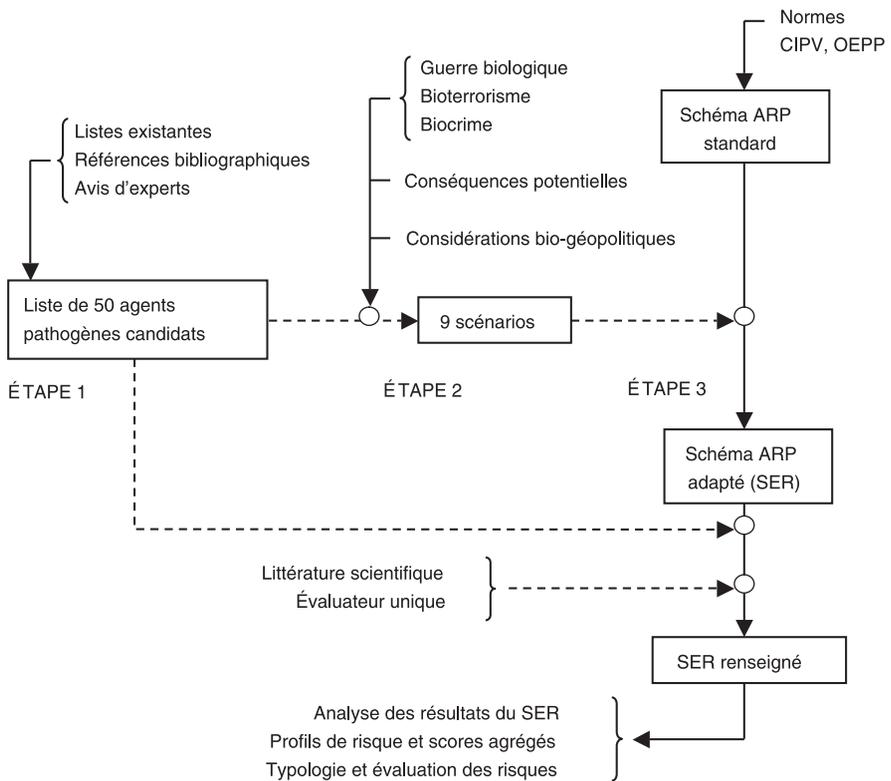


Figure 35.2. Représentation schématisée de la méthodologie utilisée pour caractériser et évaluer les risques d'agroterrorisme en Europe (d'après Suffert *et al.*, 2008, reproduit avec l'autorisation de l'éditeur).

Tableau 35.1. Typologie des scénarios d'actes d'agroterrorisme (d'après Suffert *et al.*, 2008, reproduit avec l'autorisation de l'éditeur).

Intitulé du scénario	Agent phytopathogène	Culture cible
<i>Guerre biologique</i>		
Introduction par un État (ou détection feinte) d'un parasite de quarantaine dans des produits agricoles à destination (ou en provenance) d'un État tiers afin d'en affecter le commerce (restrictions à l'importation) en se prévalant de la législation phytosanitaire internationale.	<i>Tilletia indica</i>	Blé
Attaque par un État de cultures vivrières d'un État tiers afin d'en diminuer les rendements et provoquer une pénurie alimentaire pour l'affaiblir (par exemple en prévision d'une intervention militaire).	<i>Phytophthora infestans</i>	Pomme de terre
Utilisation par un État d'un agent de lutte biologique afin d'éradiquer une culture considérée comme illicite (par exemple, des plantes narcotiques) dans un État tiers.	<i>Pleospora papaveracea</i>	Pavot à opium
<i>Bioterrorisme</i>		
Utilisation revendiquée (ou chantage) par un groupe terroriste d'un agent pathogène ayant un impact sur la santé humaine ou animale (produisant par exemple des mycotoxines sur des plantes destinées à l'alimentation).	<i>Fusarium graminearum</i>	Blé
Attaque par des écoguerriers contre des essences forestières (constituant par exemple un peuplement jugé comme étant trop artificiel) dans le cadre d'une lutte écologique extrémiste.	<i>Mycosphaerella populorum</i>	Peuplier
Attaque terroriste médiatisée visant une espèce végétale symbolique (par exemple, un arbre remarquable ou une culture à forte image sociétale) appartenant au patrimoine d'une nation.	<i>Ceratocystis fagacearum</i>	Chêne
<i>Biocrime</i>		
Utilisation d'un agent phytopathogène par un groupe d'agriculteurs extrémistes pour affecter le potentiel de production d'un bassin de production concurrent.	<i>Xylella fastidiosa</i>	Vigne
Acte de sabotage ou de malveillance (par exemple, dissémination d'une souche exogène particulièrement virulente) perpétré par un individu travaillant dans le secteur de la protection des cultures afin de se venger d'un collègue ou de son employeur.	<i>Puccinia triticina</i>	Blé
Introduction volontaire d'un agent phytopathogène (ou absence délibérée de mesures prophylactiques) par une société appartenant au secteur de l'agrofourriture pour rendre dépendants des agriculteurs vis-à-vis d'un de ses produits (cultivar résistant ou produit phytosanitaire).	<i>Phakopsora pachyrhizi</i>	Soja

Évaluation analytique des risques

Un schéma d'évaluation des risques (SER) adapté à la problématique agroterroriste a été élaboré à partir du schéma classique d'analyse du risque phytosanitaire (ARP) (chapitre 32). Les modifications apportées à ce schéma concernent principalement

la nature des questions (dont la portée a été élargie) et la combinaison des réponses apportées, rassemblées autour de cinq sections auxquelles un score de risque intermédiaire a été attribué, variant de 0 (composante de risque nulle) à 10 (composante de risque élevée) : importance de la culture cible (r_1), facilité d'utilisation de l'agent pathogène (r_2), potentiel épidémique de l'agent pathogène (r_3), difficultés à réagir et à mettre en place des mesures de lutte efficaces (r_4), et conséquences potentielles (r_5) (Latxague *et al.*, 2007). Les réponses aux questions ont été apportées par un seul et même évaluateur en se basant sur les 10 publications scientifiques les plus pertinentes. Il résulte de cette démarche que les résultats des évaluations peuvent être comparés sans biais et dépendent peu du poids respectif des pathosystèmes dans la communauté scientifique.

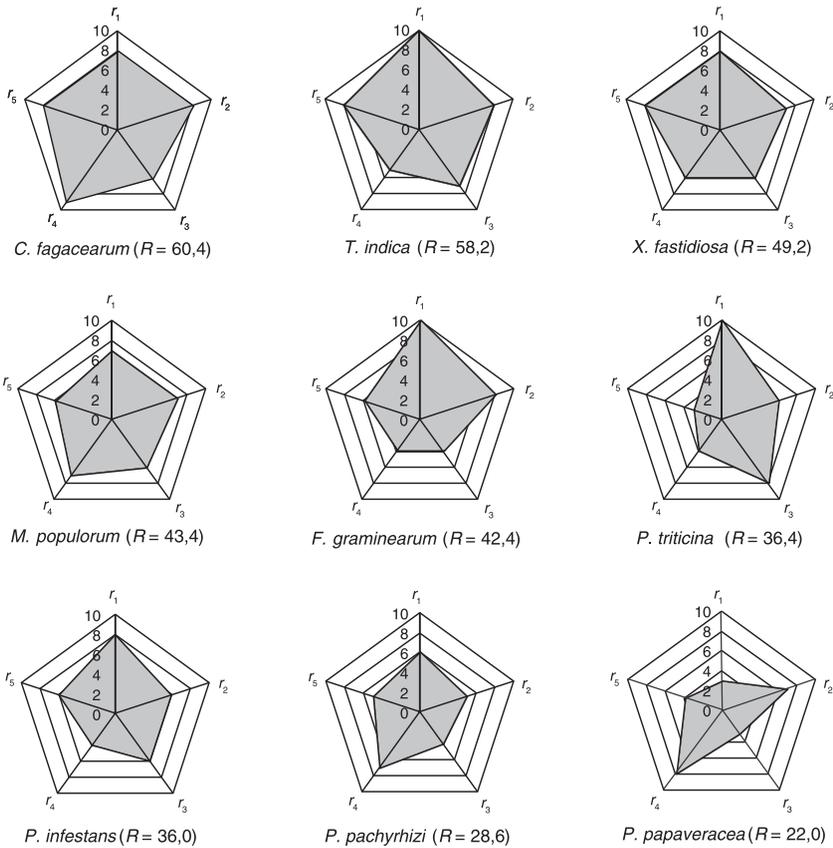
Le bilan de cette évaluation de risque multicritère est à la fois qualitatif (profil de risque) et quantitatif (note de risque agrégé). Le profil de risque consiste en une représentation graphique de chacune de ses cinq composantes. La note de risque agrégé R (variant de 0 à 100) est égale au rapport entre la surface du pentagone obtenu et la surface correspondant à un risque maximal (scores de l'ensemble des sections égaux à 10) (Suffert *et al.*, 2009).

Résultats

La méthode a été appliquée à neuf agents phytopathogènes dont les profils de risques sont présentés sur la figure 35.3.

L'examen de l'ensemble des scénarios confirme que la diversité des usages est importante, du fait du grand nombre de cultures cibles et d'agents pathogènes associés, mais aussi du fait de leurs différents statuts (réglementé ou non, exogène ou non) en lien avec la multiplicité des objectifs et des conséquences attendues ; en ce qui concerne les événements les plus dommageables, le choix de l'agent pathogène est un élément crucial qui dépend de ces mêmes objectifs.

Contrairement à l'idée qui voudrait que le bioterrorisme soit « l'arme du pauvre », les actions agroterroristes ne doivent pas être considérées comme faciles à mettre en œuvre malgré l'accessibilité des cibles agricoles (Roger *et al.*, 1999 ; Wheelis *et al.*, 2002). Un discours simpliste assure que, compte tenu du contenu relativement faible en technologie du bioterrorisme visant les cultures, une maladie pourrait être facilement introduite dans des parcelles ; seul un faible volume de particules infectieuses serait nécessaire pour causer des dommages, tandis qu'il serait peu probable que les services d'inspection soient en mesure de le déceler (Madden et Wheelis, 2003). Or, pour reprendre l'exemple de l'utilisation de mycoherbicides contre des plantes narcotiques, même si des scientifiques se disent inquiets qu'une telle intervention n'établisse un précédent dangereux, les plus sceptiques doutent que les diverses souches de champignons sélectionnées soient efficaces, une fois libérées dans un écosystème complexe. Les expérimentateurs et phytopathologistes de terrain savent combien il est difficile de réussir une inoculation en plein champ, bien qu'étant spécialiste d'une maladie. Les probabilités qu'un agroterroriste réussisse du premier coup une contamination et que celle-ci dégénère en épidémie sont assez faibles. En revanche, qu'un agent pathogène soit détecté (lors d'un contrôle aléatoire ou consécutif à la revendication de son introduction) après avoir simplement été déposé quelque part, est nettement plus plausible ; les conséquences n'en seraient pas moins importantes.



- r_1 = importance de la culture cible
- r_2 = facilité d'utilisation de l'agent pathogène
- r_3 = potentiel épidémiologique
- r_4 = difficultés de réaction
- r_5 = conséquences

$$R = \frac{1}{5} \left(\sum r_i \times r_{i+1} \right) + (r_5 \times r_1)$$

Figure 35.3. Comparaison de neuf profils de risque (d'après Suffert F. *et al.*, 2009, reproduit avec l'autorisation de Springer Science et Business Media).

► Perspectives

Intérêt d'un couplage entre prospective et évaluation analytique

La réflexion sur la biosécurité agricole et l'agroterrorisme, exemple de menace émergente non conventionnelle, constitue une opportunité de repenser l'analyse de risque en épidémiologie végétale et animale. Les cadres expérimentaux classiques et

théoriques peuvent perdre leur intérêt dans le cas d'événements rares (chapitre 12) et de processus cachés (accessibles seulement après qu'une épidémie s'est développée, c'est-à-dire souvent trop tard ; chapitre 14). Comme illustré précédemment, l'agroterrorisme soulève la problématique de l'émergence des usages pour laquelle une approche purement analytique, trop réductrice, doit être exclue.

La prospective permet d'analyser les futurs possibles en présentant leurs contenus, leurs enjeux possibles, ainsi que les conditions pour y parvenir. Elle procède par l'investigation systématique d'options et d'hypothèses d'évolution, fondée sur les connaissances scientifiques disponibles et basée sur une méthodologie explicite (Major *et al.*, 2001). La méthode des scénarios, précédée ou non d'une enquête auprès d'experts, est un préalable indispensable à l'analyse des risques d'émergences non conventionnelles. Les scénarios ont l'avantage de ne pas décrire un unique avenir, mais permettent de suivre plusieurs lignes directrices. En outre, cette méthode comprend l'analyse des événements dits « perturbateurs », qui sont des événements dont la probabilité est souvent estimée faible, mais dont les effets seraient importants s'ils venaient à se réaliser (Kunreuther, 2002).

Peu d'épidémiologistes sont familiers des approches mixtes prospectives/analytiques. Elles permettent pourtant d'aborder des problématiques complexes (caractériser ce qui n'est jamais arrivé, ce qui est extrêmement improbable, ce qui est non expérimentable). Le paradoxe est que de nombreux scientifiques sont confrontés depuis plusieurs années à des évaluations de risques pour lesquelles l'instrumentalisation de la menace prend parfois le dessus sur le fait scientifique, signes que dans le cas d'émergences non conventionnelles les méthodologies d'analyse de risque méritent d'être revisitées.

L'expertise scientifique face au risque

Ces réflexions font écho à la montée des préoccupations d'évaluation des risques qui questionnent la façon dont les scientifiques, au sein même de leurs conditions de « travailleurs de la preuve », appréhendent les liens entre science et société (chapitre 39). Un nouvel ordre biogéopolitique se cristallise autour de l'analyse de vulnérabilité et la gestion des risques (Barbier *et al.*, 2008) : les conditions de constitution de la preuve de l'existence d'une menace ne se réduisent pas à celles du laboratoire de recherches ou à celles de l'expertise d'administration. Cette preuve fait désormais l'objet d'une économie et d'une politisation ; les chercheurs sont invités à réfléchir à sa nature et à son contenu, mais aussi aux conditions dans lesquelles elle vient à exister, qu'elle concerne la biosécurité agricole ou toute autre problématique scientifique.

La politique sanitaire du Royaume-Uni face aux menaces des maladies animales émergentes

Ruth LYSONS, Jane GIBBENS, Liz KELLY, Giles PAIBA

► Motivations et objectifs

Les nouvelles maladies et infections animales émergent périodiquement depuis longtemps (chapitre 3), et ce processus continuera pour plusieurs raisons. En particulier, la croissance rapide des déplacements de personnes et d'animaux, les changements de systèmes d'exploitation des animaux de production, le défi de la modification climatique globale et la capacité remarquable d'adaptation des micro-organismes face aux changements environnementaux, rendent inévitable dans l'avenir la menace de nouvelles maladies animales. Le Royaume-Uni a fait preuve de ses compétences en surveillance vétérinaire (Morris, 2000) ; toutefois, il a été récemment aux prises avec plusieurs problèmes de santé animale coûteux et dommageables, en particulier l'émergence de l'encéphalopathie spongiforme bovine en 1986, la réémergence de la fièvre aphteuse en 2001, et les infections liées à *Escherichia coli* O157:H7, qui est inapparent chez les animaux de production, mais peut s'avérer hautement virulent chez l'être humain.

Le gouvernement a donc suivi le conseil des enquêtes indépendantes menées suite à ces événements et a développé une stratégie de surveillance vétérinaire (VSS) (Anonyme, 2003a). Cette stratégie a pour but l'amélioration de la rapidité et de la précision de l'identification et l'évaluation des menaces liées aux maladies animales, dans l'optique de réduire leurs conséquences et leurs coûts grâce à des interventions rapides et bien adaptées. Ainsi, la VSS conduit un programme — sur une période

de dix ans (2003-2013) — concernant la mise en œuvre de nouvelles pratiques de travail.

Les infections et les maladies animales sont importantes pour un grand nombre de personnes et d'organisations, notamment le grand public, les industries agro-alimentaires, les élevages d'animaux de production, les vétérinaires et les institutions académiques. Il est donc fondamental que la surveillance vétérinaire soit développée de manière transparente et en association avec les parties concernées, en les encourageant à donner leurs idées et à accepter leurs rôles et responsabilités (chapitre 6). Le développement de solutions pour la communication et la répartition d'informations est donc un élément indispensable de la stratégie à mener.

► Méthodologie et résultats

La méthode primaire pour déceler les nouvelles maladies et les émergences est la « surveillance volante » (« *scanning surveillance* »), faite par le réseau national de laboratoires régionaux. Ces laboratoires font un « *monitoring* » des espèces animales d'intérêt (surtout les espèces de production, mais aussi la faune sauvage et les animaux domestiques), afin de contrôler la présence et la distribution des maladies enzootiques d'une façon qui permette de déceler des syndromes atypiques ou nouveaux (chapitre 6). Les laboratoires reçoivent, de la part de praticiens vétérinaires du secteur privé, des cadavres d'animaux et des tissus. Chaque soumission est accompagnée d'un formulaire précisant l'historique clinique, les conditions et le type de production de l'élevage d'origine, ainsi que les effectifs détenus pour chaque espèce. Ces éléments donnent des indications sur la nature de la maladie, les éventuels facteurs de risque et la population d'animaux à risque. Les événements pathologiques n'aboutissant pas à un diagnostic ou paraissant inhabituels sont investigués sur place. Tout diagnostic est enregistré *via* des codes prédéfinis et, dans le cas où un diagnostic microbiologique s'avère impossible, un syndrome (par exemple, mammaire, chapitre 13, ou respiratoire, chapitre 8) est, si possible, codé. Ces données diagnostiques sont systématiquement analysées pour des développements inattendus, notamment *via* la proportion des cas sans diagnostic pour chacun des syndromes, en comparant les données équivalentes des années précédentes. Un résultat considéré comme inattendu à partir de cette analyse est ensuite investigué pour vérifier la possibilité qu'il s'agisse de l'émergence d'une nouvelle maladie.

Les observations cliniques sur une ferme — ou à l'abattoir — peuvent également conduire à la suspicion d'une nouvelle maladie. Une étude pilote (Gibbens *et al.*, 2006) est en cours dans une région du nord de l'Angleterre, à partir de la collecte de données de trente élevages bovins sélectionnés aléatoirement, selon la taille de l'exploitation et la proportion d'élevages par taille. Les observations des éleveurs et de leurs vétérinaires sont en cours d'enregistrement, en utilisant un système de définitions standardisées des cas cliniques pour assurer la comparabilité de données issues de différentes exploitations. Par ailleurs, l'évaluation régulière des nouvelles menaces de santé animale est établie par des groupes d'experts. Ces groupes, rassemblés par l'Agence des laboratoires vétérinaires (VLA), font l'analyse des menaces potentielles dans le contexte de l'espèce concernée (par exemple, les porcs

ou les petits ruminants), trois autres groupes étudiant les émergences vis-à-vis de leurs conséquences éventuelles en santé humaine (le Groupe de risque et infection animale et humaine – HAIRS, le Groupe britannique des zoonoses, et le Panel national d'experts du « *Chief Medical Officer* » pour les nouvelles maladies et les émergences). Un nouveau système de gestion des informations de surveillance, appelé RADAR (*Rapid Analysis of Animal-Related Risks*), est en cours de développement (Smith *et al.*, 2006). Ce système a pour but de récolter — et d'analyser automatiquement — les données provenant de divers systèmes informatiques en santé animale, à des fins de comparaison entre les données sur les maladies et les facteurs de risque, avec celles concernant les effectifs et la distribution des populations animales.

L'information sur le profil des maladies enzootiques, ainsi que les menaces éventuelles d'émergences ou de maladies en provenance de l'étranger (chapitre 34), sont communiquées au public en utilisant des « *stakeholder meetings* » (réunions des parties intéressées), des communiqués de presse et des informations diffusées sur internet. Les bulletins RADAR, et d'autres informations de surveillance, sont communiqués sur le site internet du DEFRA¹. De plus, la VLA et son équivalent écossais publient des bulletins réguliers de surveillance pour les animaux de production et la faune sauvage, l'*Animal Health Trust* et ses collaborateurs produisant un bulletin équin équivalent. Au cours des récents mois d'intense activité liée aux épidémies de fièvre aphteuse, de fièvre catarrhale ovine (chapitre 24) et d'influenza aviaire (chapitre 19), RADAR a produit un ensemble de cartes retraçant les épidémies, montrant la localisation des premiers cas, définissant les zones à accès restreint et indiquant les effectifs — et les localisations — des animaux à risque. Ainsi, 3 880 cartes (fig. 36.1 et 36.2), graphiques et tableaux ont été réalisés à destination des services du Premier ministre, du DEFRA et d'autres services officiels, de la presse et des médias, du *Chief Veterinary Officer* et des associations animales. Par ailleurs, ces informations ont été utilisées dans des rapports et des mises au point d'actualité, à destination de la Commission européenne, des réunions des *Cabinet Office Briefing Rooms* (dispositifs de coordination mis en place au Royaume-Uni en cas de catastrophe), de la *Disease Emergency Birdtable* et des services de la police urbaine, en vue de la planification des vaccinations d'urgence.

► Discussion

Les nouvelles maladies et les émergences présentent certaines caractéristiques qui posent un vrai défi pour déterminer la meilleure stratégie de détection, d'évaluation et de communication. Au moment du premier soupçon, les maladies animales émergentes sont inattendues et mal définies. Il existe donc une incertitude quant à savoir s'il s'agit réellement d'une « nouvelle » pathologie et, le cas échéant, si l'épidémiologie de cette maladie est complètement inconnue. Il y a également une incertitude sur les risques probables que la nouvelle maladie pose, ainsi que sur son impact potentiel sur le bien-être et la santé des animaux, sur les échanges commerciaux,

1. <http://www.defra.gov.uk/animalh/diseases/vetsurveillance/index.htm>, consulté le 27/08/2010.

ainsi que sur la société au sens large. En particulier, les implications pour la santé humaine sont en général inconnues, ce qui peut conduire au développement d'une inquiétude au niveau du public (Lysons *et al.*, 2006).

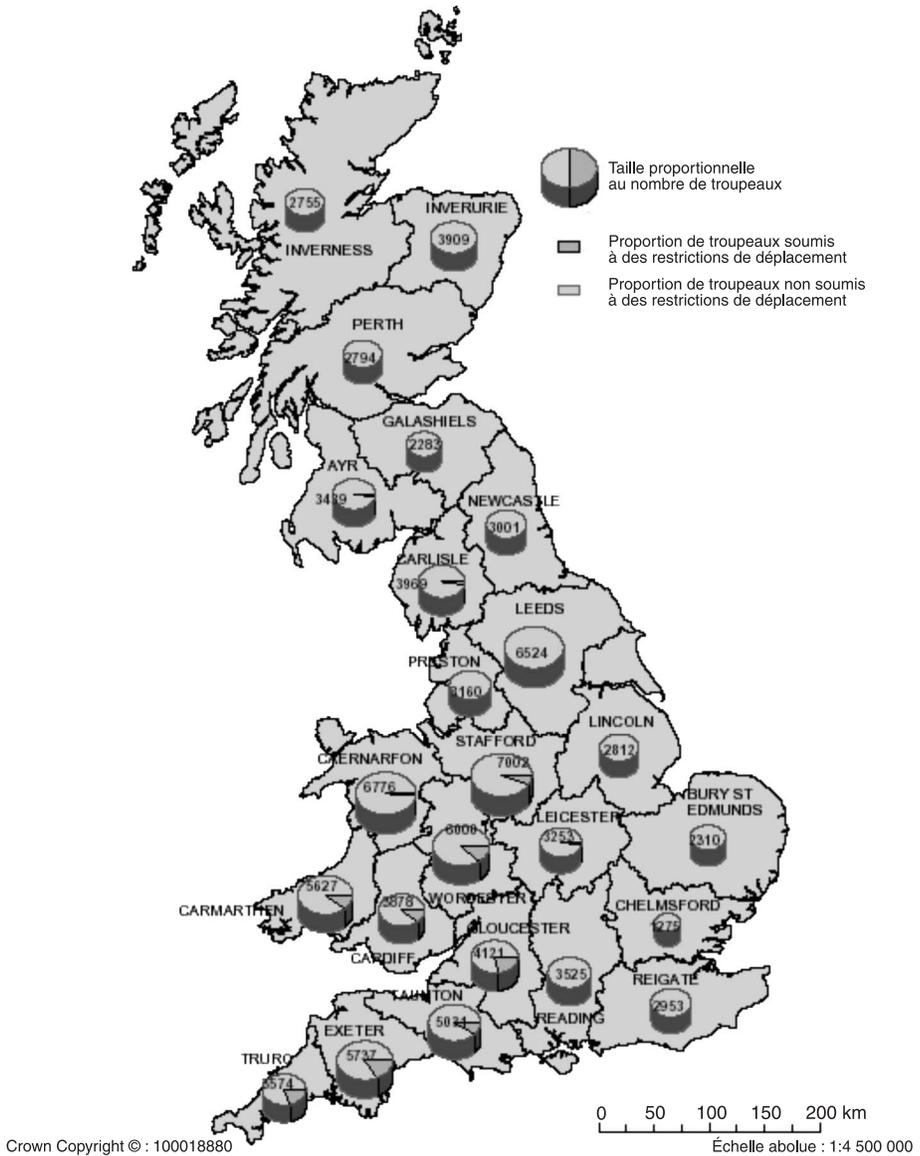
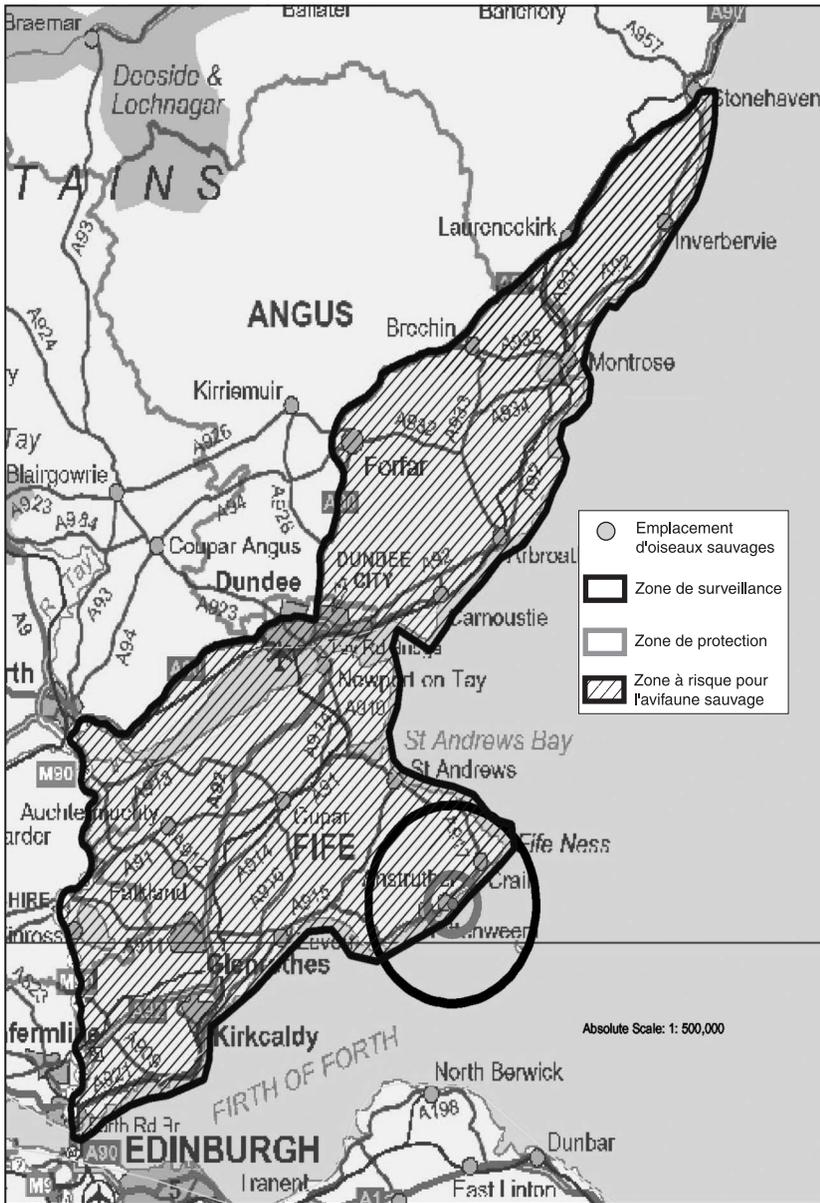


Figure 36.1. Exemple de carte produite par le système RADAR, en référence aux mesures de restriction de déplacements de cheptels vis-à-vis du contrôle de la tuberculose bovine (2004).



Crown Copyright © 100018880

Figure 36.2. Exemple de carte produite par le système RADAR, en référence aux mesures de contrôle de la grippe aviaire (2006).

L'expérience de l'ESB au Royaume-Uni (chapitre 39) a conduit à une décision de renforcement de notre capacité de détection rapide et efficace des maladies émergentes. La solution que nous avons choisie est centrée, pour le moment, sur l'analyse des soumissions aux laboratoires vétérinaires n'ayant pas abouti à un diagnostic. Bien que l'existence d'une proportion de soumissions restant sans diagnostic soit un

phénomène normal et attendu, il est possible que, de temps en temps, quelques-unes de ces soumissions témoignent d'une nouvelle maladie ou d'une nouvelle condition épidémiologique. L'analyse et la communication de cette information doivent tenir compte de ces différentes possibilités. Nous croyons qu'une analyse basée sur des définitions de cas standardisées, qui prend en compte le nombre d'analyses effectuées sur une soumission donnée et compare, par ailleurs, les non-diagnostics avec des données rétrospectives pour des périodes équivalentes des années précédentes, est une solution financièrement abordable pour l'identification de syndromes suspects méritant d'être investigués en tant qu'éventuelles maladies nouvellement émergentes.

Bien que les diagnostics de laboratoire bénéficient d'une grande spécificité, nous reconnaissons également qu'il existe un grand nombre de cas qui n'arrivent jamais au laboratoire. Si les observations cliniques pouvaient être systématiquement superposées aux constats du laboratoire, la sensibilité de détection des maladies animales émergentes serait augmentée. Nous sommes donc, *via* l'étude en cours concernant les élevages sentinelles (Gibbens *et al.*, 2006), en train d'affiner le développement des définitions cliniques des cas.

►► Perspectives

Il apparaît inévitable que les nouvelles maladies et infections animales continuent à émerger périodiquement. Le Royaume-Uni, *via* sa VSS, a commencé un programme majeur de travail destiné à renforcer sa capacité de reconnaissance et de gestion des émergences potentielles. Les nouvelles maladies posent des défis scientifiques particuliers, dans la mesure où elles sont inattendues et mal définies au moment de leur détection. La solution britannique de détection est centrée sur l'analyse des soumissions aux laboratoires qui aboutissent à une absence de diagnostic. Cette analyse est en cours d'amélioration *via* RADAR, mais elle repose pour l'instant sur une évaluation de risque et sur son examen par des groupes multidisciplinaires d'experts.

La communication sur d'éventuelles nouvelles conditions épidémiologiques est un défi particulier, car les connaissances sont incomplètes et évoluent lentement. Il est donc indispensable de préciser qui est responsable au niveau de la communication et, par ailleurs, comment celle-ci est effectuée. En particulier, il est important d'expliquer pourquoi et comment le problème est géré, de prévoir des mises à jour régulières, et de vérifier que les textes diffusés sont facilement compréhensibles par des personnes sans connaissances préalables de la maladie émergente.

Anticipation, détection et investigation des phénomènes infectieux émergents chez l'homme

Dounia BITAR, Didier CHE, Isabelle CAPEK,
Jean-Claude DESENCLOS

► Motivations et objectifs

L'amélioration des conditions de vie et les progrès médicaux qui ont marqué le début du xx^e siècle ont abouti à un net déclin des maladies infectieuses. Vers les années 1970, ce déclin conduisit de nombreux pays à réorienter leurs priorités de santé publique vers d'autres pathologies, comme les maladies cardiovasculaires ou les cancers. Les décennies suivantes contredirent toutefois cet optimisme : apparition de micro-organismes auparavant inconnus (VIH, prion, coronavirus du SRAS : chapitre 4), extension de pathologies infectieuses au-delà de zones auparavant délimitées (virus du West Nile : chapitre 23, ou du chikungunya), émergence de nouvelles souches pathogènes pour l'homme (grippe aviaire), ré-augmentation de l'incidence de certaines maladies ou maîtrise insuffisante de leur diffusion (tuberculose), ou encore augmentation des infections survenant dans le milieu de soins et des souches résistantes aux anti-infectieux.

L'impact de ces maladies infectieuses émergentes ou réémergentes dépasse le domaine de la santé publique, provoquant des conséquences économiques parfois désastreuses et apportant des changements profonds dans la perception, la compréhension et la gestion des risques individuels et collectifs. Ces infections ont eu d'autres conséquences parfois moins prévisibles, comme la modification profonde de l'interaction patient-soignant à l'ère du Sida ou, à l'inverse, le retour à des mesures de

contrôle contraignantes, comme l'isolement ou la quarantaine lors de l'épidémie de SRAS. Une réflexion éthique et des outils juridiques ont été développés pour aider les acteurs de santé publique à mettre en place des mesures de contrôle efficaces, tout en restant acceptables pour l'individu et la société. Avec ces expériences récentes et face à la menace persistante de pandémie grippale, la plupart des pays admettent l'impératif d'une préparation à la survenue d'un phénomène infectieux émergent au sein de leur territoire. À travers divers exemples d'infections émergentes survenues en France ou dans d'autres pays, nous développerons, sous l'angle des missions de surveillance de l'InVS (Institut de veille sanitaire), la démarche épidémiologique dans l'anticipation, la détection et l'investigation des phénomènes infectieux émergents. Chacune de ces étapes est abordée de manière multidisciplinaire dans une finalité d'aide à la décision (fig. 37.1).

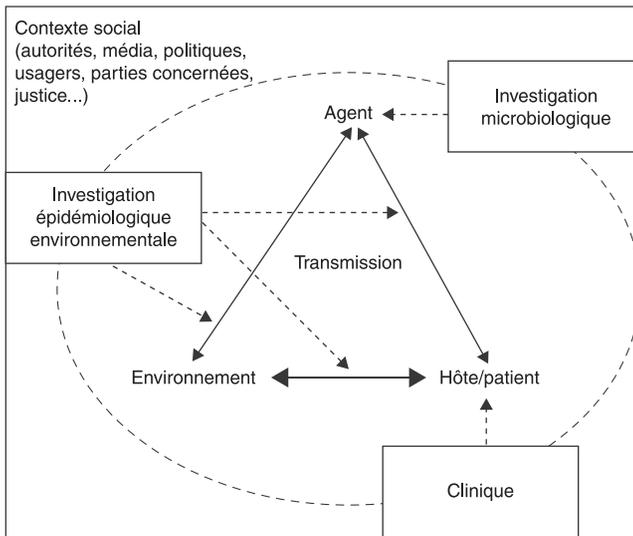


Figure 37.1. Interaction entre l'agent, l'hôte et l'environnement et approches méthodologiques complémentaires utilisées lors de l'analyse d'une épidémie ou d'un phénomène émergent de nature infectieuse (source : InVS, Rapport annuel 2006).

► Méthodologie et résultats

Définition des phénomènes infectieux émergents

Lorsqu'en 1992, les États-Unis identifièrent le besoin d'élaborer un plan de prévention et de lutte contre les maladies infectieuses émergentes, ces dernières furent définies comme « des maladies de nature infectieuse dont l'incidence chez les humains a augmenté au cours des vingt dernières années, ou menace d'augmenter dans un futur proche » (Lederberg *et al.*, 1992). Pour l'OMS, en 1997, il s'agit de « maladies

causées par des infections nouvelles et auparavant inconnues, représentant un problème de santé publique au niveau local ou international », les maladies réémergentes étant « causées par la résurgence ou l'augmentation d'infections connues, mais qui n'étaient plus considérées comme un problème de santé publique en raison de leur faible importance » (OMS, 1994). Le Royaume-Uni considère depuis 2005 une maladie infectieuse émergente comme « une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement identifiée, ou comme une pathologie infectieuse connue dont l'incidence a augmenté dans un endroit donné ou dans un groupe de population donné » (NEPNEI, 2006).

En France, un groupe multidisciplinaire de chercheurs et d'experts réunis au sein de la cellule de coordination sur les maladies infectieuses émergentes (créée en 2006 par le ministère chargé de la Recherche, suite à l'épidémie de chikungunya à la Réunion) propose la définition suivante (Pépin *et al.*, 2007) : « Un phénomène infectieux (ou présumé comme tel) inattendu en référence à ses propriétés intrinsèques ou aux connaissances de sa biologie touchant l'homme, l'animal ou les deux. Il peut s'agir d'une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée, d'une entité pathologique infectieuse connue dont l'incidence augmente dans un espace ou dans un groupe de population donné ou d'une modification qualitative et/ou quantitative des caractéristiques de l'agent, de la maladie ou de la population touchée et de son environnement. Dans une optique d'anticipation, il peut s'agir d'une maladie identifiée dont les conditions d'expansion deviennent favorables. Habituellement, une incertitude réelle ou perçue quant au potentiel évolutif, la maîtrise du phénomène et l'impact en santé publique humaine et/ou animale est présente ».

Cette définition, qui intègre une dimension qualitative en faisant appel à l'analyse du contexte et des perceptions sociales du risque, implique *de facto* une approche multidisciplinaire.

Les déterminants des phénomènes infectieux émergents

Les déterminants de la survenue des phénomènes infectieux émergents sont complexes, intriqués et résultent d'un déséquilibre entre l'agent, son réservoir naturel, son environnement et l'hôte humain (Desenclos et De Valk, 2005). L'émergence peut être le fait de l'apparition d'agents pathogènes et de pathologies auparavant inconnus ou non identifiés, comme le VIH ou le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le SRAS, les infections à virus Nipah ou Hendra, etc.

Modifications de l'hôte

Les modifications de l'hôte représentent un déterminant majeur : outre les facteurs intrinsèques liés à la santé de l'individu (âge, immunité, maladies intercurrentes, traitements immunosuppresseurs) ou aux modifications de son comportement, un grand nombre de modifications environnementales qui jouent un rôle dans la survenue des infections émergentes sont causées par l'homme : industrialisation, extension de l'habitat au-delà de zones géographiques habituelles, déforestation, etc.

Modifications écologiques

Les modifications écologiques des habitats respectifs et la densité accrue des contacts entre l'homme et l'animal augmentent le risque d'émergence des zoonoses : infections à hantavirus aux États-Unis, par exemple. Les processus de production alimentaire associés à des modifications de comportements alimentaires peuvent également favoriser l'émergence de souches pathogènes pour l'homme, comme l'ont décrit Armstrong *et al.* (1996) dans une analyse détaillée de l'émergence d'*Escherichia coli* O157:H7, depuis la première alerte identifiée en 1982. Dans l'épidémie de chikungunya à la Réunion, l'environnement tropical et urbain, favorisant la pullulation du vecteur *Aedes albopictus* et augmentant les probabilités de contact homme-vecteur, a joué un rôle clé à partir du moment où le virus a été introduit sur l'île depuis les Comores. L'épidémie, qui a mis à rude épreuve la population, le système de soins et la société réunionnaise tout entière, a également révélé l'absence de connaissances approfondies sur cette arbovirose, son écologie et la lutte anti-vectorielle s'y rattachant.

Facteurs climatiques

Parmi les facteurs climatiques contribuant à l'émergence des maladies infectieuses, le réchauffement climatique (chapitre 18) est le plus souvent cité, mais d'autres mécanismes peuvent également être retenus. L'élargissement des écosystèmes favorables au développement d'insectes vecteurs peut provoquer l'extension de la dengue, du paludisme ou, plus proche de la métropole, de la leishmaniose cutanée. L'extension de la zone de circulation d'oiseaux migrateurs porteurs du virus du West Nile (chapitre 23), combinée avec la prolifération des insectes vecteurs, fait craindre une extension du foyer camarguais et méditerranéen vers le nord. Le réchauffement climatique fait craindre la recrudescence des toxi-infections alimentaires par mauvaise conservation des aliments, le développement des légionelloses liées à une généralisation des systèmes de climatisation, ou encore un réchauffement du milieu marin favorisant la prolifération de germes halophiles comme les vibrions responsables du choléra.

Système de santé

Le système de santé crée, paradoxalement, un environnement propice aux émergences infectieuses souvent graves. Le milieu de soins concentre en effet un nombre important de populations particulièrement vulnérables du fait de leur âge, de maladies intercurrentes, de traitements immunosuppresseurs, etc. Ces populations fragilisées sont exposées à des germes parfois hautement pathogènes ou résistants aux anti-infectieux habituels. L'épidémie d'infections nosocomiales à *Clostridium difficile* dans le Nord de la France (voir ci-après, section « Veille internationale ») illustre cette problématique. Par ailleurs, l'administration répétée d'antibiotiques chez l'homme ou l'animal crée une pression de sélection qui favorise l'acquisition et la dissémination de souches résistantes aux antibiotiques.

Mondialisation

Enfin, la mondialisation joue un rôle amplificateur : diffusion rapide d'un germe d'un point à l'autre du globe comme pour le SRAS ou introduction d'espèces animales dans un nouvel environnement. Une épidémie de *monkey pox* (infection

à orthopoxvirus) est ainsi survenue aux États-Unis en 2003 (Bernard et Anderson, 2006). L'investigation a montré que le germe a été introduit par des rongeurs importés d'Afrique, maintenus pendant quelques semaines dans des animaleries à proximité de chiens de prairie, petits rongeurs autochtones vendus comme animaux de compagnie. Infectés, ces derniers ont été vendus dans plusieurs États, provoquant par la suite l'infection de 72 personnes à partir d'une transmission par contact direct. Les exemples d'importations illicites d'animaux divers, notamment le phénomène des nouveaux animaux de compagnie, sont également fréquents. Bien que suivies de modifications des règles douanières, ces importations n'en demeurent pas moins difficiles à maîtriser.

Anticiper, détecter

La connaissance des déterminants des maladies infectieuses émergentes permet d'anticiper la survenue d'un phénomène, en organisant une surveillance spécifique qui peut être orientée en fonction des germes surveillés, des groupes de populations à risque ou des environnements à risque.

Analyse spatio-temporelle

Les outils d'analyse spatio-temporelle, qui intègrent l'étude de la géographie et de l'écologie des milieux couplés à l'analyse des données temporelles permettent d'identifier des zones à risque potentiel d'émergence. Pour ce faire, les systèmes d'information géographique et autres outils technologiques prennent une place grandissante dans la recherche et l'anticipation, de même que le recours à d'autres disciplines comme la climatologie et la démographie. Ces études spatio-temporelles ont, par exemple, permis de démontrer le rôle amplificateur des transports routiers de volailles dans la diffusion de l'épizootie aviaire. Dans certaines zones d'Asie du Sud-Est (chapitre 19), ce rôle apparaît plus important que le rôle initialement supposé des grands axes naturels de migration.

Surveillance des réservoirs animaux

En raison de la part importante des zoonoses dans la survenue d'infections émergentes chez l'homme, il est primordial de connaître et de surveiller les réservoirs animaux. En effet, Woolhouse et Gowtage-Sequeria (2005) ont répertorié 1 407 agents pathogènes pour l'homme, dont 177 (13 %) considérés comme des agents émergents, parmi lesquels 75 % étaient d'origine animale. La surveillance des réservoirs animaux doit intégrer l'analyse des conditions favorisant le franchissement de la barrière d'espèces (notamment les modifications virologiques, écologiques et comportementales ; chapitres 28, 29, 30 et 31) et les conditions permettant à l'agent pathogène d'origine animale de s'adapter à l'homme en créant une infection durable. La surveillance de l'épizootie aviaire et la préparation à la pandémie grippale illustrent cette anticipation multidisciplinaire, qui implique tout autant les services vétérinaires que les acteurs de la santé humaine ou les virologues. Cette démarche est également appliquée dans les plans nationaux visant à anticiper et détecter l'introduction du chikungunya ou du virus du West Nile

en métropole. Ces plans interministériels, qui prévoient une surveillance ciblée dans les zones d'implantation du vecteur spécifique, impliquent en particulier des entomologistes et spécialistes de la lutte anti-vectorielle (Ministère de la Santé publique, 2006a et b).

Veille internationale

La veille internationale est un outil indispensable pour repérer et anticiper, lorsque le phénomène surgit hors de nos frontières, comme dans l'exemple des infections nosocomiales à *Clostridium difficile* 027 (Kuijper *et al.*, 2006). Le développement de cette bactérie anaérobie dans le tube digestif est favorisé par l'antibiothérapie, en particulier les fluoroquinolones. Le plus souvent responsable de diarrhées simples ou modérées, le germe provoque parfois des symptômes plus sévères tels que des colites pseudo-membraneuses accompagnées de déshydratation, choc septique et perforation digestive. L'infection affecte particulièrement les populations les plus fragiles, hospitalisées en gériatrie ou en réanimation, où la mortalité peut atteindre 30 % à 50 % en raison des complications. La transmission se fait essentiellement par voie manuportée, et les mesures de contrôle incluent des règles très strictes de lavage des mains, d'isolement des patients et de nettoyage et désinfection des surfaces. L'épidémie due au ribotype 027 a été initialement identifiée aux États-Unis et au Canada en 2003, suite à la survenue de nombreuses infections particulièrement sévères. L'infection a ensuite été détectée au Royaume-Uni (octobre 2003), aux Pays-Bas (juillet 2005) et en Belgique (septembre 2005). Lorsqu'elle a atteint le Nord de la France (mars 2006), des protocoles de surveillance et de contrôle ont pu être rapidement diffusés par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). En parallèle, une capacité de diagnostic de la souche 027 a été mise en place à travers un réseau de laboratoires associés au Laboratoire national de référence. Particulièrement difficile à contrôler, l'épidémie a rapidement diffusé au sein de la région Nord-Pas-de-Calais, en raison de transferts fréquents de patients entre différents établissements.

Surveillance à l'intérieur du territoire

Si l'anticipation est facilitée lorsque le phénomène survient au-delà de nos frontières, il importe également de se préparer à la survenance d'une maladie sur notre territoire. Ce constat, partagé par nos partenaires européens, a été fait en 2003 après l'épidémie de SRAS, qui a souligné le besoin de sensibiliser les acteurs de terrain au « signalement précoce de tout phénomène inhabituel pouvant représenter une menace pour la collectivité », comme mentionné dans la loi n° 2004-806 du 9 août 2004, relative à la politique de santé publique (articles 1413-14 et 1413-15). Dans cet objectif, il est demandé aux soignants, biologistes et acteurs de santé publique de signaler tout syndrome infectieux « dont la fréquence et/ou les circonstances de survenue et/ou la présentation clinique et/ou la gravité sont jugées inhabituelles par le clinicien », le signal pouvant être effectué par téléphone ou à l'adresse « dmi-emergences@invs.sante.fr ».

Cette définition est peu spécifique et fait appel au jugement parfois subjectif du clinicien. Néanmoins, quelques critères permettent de rendre la définition plus

précise, notamment une exposition commune à un risque potentiel ou le regroupement spatio-temporel des cas. À ce titre, les soignants représentent un groupe particulier, en raison de leur proximité avec des patients affectés par un phénomène non identifié et présentant un parcours de soins complexe et/ou un état clinique souvent sévère. Les statistiques mondiales de l'OMS sur l'épidémie de SRAS montrent, par exemple, que si 21 % des cas de SRAS survinrent parmi des soignants, cette proportion fut surtout élevée au début de l'épidémie, lorsque le germe et ses modes de transmission n'étaient pas encore déterminés. À Hong Kong, la proportion de soignants affectés par le SRAS était de 46 % au début de l'épidémie, contre 22 % pour l'ensemble de l'épisode. Similairement, la proportion de soignants affectés était de 60 % vs. 43 % au Canada. Les données sur l'épidémie d'Ebola à Kikwit (République démocratique du Congo) en 1995 montrent la même vulnérabilité des soignants face à l'introduction d'une pathologie sévère au sein d'une collectivité (Guimard *et al.*, 1999). Au début de l'épidémie, 38 % des cas d'Ebola survinrent parmi les soignants contre 3,2 % à partir du moment où le matériel de protection et l'aide internationale furent disponibles sur le terrain. Ainsi, la survenue de cas groupés d'une infection connue, ou d'un syndrome sévère parmi des personnels soignants, représente une alerte qui doit impérativement être investiguée.

Analyser, évaluer le risque : une expertise multidisciplinaire

L'introduction d'un agent émergent dans la population peut être suivie d'une dissémination secondaire, lorsqu'il existe une transmission interhumaine efficace qui permet la pérennisation de l'infection (VIH, SRAS, par exemple). À l'inverse, d'autres infections ne sont pas suivies d'une transmission, lorsque l'agent est peu ou pas adapté à l'homme. Ces infections accidentellement transmises à l'homme par contact étroit animal-homme sont qualifiées d'« impasses biologiques », dont un exemple actuel est l'influenza aviaire H5N1. Il importe donc d'identifier, parmi les nombreux signaux d'alerte, ceux qui peuvent représenter une menace pour la santé publique.

Investigation

Le signal (issu des systèmes de surveillance spécifiques ou non spécifiques, ou à partir du signalement de phénomènes inhabituels par les cliniciens ou biologistes de terrain) est suivi d'une analyse conjointe, afin d'évaluer si le risque est plausible (étape de « validation » du signal). L'investigation est alors mise en place avec les différents acteurs et partenaires de la surveillance et des alertes. Les objectifs de cette investigation clinique, épidémiologique et biologique sont d'identifier la source, le mode de transmission, les facteurs de risque et l'évolutivité potentielle du phénomène, afin de proposer à l'autorité sanitaire des mesures de prévention et de contrôle scientifiquement argumentées. Ces étapes, largement décrites dans l'exemple du SRAS (OMS, 2006), incluent l'élaboration d'une définition de cas, l'identification d'une exposition à risque, l'estimation des modes de transmission de l'infection, de la durée d'incubation et de la période de contagiosité, l'identification des personnes à risque spécifique, etc.

Caractérisation

Il importe dans le même temps de caractériser le plus rapidement possible l'agent infectieux. Les outils permettant d'isoler et d'identifier les agents non élucidés sont variés et font appel à des approches complémentaires (de Lamballerie, 2007). La mise en culture conditionne la rapidité d'identification et de caractérisation morphologique, de même que les possibilités d'identification moléculaire. D'autres impératifs doivent être pris en compte : la qualité des prélèvements, la quantité de matériel cultivable, la possibilité d'éliminer les diagnostics différentiels à travers des analyses effectuées par des laboratoires de référence, l'accès à un laboratoire de sécurité (P3 ou P4). Du fait de cette grande diversité d'outils et de méthodes, un travail en réseau faisant intervenir des équipes avec des approches et des techniques complémentaires s'avère indispensable. Cette optimisation des moyens a été exemplaire pour le SRAS, la collaboration internationale de haut niveau ayant permis en quelques semaines d'identifier le coronavirus responsable de l'épidémie.

Analyses de scénario et modélisation

Souvent utilisées dans un second temps, les analyses de scénario et les modélisations réalisées dès le début d'une épidémie apportent des informations indispensables, en particulier l'estimation du taux de reproduction. Le R_0 (taux de reproduction de base, chapitre 16) correspond au nombre de nouvelles infections générées par un sujet infecté dans une population d'individus susceptibles. Lorsqu'une fraction de la population acquiert une immunité, le taux de reproduction net R est représenté par $R = R_0 \times$ proportion de sujets susceptibles (ou non immuns). L'infection est pérenne lorsque $R > 1$, et les stratégies de contrôle visent à abaisser ce nombre.

En permettant d'estimer l'ampleur de la diffusion d'un phénomène, les travaux de modélisation peuvent aider les gestionnaires à orienter les stratégies et évaluer leur efficacité. Pour le chikungunya à la Réunion, l'alerte a été lancée en avril 2005, dès la détection de cas dans l'île de Grande Comore. Cette alerte a facilité l'identification des premiers cas survenus à la Réunion et leur confirmation par le Centre national de référence. Un système de surveillance a été mis en œuvre immédiatement, puis adapté aux caractéristiques évolutives de l'épidémie. Il apparaît, rétrospectivement, qu'au moment de l'augmentation du nombre de cas au dernier trimestre 2005, une analyse multidisciplinaire de scénario aurait permis de mieux prévoir l'évolutivité de l'épidémie et de retenir le scénario d'une épidémie de grande ampleur comme plausible, et en conséquence de proposer des stratégies de contrôle plus importantes (Flahault *et al.*, 2007 ; InVS, 2006).

Dimension sociale des risques infectieux

La mise en œuvre des mesures de contrôle et de gestion ne peut se concevoir sans intégrer la dimension sociale autour des risques infectieux mal identifiés ou réémergents. Les sciences sociales permettent de mieux appréhender les déterminants sociodémographiques favorisant l'émergence et la diffusion de l'infection, de tenir compte des différences de perception du risque infectieux selon les individus ou groupes sociaux et de proposer, en temps de crise, des mesures de contrôle dont les

enjeux sont compréhensibles par la population afin d'en garantir l'acceptabilité. Il importe ainsi d'analyser et de discuter les problèmes éthiques et déontologiques liés à l'isolement des patients, la quarantaine de leurs contacts et la gestion de la crise par les soignants, afin d'améliorer la compréhension des mesures prises et leurs limites (Bernstein et Hawryluck, 2003 ; Selgelid, 2005). L'accès de plus en plus large aux médias — et la transmission de plus en plus rapide des informations — permettent une mise à jour continue des connaissances et aident les scientifiques à informer le public et les décideurs de manière plus réactive, permettant une meilleure préparation de la réponse. Néanmoins, des perceptions différentes du degré de risque, selon que l'on se place au niveau individuel, familial ou collectif, ne peuvent être exclues. Lorsque le phénomène émerge dans des zones intertropicales, la perception du risque peut être sous-estimée en raison de l'éloignement géographique, le risque étant alors perçu comme spécifique à certains groupes de population comme les touristes ou les immigrants (Flahault *et al.*, 2007 ; de Zwart *et al.*, 2007).

Évaluation des interventions et recherche

Au-delà de la réponse à l'alerte, l'expertise se doit également de fournir des éléments pour l'évaluation afin d'adapter les stratégies mises en œuvre. La part respective des différentes stratégies de contrôle peut être analysée à l'aide de modèles mathématiques portant sur des infections aussi différentes que l'infection à VIH, le SRAS ou une infection vectorielle comme le chikungunya. Pour le SRAS, le taux R atteignait 3,6 au début de l'épidémie à Hong Kong et diminuait à 0,7 après l'application des mesures de contrôle (Wallinga *et al.*, 2004). De même, le taux R diminuait, respectivement, de 2,4 à 0,3 et de 2,7 à 1,0 au Viêt Nam et au Canada.

L'évaluation peut être source de nouvelles questions ou d'hypothèses de recherche, dans des domaines aussi divers qu'une analyse de l'impact de la lutte anti-vectorielle ou une estimation du risque d'introduction d'une infection dans une zone géographique déterminée. L'augmentation des échanges internationaux montre que des ajustements sont nécessaires pour améliorer la veille épidémiologique internationale. De nombreux travaux de recherche ont, par exemple, été développés suite au SRAS pour modéliser le risque d'introduction et de diffusion secondaire d'une infection dans un territoire donné.

Toutefois, les indicateurs épidémiologiques ne peuvent être dissociés d'une analyse globale de la situation, intégrant en particulier les facteurs sociodémographiques cités plus haut, les ressources utilisées et l'impact économique. Une étude multicentrique menée sur les perceptions du risque de SRAS ou de grippe pandémique auprès de groupes de populations d'Europe et d'Asie du Sud-Est, a montré qu'en Europe, le degré de perception du risque était élevé, mais accompagné d'une confiance modérée dans l'efficacité des mesures de prévention et de contrôle, alors qu'en Asie du Sud-Est la perception du risque était plus basse avec un degré de confiance plus élevé (de Zwart *et al.*, 2007). Dans le cadre du même projet européen, lors d'une seconde étude menée auprès des communautés vivant en Europe et ayant des liens ethniques ou familiaux avec les pays d'Asie du Sud-Est, il est apparu que ces communautés avaient accès en même temps aux informations émanant des autorités de leur pays d'accueil et à celles provenant de leur pays d'origine (données

préliminaires). Les divergences d'analyse, d'estimation de risque et de conseils génèrent une confusion dans les messages et une vulnérabilité particulière parmi ces communautés jugées à risque particulièrement élevé. Ces exemples illustrent l'importance d'une évaluation continue et systématique menée, autant que possible, « en temps réel » (fig. 37.2).

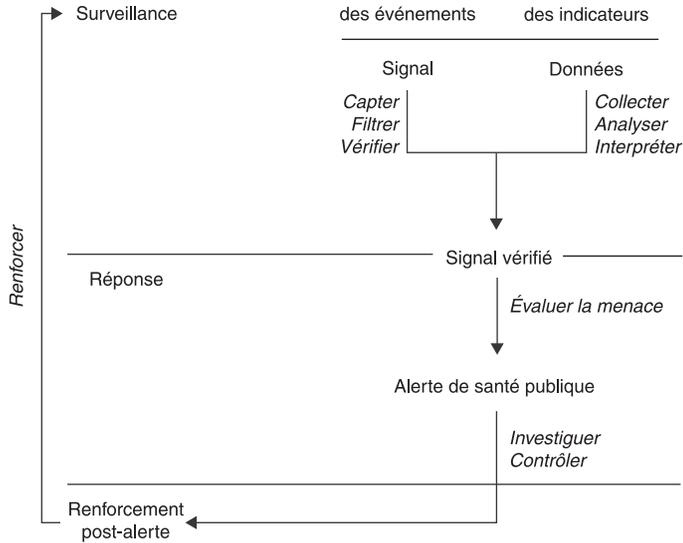


Figure 37.2. Principes de l'analyse et de la réponse aux signaux d'alerte issus de la surveillance, de la notification d'événements inhabituels par les professionnels de santé et de la veille prospective (source : InVS, Rapport annuel 2006).

►► Discussion

Les enseignements à retenir suite aux émergences les plus récentes ayant généré des crises sanitaires sont nombreux. Force est tout d'abord de constater que la préparation en amont et l'implication des différents partenaires sont cruciales, en particulier pour le signalement des phénomènes inhabituels (chapitre 6). La préparation repose en particulier sur une infrastructure de santé publique réactive, associée à une capacité de surveillance et d'investigation clinique, épidémiologique et microbiologique mobilisable à tout moment.

En France, l'Institut de veille sanitaire (InVS) organise et coordonne cette mission qui implique un nombre important de partenaires. À travers les différents systèmes de surveillance spécifiques ou non spécifiques, obligatoires ou volontaires, les omnipraticiens de terrain, qui sont à l'origine du signal, sont également impliqués dans la réponse immédiate (notamment la gestion immédiate autour du ou des cas suspects) : il s'agit de cliniciens ou biologistes hospitaliers ou généralistes, de personnels des Ddass ou des Comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), etc. La capacité microbiologique indispensable à la surveillance, à l'alerte, à l'investigation

et à la caractérisation des menaces infectieuses nouvelles ou anciennes, est assurée par un réseau de 47 centres nationaux de référence, qui ont une mission d'expertise, mais qui interviennent également dans le signalement, notamment lors de la détection de souches particulières.

À partir de signaux issus des différents systèmes de surveillance, des procédures d'alerte et d'investigation scientifique à visée décisionnelle sont mises en place systématiquement — et rapidement — par l'InVS et ses branches décentralisées : les Cellules interrégionales d'épidémiologie (CIRE), en collaboration étroite avec les Centres nationaux de référence et, selon le cas, de nombreuses autres structures (services hospitaliers, ministère de l'Agriculture, Agences de sécurité sanitaire, etc.). En raison du caractère atypique des émergences, il est apparu indispensable de compléter les systèmes de surveillance existants, standardisés mais parfois figés, par une démarche plus qualitative et plus souple, avec une adaptation au cas par cas. Dans cet objectif, un travail d'information et de sensibilisation des acteurs de santé publique (cliniciens, biologistes, vétérinaires, etc.) est développé en permanence à l'InVS à travers diverses activités (formations, colloques, etc.). En parallèle, des groupes d'experts évaluent régulièrement l'adéquation des systèmes de surveillance existants en fonction des besoins. Ainsi, un travail de réflexion interdisciplinaire est engagé depuis plusieurs années sur les zoonoses non alimentaires : des pathologies dont la fréquence ou la gravité peuvent représenter un problème de santé publique sont analysées et discutées. Ce travail a permis dans un premier temps d'adapter la surveillance de la brucellose et de l'infection au virus West Nile ; les thèmes actuellement en cours de réflexion incluent notamment les pathologies véhiculées par les tiques : maladie de Lyme, encéphalites à tiques, etc.

► Perspectives

C'est à travers la capitalisation des connaissances que des stratégies de contrôle mieux structurées peuvent être développées et adaptées. À ce titre, l'expérience du SRAS a probablement été utile en France dans la mise à jour du Plan interministériel de prévention et de lutte contre la pandémie grippale, plan exemplaire en termes d'approche multidisciplinaire et d'anticipation, avec un effort constant en vue de la décentralisation des capacités vers l'échelon périphérique.

L'anticipation et le contrôle des risques infectieux émergents impliquent le renforcement et la coordination des capacités d'expertise, de recherche et de développement à travers une approche concertée associant la biologie humaine et animale, la clinique, l'épidémiologie, la sociologie, les sciences environnementales et la politique. L'interaction entre la surveillance et la recherche est fondamentale. Elle doit se faire dans les deux sens : la veille scientifique et la production de connaissance par les chercheurs doit permettre, non pas de prédire, mais de cibler des risques plus prioritaires qui doivent faire l'objet d'une surveillance plus attentive. L'interaction se fera certes par l'identification de listes d'agents infectieux qui pourraient émerger, mais surtout par l'analyse de la compréhension des mécanismes qui conduisent à des émergences, avec des travaux de recherche planifiés combinés à des travaux réactifs lors d'émergence ou d'épidémies.

Il n'en demeure pas moins que le niveau socio-économique du pays touché et la capacité des systèmes de santé à faire face à une émergence infectieuse de grande envergure, restent des déterminants majeurs de la diffusion et du contrôle de l'infection. Le *hiatus* entre l'ampleur de l'épizootie aviaire et la capacité de réponse des pays est illustré avec une acuité particulière en Indonésie ou dans les pays africains. De ce fait, la mondialisation, qui contribue à la diffusion et l'amplification rapides d'une infection survenant en un point quelconque du globe à travers les échanges internationaux, appelle une même mondialisation de la réponse.

Nutrition humaine et émergence : l'exemple de l'obésité

Emmanuelle KESSE-GUYOT, Sandrine BERTRAIS,
Sébastien CZERNICHOW,
Marie-Françoise ROLLAND-CACHERA, Serge HERCBERG

► Motivations et objectifs

L'émergence de la problématique générale des relations alimentation-santé s'est révélée essentielle au cours des dernières années, au niveau de la communauté scientifique et médicale, des pouvoirs publics, des opérateurs économiques et des consommateurs. Cela s'explique :

- par l'importance des grands enjeux de santé publique pour lesquels des facteurs nutritionnels sont impliqués : les maladies cardiovasculaires, les cancers, l'obésité, l'ostéoporose, le diabète non insulino-dépendant... ;
- par les extraordinaires progrès des connaissances scientifiques sur les relations entre l'alimentation et la santé au cours des 30 dernières années. Si dans de nombreux cas, les arguments disponibles ne permettent pas (encore) d'affirmer la réalité du lien entre le facteur nutritionnel suspecté et certaines maladies, dans d'autres cas, au contraire, la convergence des arguments est telle qu'elle fait l'objet d'un consensus international, et permet d'être traduite en termes de recommandations de santé publique ;
- par la demande sociétale, d'autant plus forte, que les crises sanitaires, la médiatisation de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, ainsi que les arguments santé mis en avant par certains industriels de l'agro-alimentaire, ont sensibilisé les consommateurs sur l'impact des aliments sur la santé.

► Méthodologie et résultats

Dès 1999, l'OMS désignait l'obésité comme une pandémie, nécessitant des actions immédiates (Anonyme, 2000). Cette émergence a eu pour conséquence la mobilisation récente des responsables en charge de la santé publique au niveau international (OMS) ou dans de nombreux pays (lancement en France, en 2001, du Programme national Nutrition Santé, PNNS).

L'épidémie d'obésité : un problème nutritionnel en pleine émergence

Depuis longtemps chez l'adulte, il était reconnu que l'obésité était associée à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité et à une diminution de la qualité de vie. Mais, depuis quelques années, les instances nationales et internationales impliquées dans ce problème (telle que l'*International Obesity Task Force*, IOTF, réunie sous l'égide de l'OMS depuis 1997) s'accordent sur le fait que l'obésité doit être considérée comme une maladie à part entière.

Définition de l'obésité

Chez l'adulte, l'obésité est définie par un excès de masse grasse. Celle-ci est évaluée internationalement à partir de l'indice de Quetelet ou IMC (indice de masse corporelle) correspondant au rapport du poids exprimé en kilogramme sur le carré de la taille exprimé en mètre, *i.e.* poids/taille² (en kg/m²). Les seuils de référence sont ≥ 25 kg/m² pour le surpoids et ≥ 30 kg/m² pour l'obésité. L'obésité massive est définie chez l'adulte par un IMC ≥ 40 kg/m².

Cet indice a été défini à partir du risque de morbi-mortalité associé à la corpulence à l'échelle d'une population. Il est important de noter que cet indicateur ne renseigne pas directement sur la composition corporelle (masse grasse, masse maigre), ni sur la localisation de l'excès de graisse (obésité abdominale). L'IMC est en fait un indicateur d'adiposité globale.

Chez l'enfant, de manière physiologique, l'indice de masse corporelle augmente la première année, puis diminue nettement de 1 à 6 ans et augmente à nouveau jusqu'à l'adolescence et au début de l'âge adulte. Cet accroissement de l'adiposité vers l'âge de 6 ans est le « rebond d'adiposité ». Il est donc impossible de se reporter à une unique valeur de référence d'IMC. Néanmoins, l'indice de masse corporelle demeure l'indice le mieux associé à la masse grasse. L'obésité se définit par rapport aux percentiles de distribution de l'IMC de la population de référence à un âge donné (Rolland-Cachera *et al.*, 1991). Ces courbes sont publiées dans les carnets de santé depuis 1995 et leur utilisation a été développée dans le cadre du PNNS (depuis 2001). En France, le 97^e percentile correspond au seuil du surpoids. En 2000, l'IOTF a mis au point une nouvelle définition du surpoids et de l'obésité, dont les seuils sont l'IOTF25 et l'IOTF30 correspondant, respectivement, aux courbes qui aboutissent aux IMC de valeurs 25 et 30 kg/m² à 18 ans (tabl. 38.1).

Tableau 38.1. Seuils de l'indice de masse corporelle utilisés chez l'enfant.

Références	Termes utilisés	Seuils
Cole <i>et al.</i> , 2000 (IOTF)	Surpoids incluant obésité	Percentile IOTF C-25
	Obésité	Percentile IOTF C-30
Rolland-Cachera <i>et al.</i> , 2002	Surpoids (incluant obésité)	97 ^e percentile (références françaises)
Courbes du PNNS, 2003	Obésité degré 1	97 ^e percentile (références françaises)
	Obésité degré 2	Percentile IOTF C-30

Prévalence et évolution de l'obésité

L'augmentation de l'obésité est observée depuis plusieurs décennies aux États-Unis, mais cette épidémie atteint aujourd'hui un grand nombre de pays et n'épargne pas même les pays en voie de développement. Cette augmentation concerne particulièrement les enfants.

Chez l'adulte, la cohorte SU.VI.MAX, développée par notre équipe, est initialement un essai randomisé en double aveugle visant à évaluer l'impact d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants à doses nutritionnelles sur l'incidence de cardiopathies ischémiques, de cancers et sur la mortalité globale (Herberg *et al.*, 1998). Dans cette cohorte, la prévalence de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) est, chez les 45-60 ans, de 8,5 % chez les hommes et de 7,5 % chez les femmes (Oppert *et al.*, 1998). La prévalence du surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m²) est de 45 % chez les hommes et de 21 % chez les femmes. L'étude Abena (Bellin-Lestienne *et al.*, 2005) a également été développée dans notre équipe pour évaluer l'état nutritionnel et les caractéristiques sociodémographiques des personnes recourant à l'aide alimentaire (1 164 sujets dont 51 % de femmes). Dans cette population, la prévalence de l'obésité est deux fois plus élevée qu'en population générale, soit 31 % chez les femmes. Par ailleurs, le surpoids atteint 31 % chez les hommes et 36 % chez les femmes.

D'après les données de l'Insee, qui a mené trois enquêtes (1980-81, 1991-92 et 2002-03) sur plus de 15 000 ménages français, la prévalence du surpoids était, en 2003, de 34,8 chez les hommes et 21,2 % chez les femmes. Par ailleurs, la prévalence de l'obésité atteignait respectivement 9,8 % et 10,2 %.

L'enquête ObÉpi menée par l'Inserm et l'Institut Roche a été mise en place afin d'évaluer la prévalence de l'obésité en France. Elle est basée sur des données déclaratives. L'étude ObÉpi de 2003 (Anonyme, 2003b) situe la prévalence du surpoids à 30,3 %, soit + 3 % par rapport à 2000. Non seulement le surpoids et l'obésité étaient en augmentation, mais l'obésité massive (IMC > 40 kg/m²) avait doublé depuis 1997. La prévalence de l'obésité chez l'adulte était de 11,3 % soit, par rapport aux études précédentes (utilisant la même méthodologie) de 1997 et 2000, une augmentation de 5 % par an (tabl. 38.2). Les résultats de l'étude ObÉpi 2006 (Anonyme, 2006) révèlent que 29,2 % de la population, soit environ 13,9 millions de personnes, est en surpoids. Les hommes sont plus souvent en surpoids que les femmes (35,6 %

contre 23,3 %). Il apparaît que l'obésité concerne 12,4 % de la population, soit près de 6 millions de personnes et une augmentation de + 9,7 %. Cette augmentation, persistante depuis 9 ans, tend néanmoins à s'atténuer par rapport aux enquêtes précédentes.

De plus, la prévalence de l'obésité abdominale, définie comme un tour de taille supérieur à 88 cm chez les femmes et à 102 cm chez les hommes, concerne 30 % de la population.

La prévalence de l'obésité est variable suivant :

- l'âge. La prévalence de l'obésité augmente avec l'âge, et la prévalence étant supérieure chez les séniors, par rapport à la population générale (16,5 % *versus* 12,4 %) ;
- le sexe. Les femmes sont plus souvent obèses que les hommes (13 % *versus* 11,8 %) ;
- les facteurs géographiques. La prévalence de l'obésité suit en France un gradient nord-sud (18 % *versus* 12 %). Néanmoins, toutes les régions sont touchées par l'augmentation de la prévalence. L'analyse régionale fait également ressortir des différences nettes dans la progression de l'obésité : entre 1997 et 2006, les progressions les plus fortes concernent l'Est (Lorraine, Alsace et Franche-Comté) et la région parisienne (respectivement, + 72,0 % et + 71,6 %), alors que le Sud-Ouest (Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées) est le moins affecté (+ 30,5 %) ;
- le niveau socio-économique. La prévalence est trois fois plus importante dans les familles dont les revenus sont les plus faibles que dans celles dont le revenu est élevé (19 % *versus* 5 %).

On note pour la première fois en 2006 une amorce de diminution de la prévalence de l'obésité chez les revenus les plus élevés, mais cette tendance reste à confirmer dans les années à venir.

Tableau 38.2. Évolution de l'IMC et de la prévalence de l'obésité en France (source : ObÉpi).

Année de l'enquête	IMC moyen (en kg/m ²)	Prévalence de l'obésité (%)	Prévalence de l'obésité massive (%)
1997	24,1 ± 4,1	8,2	0,3
2000	24,4 ± 4,2	9,6	0,4
2003	24,7 ± 4,5	11,3	0,6
2006	24,8 ± 4,6	12,4	0,8

Chez l'enfant, nous avons réalisé une étude en 2000 (Rolland-Cachera *et al.*, 2002) afin d'estimer la fréquence du surpoids et de l'obésité chez les enfants âgés de 7 à 9 ans, en collaboration avec le ministère de l'Éducation nationale. Son protocole reposait sur celui proposé par l'ECOG (*European Childhood Obesity Group*). Les mesures ont été relevées sur un échantillon de 1 582 enfants (786 garçons et 796 filles), âgés de 7,0 à 9,9 ans. La fréquence du surpoids (obésité incluse), standardisée sur l'âge, était de 16,3 % (selon les références françaises), 18,1 % (selon la référence IOTF), et la fréquence de l'obésité était de 3,8 % (selon la référence

IOTF). La comparaison avec des études antérieures utilisant les références françaises confirme l'augmentation de l'excès pondéral infantile en France (environ 3 % en 1965, 6 % en 1978, 12 % en 1996 et 16 % en 2000). Selon la définition internationale, les fréquences observées dans cette étude sont de l'ordre de celles observées aux États-Unis au début des années 1990. Ces observations renforcent la justification d'intervention de santé publique dès à présent.

Autres données anthropométriques

L'étude Nutrition-Croissance a été mise en place dans notre équipe en 1985. Initialement, 278 enfants ont été recrutés dont 75 étaient toujours suivis à l'âge de 18 ans (les enfants sont suivis depuis l'âge de 10 mois jusqu'à l'âge de 20 ans). Les mesures anthropométriques ont été comparées aux mesures des enfants de l'étude longitudinale de référence de Sempé *et al.*, relevées 30 ans plus tôt (Deheeger et Rolland-Cachera, 2004). Cette étude a montré que les enfants de l'étude Nutrition-Croissance étaient plus grands que les enfants nés 30 ans plus tôt. L'augmentation de taille se traduit par un allongement des jambes plus important que celui du buste. De plus, une répartition de type plus androïde de la masse grasse a été observée. La prévalence du surpoids a augmenté, mais cette augmentation n'est apparue qu'à partir de l'âge de 8 ans. Durant la même période, les poids de naissance ont peu changé.

L'obésité est associée, notamment chez l'adulte, à une augmentation du risque de diabète de type II, de dyslipidémies, d'hypertension artérielle, de cardiopathie ischémique et de certains cancers, mais aussi de pathologies respiratoires et rhumatologiques. En effet, parmi les personnes présentant une obésité, 36,1 % sont traitées pour une hypertension artérielle, 24,3 % sont traitées pour une dyslipidémie, et 9,9 % sont traitées pour un diabète de type II.

Les conséquences de l'obésité en termes de santé publique sont nombreuses. Une étude menée par la Caisse nationale d'assurance maladie a également montré que consommation de soins et corpulence sont liées. Ainsi, le risque de souffrir d'une affection de longue durée est trois fois plus élevé chez les obèses que chez les sujets de corpulence normale. La consommation de soins chez les personnes obèses est estimée à 27 % supérieure à celle des sujets de corpulence normale.

Chez l'enfant, outre les problèmes psychosociaux, le principal risque est d'être obèse à l'âge adulte.

Les déterminants de l'obésité

Chez l'enfant, l'étude longitudinale Nutrition-Croissance a permis d'analyser le rôle des apports en nutriments au début de la vie sur le développement de l'adiposité. Elle a montré une relation entre apports protéiques élevés et rebond d'adiposité précoce, prédisant un risque d'obésité future (Rolland-Cachera *et al.*, 1995). Les apports en lipides ne sont, quant à eux, pas associés à l'âge du rebond. Ainsi, la réduction de la consommation de lipides chez le jeune enfant ne semble donc pas justifiée, d'autant que le lait maternel est modérément riche en protéines (7 %) alors qu'il contient un taux élevé de lipides (50 %). Sa composition pourrait expliquer son effet protecteur contre l'obésité, démontré par plusieurs études récentes.

Chez l'adulte, une étude a été menée sur la caractérisation des sujets pratiquant, ou non, une activité physique en adéquation avec les recommandations du PNNS (équivalent d'au moins une demi-heure de marche rapide par jour). Les données sur l'activité physique ont été recueillies au moyen d'un questionnaire validé (*Modifiable Activity Questionnaire*). En 1998, 62 % des hommes et 52 % des femmes, âgés de 45 à 68 ans, avaient un niveau d'activité physique au moins équivalent aux recommandations. Le respect des recommandations pour l'activité physique était également associé positivement à l'âge chez les deux sexes et au niveau d'études chez les femmes. Un lien négatif a été observé avec le tabagisme chez les deux sexes et avec le fait d'habiter dans un pôle urbain chez les femmes. Aucune relation entre le niveau d'activité physique et le temps passé à des activités sédentaires, évalué par le temps passé à regarder la télévision chaque jour, n'a été observée (Bertrais *et al.*, 2004). À partir d'un sous-échantillon de la cohorte SU.VI.MAX, constitué de 6 700 sujets âgés de 45 à 60 ans, une analyse a porté sur la relation entre l'inactivité physique (absence d'activité physique régulière) et des indicateurs anthropométriques de l'adiposité globale et abdominale. L'inactivité apparaît comme un facteur de risque d'obésité globale (OR = 2,22 et IC_{95 %} : 1,74-2,83 chez les hommes ; OR = 2,38 et IC_{95 %} : 1,84-3,09 chez les femmes) et d'adiposité abdominale mesurée par le tour de taille (OR = 1,63 et IC_{95 %} : 1,20-2,22), indépendamment de l'âge, du statut tabagique et du niveau d'éducation (Czernichow *et al.*, 2004). Nous développons actuellement des travaux afin d'étudier la relation activité physique/comportement sédentaire/habitudes alimentaires, et son impact sur l'obésité. Ce projet utilise les méthodes récentes de construction de typologies et devrait ainsi permettre de mettre au point des profils-types associant activité physique, occupations sédentaires et comportements alimentaires.

Si le poids et la composition corporelle sont liés aux apports en énergie, aux dépenses énergétiques et à la capacité de stocker (en condition de suralimentation) et de déstocker la masse grasse (en condition de sous-alimentation), il apparaît que les facteurs génétiques sont largement impliqués dans ces mécanismes. Néanmoins, il est peu probable que ces facteurs soient responsables de l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité.

► Discussion et perspectives

Au total, l'exemple de la problématique de santé publique que représente l'obésité montre la nécessité de mettre en place des outils de surveillance nutritionnelle performants au niveau de la population, dans le but de détecter le plus tôt possible des problèmes nutritionnels émergents. Il convient aussi, en matière d'obésité, de disposer de moyens de recherche forts pour évaluer les déterminants et proposer des stratégies d'intervention adaptées et efficaces, et pouvoir tester l'impact des interventions mises en place. À ce titre, le PNNS, développé en France depuis 2001 et qui constitue un vaste programme de santé publique destiné à améliorer l'état de santé de la population en agissant sur le déterminant majeur que représente la nutrition, intègre, à côté des actions de santé publique (information, communication, action sur l'offre alimentaire...), un important volet de surveillance nutritionnelle, destiné

à évaluer l'évolution des problèmes nutritionnels déjà reconnus (comme l'obésité). *Via* le PNNS, l'impact des actions mises en place sera testé, mais il s'agira aussi de repérer l'émergence de nouveaux problèmes nutritionnels non encore parfaitement identifiés. Le PNNS intègre également un important volet de soutien à la recherche appliquée et fondamentale visant à mieux comprendre les multiples déterminants des comportements alimentaires et de l'état nutritionnel, afin de mieux prévenir les problèmes nutritionnels par des actions efficaces.

Un regard sociologique sur la biopolitique des maladies émergentes et réémergentes

Marc BARBIER, Giovanni PRETE

►► Le renouvellement de la biopolitique

Un certain nombre d'historiens et de philosophes contemporains ont exploré l'idée que l'intégration du vivant comme catégorie politique était largement coextensive, depuis le XVIII^e siècle, du développement des sciences, des disciplines et des techniques de gouvernement centrées sur l'homme. Pour saisir cette dimension, Michel Foucault a élaboré la notion de biopolitique, de façon à décrire l'intégration du vivant humain (corps, individu, population) comme objet de la politique à travers l'action préparée, finalisée et instrumentée d'un pouvoir souverain sur l'ensemble des individus composant une population à faire croître, à vitaliser et à surveiller¹.

Aujourd'hui, alors que des controverses sur les technologies biomédicales ou les biotechnologies et le changement climatique impliquent les scientifiques (« à charge ou à décharge »), c'est l'ensemble du vivant qui est au cœur de la biopolitique. L'objet de la politique n'est ainsi plus simplement la gestion des populations humaines, mais aussi la gestion du vivant non humain et surtout des effets de cette gestion sur le devenir des populations et de l'humain. Cela se traduit par la mise en place de dispositifs nombreux visant à la production de connaissances sur le vivant, à l'encadrement de ces connaissances (codes déontologiques, brevets, comités

1. Sa description de la gestion de la peste est exemplaire de son regard sur la mise sous surveillance d'une population mise en quarantaine (Foucault, 1975).

d'éthique), ou encore à l'appréciation de leurs effets. Ces dispositifs supposent des agencements organisationnels qui se déploient, non seulement dans des contextes d'action localisés, mais également dans un contexte de globalisation des échanges et des politiques, au niveau international. On notera ainsi que l'attention et la prise en charge des maladies émergentes et réémergentes est une des modalités au travers de laquelle le vivant est aujourd'hui l'objet d'une biopolitique.

À partir de la mise en perspective de travaux empiriques en sociologie, nous nous proposons d'interroger les mécanismes sociaux et organisationnels qui constituent l'émergence ou la réémergence de pathogènes comme problème devant être pris en charge par des dispositifs variés (laboratoires, réseaux de surveillance, cellules de veille, mesures administratives et réglementaires, etc.). On notera que la santé humaine a été beaucoup plus largement investie par les sciences humaines et sociales (SHS) que la santé animale. Cette dernière a pourtant été l'objet d'une attention soutenue suite aux dernières grandes épidémies (SRAS, ESB, fièvre aphteuse, grippe à H5N1). Le champ de la santé des végétaux reste, lui, particulièrement orphelin de travaux en sciences sociales, qui s'y intéressent essentiellement au prisme de la question des « espèces invasives »². Ce chapitre sera justement l'occasion d'ouvrir ce champ.

►► Méthodologie

Positionnement scientifique

De longue date, les modalités de l'intervention publique en matière de santé publique mobilisent le regard des SHS. Dans ce cadre, une valorisation des approches statistiques a été effectuée à partir d'un travail de classification sociale ou de l'étude de groupes cibles (groupe professionnel, groupe de pratiques ou groupe territorialisé). À travers ce type de travaux, mais aussi à partir d'études de terrain, les recherches en sciences sociales sur la santé publique humaine peuvent prétendre avoir une portée opérationnelle en termes de recherche de causalité, comme sur la réémergence de la tuberculose par exemple (Farmer, 1996).

Mais les SHS peuvent aussi avoir une visée plus critique dénonçant notamment des inégalités devant la mort ou la maladie en fonction d'appartenance à des classes, des populations, ou encore des territoires. La visée critique peut également se déployer du côté de l'analyse des modes d'intervention des gouvernements. La critique vise alors autant le traitement des maladies infectieuses ou des espèces invasives que les référentiels qui sous-tendent leur appréhension et le langage — emprunt souvent

2. En effet, là où le médecin soigne les corps malades, l'économiste les porte-monnaie et le sociologue les états d'âmes, l'animal tend à être approché par le vétérinaire et le végétal par l'agronome. Ce qui va alors intéresser les chercheurs en SHS, c'est le rapport des hommes au végétal et à l'animal en tant qu'objet d'une activité, d'une ingénierie, d'une norme, d'un échange, d'une réglementation, etc. On conviendra que la mise en équivalence des patients, des animaux et des plantes trouve une limitation forte dans les difficultés de communication et de reconnaissance de droits et d'obligations que l'on peut rencontrer avec ces derniers...

d'une rhétorique guerrière (Larson *et al.*, 2005) — qui soutient ce traitement. Dans une perspective similaire, certains auteurs entrent dans une critique de la gouvernance de la sécurité face aux risques qui, au nom de la sécurité des citoyens, instaure un état de surveillance généralisée qui questionne les fondements démocratiques d'une vie civile.

Enfin, la contribution des sciences sociales peut se porter sur la compréhension des dynamiques sociales par lesquelles l'émergence vient à exister comme phénomène et à faire l'enjeu de mobilisations variées — et plus ou moins agencées — dans différents espaces d'action. On renvoie souvent à l'étude de Dodier (2003), assez exemplaire de l'épidémie de Sida et de son émergence du point de vue de la reconfiguration des relations entre médecins, patients, industriels et pouvoirs publics. C'est plutôt dans cette troisième lignée de travaux compréhensifs que nous situons nos propres travaux, avec l'intérêt que nous portons à l'étude des problèmes publics liés à des biorisques émergents en agriculture. Les travaux conduits en France dans le cadre du GIS Risque et situation de crise (Borraz *et al.*, 2005), et plus particulièrement le travail de Chateauraynaud et Torny (1999) sur la constitution des grands dossiers sanitaires, attestent d'une réflexion importante depuis une bonne dizaine d'années sur ces questions. Ces travaux font écho aux débats fonciers sur les rapports entre sciences et sociétés et sur le rôle grandissant que joue la politisation du vivant, avec les variations que cela entraîne d'un pays à un autre, d'une culture à une autre (Jasanoff, 2005).

Objet de recherche

Dans une approche anthropologique et historique de l'émergence, Armelagos *et al.* (2005) annoncent une troisième transition épidémiologique pour décrire l'émergence et la réémergence de maladies infectieuses dans les 20 dernières années, ceci en lien avec des phénomènes de résistance et d'adaptation des pathogènes liés à l'action humaine. Il apparaît de plus en plus difficile de séparer les faits « de nature » et les faits « de culture » dans les explications de l'origine des phénomènes épidémiques. L'idée de coévolution devient une nécessité pour comprendre et expliquer la dynamique des maladies par l'effet de facteurs multiples sur des relations hôtes-pathogènes. Cela invite alors à aborder l'émergence comme un processus ayant une composante sociologique déterminante.

Le but est d'analyser et de comprendre les rapports qui s'établissent entre activités scientifiques, action publique et développement agricole et rural. L'étude des phénomènes d'émergence est en effet une entrée pertinente pour aborder les dynamiques de décomposition et de recomposition de ces rapports, notamment en étudiant les conditions organisationnelles et politiques de la réalisation de ces processus. Les maladies émergentes et réémergentes d'une manière générale, et chaque émergence ou réémergence en particulier, sont en effet l'objet de mobilisations individuelles ou collectives, d'activités pratiques et discursives, qui les font exister comme un ou plusieurs problèmes, auxquels sont attachées une ou plusieurs solutions parfois contradictoires. Comprendre l'émergence d'un point de vue sociologique, c'est donc comprendre la dynamique de ces mobilisations. Celles-ci se déploient dans différentes arènes de manière plus ou moins autonome, qui peuvent préexister

à l'émergence ou être architecturées de façon *ad hoc* en relation à sa constitution. Comprendre les phénomènes d'émergence sur le plan sociologique, c'est ainsi analyser l'énaction³ des technologies de surveillance et des cadres offerts par des arrangements organisationnels, et c'est analyser comment ces arrangements sont « débordés », ce qui peut se manifester notamment par des crises⁴.

Dans cette perspective, on est amené à suivre comment un agent pathogène émergent peut se trouver au centre d'une controverse environnementale, d'une politique publique et d'un programme de recherche lui-même initié par une politique publique qu'il alimente et renseigne. En suivant les configurations par lesquelles opère le travail de mobilisation des acteurs, on est amené à lire les opérations de mobilisation comme des moments d'une série en transformation qui passe par différents états observables (Chateauraynaud et Torny, 1999)⁵. La crise est ainsi, par exemple, une des configurations possibles du phénomène d'émergence ; elle n'est pas le passage anormal par la case « psychose du public et des consommateurs » d'un risque qui aurait dû et pu se régler rationnellement.

Pour illustrer ce propos scientifique général, nous présenterons dans la section suivante les résultats de deux projets de recherche : d'une part, les résultats d'une analyse comparée de la façon dont l'ESB est venue à exister comme nouvelle maladie chez les bovins dans trois pays européens ; d'autre part, dans le domaine de la santé végétale, les résultats d'une étude de cas longitudinale sur l'émergence d'un insecte, la chrysomèle du maïs *Diabrotica virgifera*.

► Résultats

Modalités de l'émergence de l'ESB dans trois pays européens

L'objectif du premier cas est de caractériser de façon comparée l'émergence de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) dans trois pays européens (Royaume-Uni, France et Portugal), qui allaient être touchés de façon importante par cette épizootie avant qu'elle ne devienne un problème public européen (Barbier, 2003).

L'émergence de l'ESB au Royaume-Uni :
« *A novel disease is born but don't say it loud!* »

La question de la stabilisation d'un nom pour cette maladie émergente connue aujourd'hui sous le nom d'ESB a duré, en Angleterre, de l'identification des premiers symptômes cliniques d'une nouvelle maladie en 1985 jusqu'à la publication

3. On renvoie ici à la notion anglo-saxonne d'*enactment*, utilisée notamment pour rendre compte du mode d'existence des technologies dans les organisations et de la façon dont les techniques font faire et déclenchent des actions humaines (Orlikowski, 2000).

4. Les notions de cadrage et débordement dans les forums hybrides sont tirés de Callon (1997).

5. Par le terme « configuration », ces auteurs désignent l'agencement de certaines activités revendicatives d'acteurs qui relisent le passé et pronostiquent l'avenir dans des dispositifs identifiés permettant l'équipement d'une démonstration et d'une preuve suivant des modes d'interprétation spécifique : la veille, l'alerte, la controverse, le procès, la polémique, la crise et la normalisation institutionnelle.

d'un article dans le *Veterinary Record* en octobre 1987. Jusqu'à cette dénomination, l'émergence de la maladie a été accompagnée de débats, d'échanges et de relations complexes entre les vétérinaires de terrain constatant la mort de bovidés, les biologistes et des épidémiologistes du Centre d'investigation vétérinaire, et les fonctionnaires du ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de la Forêt (MAFF). Durant cette période, les retranscriptions des auditions de l'enquête parlementaire sur l'ESB révèlent que l'implication du MAFF, à travers le responsable des services vétérinaires, a été extrêmement forte pour faire en sorte que le terme de « tremblante bovine » ne soit, ni évoqué, ni présent, dans les énoncés concernant la description de cette nouvelle maladie, cela contre l'avis des scientifiques du *Central Veterinary Laboratory* à Weybridge. Le nom d'« encéphalopathie spongiforme bovine » (ESB) finalement retenu repose ainsi sur l'usage d'une terminologie générique concernant la description histo-pathologique d'une spongiose des tissus neuronaux atteints. Durant cette période, suite à la découverte d'un cas d'encéphalopathie chez une antilope de zoo, l'article proposé au *Veterinary Pathology* fin 1986 subit le même sort et voit le titre initial « *Scrapie-like disorder in Nyala* » transformé en « *Spongiform Encephalopathy in a Nyala (Tragelaphus-Angasi)* » et ne sera publié qu'à la fin 1988. La configuration sociale de l'émergence est ainsi autant constituée par la succession des abattages sanitaires visibles, que par la lutte définitionnelle plus feutrée pour que toute référence à la tremblante soit supprimée.

Que la dénomination soit objet d'une controverse n'a en soi rien de surprenant. Ce qui est signifiant, c'est bien l'opposition entre les conceptions des scientifiques qui jugent incontournable la référence à la tremblante, que ce soit d'un point de vue clinique ou d'un point de vue histo-pathologique, et celles des administrateurs des services vétérinaires, qui jugent l'analogie non fondée et porteuse d'une évocation de la transmission de l'agent de la tremblante au bovin. En suivant le raisonnement d'une « tremblante bovine », ce serait en effet prendre en charge cette épizootie chez les bovins dans le cadre du traitement de la tremblante, avec des effets majeurs sur le commerce des ovins. Affirmer, par contre, l'existence d'une nouvelle maladie en supprimant cette analogie, c'est ouvrir un champ nouveau d'action et de réglementation.

Deux choses sont intéressantes à retenir de cet épisode : d'une part, l'existence très précoce de l'implication des décideurs publics dans la scénarisation de la maladie à travers le contrôle social de l'activité scientifique de la recherche vétérinaire ; d'autre part, le paradoxe que constitue le fait de supprimer, dans ce scénario, toute référence à la tremblante, alors que la dénomination de la nouvelle maladie est justement établie à partir d'analogies cliniques et pathologiques avec la tremblante⁶. La conséquence de ce cadrage est que les décideurs imposent des contraintes fortes à l'arène scientifique dans son mode de fonctionnement et dans la publicisation des faits⁷. Ces contraintes manifestent un traitement de

6. Au-delà de l'analogie, cette dernière est considérée de longue date comme un bon modèle des encéphalopathies transmissibles, et deviendra d'ailleurs, avec le rapport *Southwood*, le modèle de référence, notamment pour affirmer l'absence de risque pour la santé humaine, la tremblante étant alors reconnue comme non transmissible à l'homme.

7. Ces mêmes contraintes seront à l'œuvre autour de la publicisation des études sur les cas de vCJD (*variant Creutzfeldt-Jakob Disease*) en 1995 et 1996.

l'incertitude sur la nature de l'agent qui s'avérera porteur d'une entreprise de réassurance en fait peu précautionneuse.

La surveillance française des psychoses collectives

Quand le premier article concernant une nouvelle maladie neurologique bovine paraît en 1987 dans le *Veterinary Record*, les personnes du monde vétérinaire français qui suivaient le dossier des agents transmissibles non conventionnels étaient alors très peu nombreuses, du fait du caractère jugé tout à fait « exotique » des encéphalopathies spongiformes. Début 1989, la maladie semble être considérée comme ne devant faire l'objet que de peu d'intérêt ; pourtant fin 1989, une première alerte, suite à un article de Brugère-Picoux et Chatelain, posait la possibilité d'une transmission à l'homme. Un article de Savey *et al.* annonce en 1989 que l'ESB pourrait assez vite apparaître dès 1991 en France, soit du fait de l'importation d'animaux entre 1982 et 1988, soit du fait de celle de farines animales anglaises.

Dans ce contexte d'alerte, la première action du ministère français de l'Agriculture est de limiter par voie administrative l'importation des farines animales incriminées par les études épidémiologiques conduites sur les données d'élevage britannique, et de se préparer à détecter les animaux malades en France. Cela conduit à la mise en place d'un système national de surveillance. La mise en place du « réseau ESB » au tout début des années 1990 résulte de l'application de la directive européenne 90/200 qui fait suite à la notification de l'ESB à l'Office international des épizooties. Elle est l'œuvre de l'influence d'un réseau d'acteurs, centré sur le plan institutionnel autour du Centre national d'études vétérinaires et alimentaires et du bureau de la Rage et de l'épidémiologie de la direction générale de l'Alimentation. Parallèlement, le ministère de l'Agriculture se mobilise pour mettre en place une police sanitaire et instaure les routines administratives du traitement de l'ESB. Celle-ci est ajoutée le 12 juin 1990 à la liste des maladies contagieuses⁸, ce qui permet de mobiliser l'arsenal des dispositions du code rural pour l'éradication des maladies contagieuses (articles 224 à 228). La prise en charge administrative de l'ESB entraine dès lors dans la mission de police sanitaire impartie aux vétérinaires-inspecteurs, ainsi que dans le mandat sanitaire des vétérinaires de terrain.

Le réseau clinique de l'ESB ne détecte cependant que très peu de cas cliniques durant les premières années de son fonctionnement, ce qui est jugé comme cohérent avec le cadrage initial d'une maladie sporadique « exotique ». Pourtant, la vague de cas NAIF (nés après l'interdiction des farines), qui débute en 1998, contraste sérieusement avec cette première période. Le réseau clinique de l'ESB doit ainsi faire face à des critiques quant à sa robustesse. La contestation de la mesure d'abattage systématique de l'ensemble du troupeau qui court dans le monde de l'élevage, accentue cette critique. La mise en place d'une épidémiosurveillance active, lancée en juin 2000, va venir augmenter la production de données épidémiologiques et permettre de mieux connaître la prévalence, dite réelle, de l'ESB. C'est donc dans ce contexte de suspicion, auquel se rajoute une tension diplomatique avec le Royaume-Uni du fait de la levée de l'embargo, que le réseau d'épidémiosurveillance de l'ESB va subir

8. Ce qu'elle n'est pourtant pas...

une épreuve radicale avec la mise en place d'un programme d'épidémiosurveillance active par test, décidé dans le cadre de la réévaluation du dispositif de prévention de l'ESB que conduit l'Afssa. Cela aboutit à la conclusion que, conformément aux résultats obtenus en Suisse, l'épidémiosurveillance passive « est globalement insuffisante pour donner une représentation précise de la prévalence de la maladie ».

Le cas français montre assez nettement comment une maladie émergente peut se développer à bas bruit dans un contexte institutionnel pourvu d'un dispositif de surveillance et aboutir à une épizootie décalée (avec l'épidémie de cas dits NAIF), en quelque sorte imprévue. Ce décalage vient *de facto* produire une évaluation publique de la politique sanitaire conduite, et surtout contester la robustesse du réseau clinique en attestant de l'existence d'une sous-déclaration (Barbier, 2006). La force du cadrage initial, porteur à la fois de cette idée d'une maladie qui devait être sporadique et d'une ambition d'éviter toute psychose collective, a très certainement conduit à développer une attitude des autorités, non dénuée d'une certaine rationalité du point de vue politique, mais qui s'est avérée à l'usage peu précautionneuse.

Un cas de « lysseknisme » au Portugal

Au Portugal, on observe une toute autre configuration de l'émergence de l'ESB avec la construction juridique de sa non-existence dans le cadre d'une enquête parlementaire (Gonçalves, 2000). Le mode de traitement, assez caricatural, vaut d'être présenté car il rend compte des conditions dans lesquelles peuvent opérer l'alerte d'un premier cas et de la montée en généralité rapide que son dé-confinement peut occasionner. L'alerte concernant un cas d'ESB autochtone au Portugal est lancée en juin 1990 auprès de la direction des Services vétérinaires (DGV) par le laboratoire vétérinaire de référence (LNIV), suite à la découverte d'un cas d'ESB confirmé par des analyses histo-pathologiques, selon les protocoles du laboratoire de référence britannique⁹. Ce diagnostic est alors tenu secret par le directeur de la DGV, malgré l'obligation de déclaration de l'ESB qui lui est faite dans le cadre de la réglementation européenne.

Ce n'est qu'en mai 1993 que la presse s'empare de ce « dysfonctionnement » pour publiciser l'alerte (*Diário de Notícias*, 6 mai 1993 ; *Expresso*, 8 mai 1993). Une enquête parlementaire est alors mise en place pour savoir tout simplement si l'ESB existe au Portugal. Le traitement de l'existence de l'ESB emprunte ici la voie de l'instruction publique, qui va s'emparer de la dimension scientifique et technique de la question, sachant que toute recherche de responsabilité était mise hors des termes de référence de cette commission, supprimant ainsi les possibilités d'un traitement des pratiques administratives. Le débat s'est donc porté sur le fait de savoir si les méthodes de diagnostic du LNIV étaient suffisantes pour affirmer l'existence d'un cas alors que les connaissances scientifiques sur l'agent de la maladie étaient encore au stade des hypothèses, opposant de fait une connaissance technique de la manifestation de la maladie et une connaissance scientifique de l'agent. Des scientifiques de l'université entendus dans l'enquête ont soutenu que « puisque la maladie

9. Il faut noter que ce protocole est connu à partir de fin 1989 de l'ensemble des responsables vétérinaires qui, dans chaque État membre, sont en charge d'une veille de l'ESB. La Commission a favorisé ce transfert en organisant un groupe de travail sur les caractéristiques et l'épidémiosurveillance de l'ESB.

est nouvelle et peu connue, des tests complémentaires auraient dû être conduits, notamment en utilisant la microscopie électronique et l'examen des fibrilles ». Pour ces chercheurs, l'existence de l'ESB n'avait pas en effet été scientifiquement démontrée. La commission parlementaire a suivi cette opinion, déniait ainsi toute légitimité au laboratoire de référence dépositaire des méthodes de diagnostic, ce qui permit au ministre de l'Agriculture de déclarer à l'issue de l'enquête : « la maladie de la vache folle n'existe pas au Portugal parce qu'aucun scientifique n'a prouvé son existence » (*Público*, 21 mai 1993).

On constate aujourd'hui avec un certain effarement jusqu'où peut conduire la nécessité de protéger son territoire contre l'ESB, y compris en mobilisant la « science-portugaise-déjà-faite » pour statuer sur l'inexistence d'un cas, contre l'avis de ceux qui sont dépositaires des méthodes de diagnostic reconnues par la communauté scientifique des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles. Le cadrage de l'ESB comme maladie strictement britannique est ici poussé à l'extrême, mais il trouve des équivalents dans bien d'autres pays européens avec ou sans un « lyssenkisme » si prononcé.

Les enseignements de la comparaison

Notre étude des configurations dans lesquelles s'est jouée l'émergence de l'ESB permet de constater l'implication forte des responsables administratifs et politiques dans la construction de cette maladie animale au sein du territoire national, liant ainsi l'efficacité d'une surveillance épidémiologique à la construction juridique et bureaucratique de la protection du territoire. Les référentiels et cadre cognitifs dans lesquels a été pensée l'émergence, jouent certainement un rôle important. Pour autant, le cas français atteste de la vulnérabilité et de la contingence du dysfonctionnement possible des dispositifs d'épidémiosurveillance. Retenons que le modèle de la vigilance que propose la figure, maintenant emblématique, du lanceur d'alerte, ne décrit pas pour autant un modèle alternatif obligé au monde câblé que pouvait supposer une organisation rationnelle de la prise en charge des émergences.

L'émergence d'un ravageur de quarantaine du maïs : *Diabrotica virgifera*

Après le monde de l'élevage, notre deuxième cas concerne le monde de la production végétale, un monde où le vétérinaire pourvu d'un mandat sanitaire n'a pas d'équivalent. Ce cas concerne *Diabrotica virgifera* (ou chrysomèle des racines du maïs), un insecte ravageur listé comme organisme de quarantaine au niveau de l'Union européenne (directive UE 2000/29), donc considéré comme dangereux, non installé et qui doit à ce titre faire l'objet de mesures de surveillance et de lutte particulières, sous la responsabilité du ministère de l'Agriculture et plus spécifiquement de sa sous-direction à la Qualité et à la Protection des Végétaux (SDQPV). L'étude longitudinale de cas permet de caractériser plusieurs moments spécifiques du processus d'émergence de cet insecte sur le territoire français, des moments qui renvoient à chaque fois à une configuration spécifique des relations entre activités scientifiques et activités politiques.

De l'alerte à la controverse

Diabrotica virgifera occasionne depuis de nombreuses années des dégâts considérables sur sa principale plante hôte, le maïs. Présent en Europe depuis le début des années 1990, il est « découvert » officiellement en France en 2002. Cela ne signifie pas pour autant que le problème de l'émergence de *Diabrotica virgifera* n'existe pas avant cette date. En effet, depuis 1997, un ingénieur de l'Inra, qui a pris connaissance de l'existence du ravageur dans le cadre d'un groupe de recherche européen, alerte les responsables de son organisation et les responsables de l'administration de l'existence d'un danger. L'ingénieur fait exister l'émergence en soulignant le risque économique que représente l'insecte ; ce faisant, il préconise la mise en place de programmes de recherche pour anticiper l'arrivée du ravageur et d'un dispositif de piégeage adéquat par la SDQPV. Son alerte donne lieu à l'organisation de quelques réunions regroupant l'administration, l'Inra et des organisations professionnelles. Ces réunions ne débouchent sur la mise en place d'aucun programme de recherche et si, à partir de 1999, l'administration met en place un réseau de piégeage, ce n'est qu'à travers un dispositif léger. De fait, alors que l'ingénieur pense qu'il y a un risque d'introduction dans une temporalité courte, les pouvoirs publics sont persuadés qu'au regard de la progression de l'insecte en Europe, son arrivée n'est pas à prévoir avant plusieurs années. Cette période de l'émergence de *Diabrotica virgifera* est ainsi caractérisée par un faible découplage entre activités scientifiques et politiques faible et par le relatif échec d'une alerte scientifique.

Les travaux sur les lanceurs d'alertes (Bernstein et Jasper, 1996 ; Chateauraynaud et Tornay, 2005) nous donnent des prises pour comprendre le cas de la chrysomèle. Sans évoquer — ce qui est impossible dans le cadre réduit de ce chapitre — tous les éléments ayant pu jouer, nous soulignerons ici que la réception de l'alerte ne se comprend pas uniquement au prisme de la tangibilité et de l'incertitude du risque que représente la chrysomèle, mais renvoie également à l'incapacité du lanceur d'alerte à se rendre crédible : les traces de ses activités ne permettaient pas de lui donner le statut de représentant de l'excellence scientifique, telle que définie dans les « mondes sociaux » qu'elle mobilise ; occupant par ailleurs une place marginale dans les réseaux de prise de décision de son organisation, mélangeant très rapidement le registre de l'alerte avec le registre de la dénonciation, son alerte n'était pas « recevable » dans les univers où elle était adressée.

Les « découvertes » répétées de l'insecte en Italie au début des années 2000 sont des événements qui vont transformer la configuration de l'émergence de *Diabrotica*. Fin 2001, l'administration formalise son réseau de piégeage et entame une réflexion sur la gestion d'éventuels foyers. Pour cela, elle prend l'initiative de se rapprocher de l'Inra et de l'ingénieur porteur d'alerte. On voit alors comment l'inscription plus forte de l'émergence sur l'agenda public s'accompagne d'un couplage plus fort entre activités scientifiques et politiques. Paradoxalement, cela inscrit l'émergence dans une configuration de controverse. En effet, les experts de l'administration et l'ingénieur vont s'opposer — de manière confinée d'abord, puis dans l'espace médiatique — sur certains éléments constitutifs du problème *Diabrotica virgifera*. Plus précisément, l'ingénieur cherche à ce que le risque que l'insecte s'adapte à d'autres plantes d'importance économique que le maïs soit pris en compte dans la problématisation administrative du problème, et il critique la faiblesse du réseau de piégeage mis en

place, le considérant insuffisant pour évaluer la présence ou l'absence du ravageur en France. Sans préjuger de la pertinence de cette critique, on peut souligner qu'elle met en évidence des modalités différentes de problématisation de l'émergence.

Cette différence ne saurait se réduire à une opposition entre une appréhension gestionnaire de l'émergence s'opposant à une appréhension scientifique. Une « problématisation scientifique » toute différente aurait été possible, comme le montre la mise en place d'un programme de recherche suite à la controverse et à la « découverte » de l'insecte en France. En effet, toute problématisation du fait des acteurs est située dans un espace de ressources et de contraintes singulier (impliquant un certain rapport à ce qui est incertain, ce qui est prioritaire, etc.). Ici, on soulignera par exemple que la force de la critique de l'ingénieur est à replacer dans le processus d'alerte entamé en amont, qui a nourri suspicion et sentiment de ne pas être écouté.

Entre gestion de crise et programme de recherche

Plus tard, à l'été 2002, dans le cadre d'un dispositif de piégeage renforcé, un premier foyer de l'insecte est officiellement trouvé en Île-de-France. L'Inra, sollicité par les pouvoirs publics pour participer à la gestion du problème et devant répondre auprès d'eux de la publicisation de la controverse sur son dispositif, formalise sa mobilisation sur l'émergence : il est demandé à l'ingénieur de se mettre en retrait sur le dossier *Diabrotica* et un programme de biologie de l'invasion du ravageur est mis sur pied, sous la responsabilité de chercheurs très reconnus au niveau de l'organisation. Cette nouvelle et troisième configuration permet de souligner deux éléments caractéristiques des situations d'émergence.

Tout d'abord ce programme, qui vise à retracer les routes d'introduction du ravageur, permet d'illustrer la difficulté — typique des situations d'émergence — d'articuler un dispositif de recherche et un dispositif de lutte sur une émergence. Schématiquement, la question est de savoir comment articuler un dispositif scientifique de collecte d'information sanitaire visant à mieux connaître un ravageur et son développement, à un dispositif visant à éliminer ce pathogène (les modalités de cette « élimination » allant de l'éradication physique à l'absence de détection). En effet, en fonction des finalités, l'appareil de surveillance et de traitement des échantillons mis en place peut changer radicalement. Dans le cas de *Diabrotica*, la tangibilité du phénomène, la volonté de transparence des pouvoirs publics, la multiplication des introductions et l'association directe des experts administratifs au programme de recherche rendent possible une articulation, qui aurait pu être différente, mais qui permet de collecter des données suffisamment pertinentes pour qu'elles donnent lieu à une publication dans la prestigieuse revue *Science*, en 2005 (Miller *et al.*, 2005).

Ensuite, l'émergence acquiert une qualité nouvelle au cours du programme de recherche : celui-ci met en évidence qu'il y a eu, non pas une, mais plusieurs introductions du ravageur (aéroports, voies routières internationales). Cette donnée nouvelle transforme les conditions de problématisation des acteurs : par exemple, elle incite les pouvoirs publics à renforcer le piégeage aux points d'introduction supposés du ravageur et à abandonner l'objectif affiché d'éradication pour un objectif de « quasi-éradication » et de « temporisation » ; elle donne des arguments aux organisations

syndicales agricoles pour explorer la possibilité de mettre en cause la responsabilité des aéroports et pour demander une modification des mesures de lutte. En un mot, la production de connaissances au cours du phénomène d'émergence est ressaisie continuellement dans les jeux d'acteurs en subissant des traductions (interprétations, reformulations, dénonciations) multiples.

La recherche sur l'émergence : une activité aux frontières

Plus généralement, c'est une des caractéristiques des conditions du travail scientifique sur les phénomènes émergents que d'avoir pour horizon continu cette possible traduction dans d'autres arènes que l'arène scientifique. Produire de la connaissance sur un phénomène émergent amène le scientifique à être confronté à l'utilisation de sa production et à devoir se positionner, de manière plus ou moins réfléchie, par rapport à cette traduction. Dans le cas *Diabrotica*, cela se traduit par exemple par une activité importante des responsables du programme Inra sur le contenu des textes en circulation et sur l'attribution des droits de parler au nom de la science, pour délimiter les frontières entre ce qui relève de la science et ce qui n'en relève pas. Un tel travail est au cœur de toute activité scientifique (Gieryn, 1983), mais il est particulièrement saillant en situation d'émergence.

►► Perspectives :

l'émergence est aussi la construction d'une vigilance

En abordant l'émergence au prisme d'une réflexion sur une possible transformation de la biopolitique que nous évoquons en introduction, nous avons montré que l'existence d'un risque — ou d'une menace liée à une émergence — se constitue dans des configurations qui ne se réduisent pas à celle du laboratoire, à celle de l'expertise d'administration ou aux dispositifs de captation des signaux épidémiologiques. Au-delà de la différence que manifestent les deux cas traités du point de vue de la qualité des victimes ou de la nature des risques potentiels ou avérés, nous faisons en effet apparaître que l'émergence se constitue dans la mise en relation — et en tension — de ces multiples configurations au sein d'un arrangement organisationnel, qui en quelque sorte construit l'émergence. C'est là que se constitue une vigilance collective sur les nouvelles maladies.

Il nous semble plus intéressant de porter un regard compréhensif sur cette vigilance que d'en critiquer les éventuels dysfonctionnements, ce qui n'est d'ailleurs souvent possible que rétrospectivement. La mise en perspective de plusieurs émergences avec les deux cas de figure traités ici, permet alors de pointer trois lignes de pente qui menacent l'exercice de vigilance collective : (1) le recyclage de l'alerte dans les dispositifs de contrôle et de prévision déjà existants qui, donc, peuvent lui ôter son potentiel de signalement d'une émergence qui porte à l'action ; (2) la déperdition des signaux dans l'éventail des possibles et des discours sur la réalité des signaux ; (3) l'activité prophétique et le traitement ésotérique des événements, qui font de la vigilance une phobie et la déqualifient.

Les dossiers concernant la sécurité sanitaire des aliments, comme dans le cas de l'ESB ou la biosécurité dans le cas de *Diabrotica virgifera*, ont ceci d'intéressant qu'ils impliquent fortement ces trois mécanismes dans les entreprises de mobilisation, et que les scientifiques y jouent un rôle central, que ce soit en tant que producteurs de connaissances, en tant qu'experts désignés par les pouvoirs politiques ou en tant que lanceurs d'alerte. Les situations d'émergence sont pour eux source de complexité, car elles appellent un décadage brusque de la temporalité de la production de connaissances du laboratoire vers celle de l'expertise d'action au présent. Pour les cliniciens, elles impliquent un régime de l'urgence et de l'action en situation d'incertitude. Elles sont aussi sources d'exposition dans l'arène médiatique et impliquent donc une confrontation aux attentes normatives vis-à-vis des effets de vérités scientifiques, et cela au moment justement où l'émergence est toujours une remise en question de ce qui est su ou inconnu. Complexité et vulnérabilité viennent ainsi questionner l'*ethos* des scientifiques, et les invitent à concevoir leurs activités à la fois dans le registre de l'innovation et de la vigilance. Les situations d'émergence renvoient ainsi pour les scientifiques à la façon dont s'exerce la prise de responsabilités d'une part face aux risques, notamment dans des situations d'expertise marquées par l'attitude de précaution (Barbier et Granjou, 2005), et d'autre part face aux modalités de la mise en programme de recherche de ces situations d'émergence. L'étude de ces modalités est un terrain très fécond pour les sciences sociales.

Références bibliographiques

A

AGDAFF, 2006. *Incursion tracking list – Emergency plant pests*. Canberra, Australian Government Department of Agriculture, Fisheries and Forestry.

AGDAFF, 2007. *Import risk analysis handbook 2007*. Canberra, Australian Government Department of Agriculture, Fisheries and Forestry.

Anonyme, 2000. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. *WHO Technical Report Series*, 894.

Anonyme, 2003a. *A Strategy for enhancing veterinary surveillance in the UK*. Defra publication, 28 p.

Anonyme, 2003b. *ObÉpi 2003 - 3^e enquête épidémiologique nationale sur l'obésité et le surpoids en France*. Neuilly-sur-Seine, Roche, 22 p.

Anonyme, 2006. *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*. Neuilly-sur-Seine, Roche, 54 p.

Armelaos G.J., Brown P.J., Turner B., 2005. Evolutionary, historical and political economic perspectives on health and disease. *Social Science & Medecine*, 61(4) : 755-765.

Armstrong G.L., Hollingsworth J., Morris J.G., 1996. Emerging foodborne pathogens: *Escherichia coli* O157:H7 as a model of entry of a new pathogen into the food supply of the developed world. *Epidemiologic Reviews*, 18(1) : 29-51.

B

Barbier M., 2003. Une interprétation de la constitution de l'ESB comme problème public européen. *Revue Internationale de Politique Comparée*, 10(2) : 233-246.

Barbier M., 2006. Surveiller pour abattre. La mise en dispositif de la surveillance épidémiologique et de la police sanitaire de l'ESB. *Terrains et Travaux*, 11 : 101-121.

Barbier M., Granjou C., 2005. Quant l'expertise scientifique construit la précaution : le cas des maladies à prions. *Droit et Société*, 60(2) : 331-352.

Barbier M., Joly P.B., 2001. *Crises et risques collectifs : quels enseignements pour les acteurs de l'agro-alimentaire ? DEMETER 2001 – Études et Stratégies Agricoles*. Paris, Armand Colin, 62 p.

Barbier M., Borraz O., Boudia S., 2008. Science et gouvernement des risques et des crises. *Science & Devenir de l'Homme – Les Cahiers du M.U.R.S.*, 57/58 : 79-87.

Bellin-Lestienne C., Noukpoapé A., Deschamps V., Le Clesiau H., Delord G., Varsat B., Didelot R., Rohmer J.F., Hercberg S., Castetbon K., 2005. Marqueurs de l'état nutritionnel des personnes recourant à l'aide alimentaire. Étude Abena, 2004-2005. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, 11-12 : 81-86.

Ben Jebara K., 2004. Surveillance, detection and response managing emerging diseases at national and international levels. *Scientific and Technical Review of the OIE*, 23 : 709-715.

Bernard S.M., Anderson S.A., 2006. Qualitative assessment of risk for monkeypox associated with domestic trade in certain animal species, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 12(12) : 1827-1833.

Bernstein M., Hawryluck L., 2003. Challenging beliefs and ethical concepts: The collateral damage of SARS. *Critical Care*, 7(4) : 269-271.

Bernstein M., Jasper J.M., 1996. Interests and credibility: Whistleblowers and technological conflicts. *Social Science Information*, 35(3) : 565-589.

Bertrais S., Preziosi P., Mennen L., Galan P., Hercberg S., Oppert J.M., 2004. Sociodemographic and geographic correlates of meeting current recommendations for physical activity in middle-aged French adults: The SUPplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) study. *American Journal of Public Health*, 94 : 1560-1566.

Biosecurity Australia, 2007. *Revised draft import risk analysis report for the importation of Cavendish bananas from the Philippines, Part A*. Canberra, Biosecurity Australia.

Borraz O., Gilbert C., Joly P.B., 2005. Risques, crises et incertitudes : pour une analyse critique. *Cahiers du GIS Risques Collectifs et Situations de Crise*, n° 3. Grenoble, Maison des Sciences de l'Homme-Alpes.

Brugère-Picoux J., Chatelain J., 1989. L'encéphalopathie spongiforme bovine. *Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique de France*, 73 : 543-567.

C

Callon M., 1997. Exploration des débordements et cadrage des interactions : la dynamique de l'expérimentation collective dans les forums hybrides. In Gilbert C., Bourdeaux I. (dir.), *Information, consultation, expérimentation : les activités et les formes d'organisation au sein des forums hybrides*. Paris, CNRS, 57-98.

Cantrell B., Chadwick B., Cahill A., 2002. *Fruit fly fighters – Eradication of the papaya fruit fly*. Canberra, CSIRO Publishing/PISC (SCARM).

Castonguay S., 2005. Biorégionalisme, commerce agricole et propagation des insectes nuisibles et des maladies végétales : les conventions internationales phytopathologiques. *Ruralia*, 16/17 : 137-152.

Chateauraynaud F., Torny D., 1999. *Les sombres précurseurs : une sociologie pragmatique de l'alerte et du risque*. Paris, EHESS, 480 p.

Chateauraynaud F., Torny D., 2005. Mobiliser autour d'un risque. Des lanceurs d'alerte aux porteurs d'alerte. In Lahellec C. (dir.), *Risques et crises alimentaires*. Paris, Lavoisier, 329-339.

Cochrane H., Haslett D., 2002. Deliberate release – What are the risks? *New Zealand Journal of Forestry*, 47 : 16-17.

Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H., 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *British Medical Journal*, 320 : 1240-1243.

Connick W.J., Daigle D.J., Pepperman A.B., Hebbar K.P., Lumsden R.D., Anderson T.W., Sands D.C., 1998. Preparation of stable, granular formulations containing *Fusarium oxysporum* pathogenic to narcotic plants. *Biological Control*, 13 : 79-84.

Czernichow S., Bertrais S., Preziosi P., Galan P., Hercberg S., Oppert J.M., 2004. Indicators of abdominal adiposity in middle-aged participants of the SU.VI.MAX study: Relationships with educational level, smoking status and physical inactivity. *Diabetes and Metabolism*, 30 : 153-159.

D

Daly A., Hennessy C., Schultz G., 2005. New host record for the grapevine leaf rust fungus, *Phakopsora euvitis*. *Australasian Plant Pathology*, 34 : 415-416.

Deheeger M., Rolland-Cachera M.F., 2004. Longitudinal study of anthropometric measurements in Parisian children aged ten months to 18 years. *Archives de Pédiatrie*, 11 : 1139-1144.

Desenclos J.C., De Valk H., 2005. Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 35(2) : 49-61.

Dodier N., 2003. *Leçons politiques de l'épidémie de Sida*. Paris, EHESS, 360 p.

E

Epstein J., Field H., 2004. Complexities of seeking agents in wildlife reservoirs. *Report of the WHO/FAO/OIE Joint Consultation on Emerging Zoonotic Diseases*, 3-5 May 2004, Genève (Suisse).

Evans E.A., 2003. *Economic dimensions of the problem of invasive species*. University of Florida Policy Brief PBTC 03-4.

F

- FAO, 1997. *Convention internationale pour la Protection des végétaux*. Rome, FAO, 25 p.
- FAO, 2005. *Glossaire des termes phytosanitaires*. NIMP n° 5 (révisée). Rome, FAO, 63 p.
- FAO, 2003. *Analyse du risque phytosanitaire pour les organismes de quarantaine*. NIMP n° 11 (révisée). Rome, FAO, 41 p.
- Farmer P., 1996. Social inequalities and emerging infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 2(4) : 259-269.
- Flahault A., Aumont G., Boisson V., de Lamballerie X., Favier F., Fontenille D., Gaüzère B.A., Journeaux S., Lotteu V., Paupy C., Sanquer M.A., Setbon M., 2007. Chikungunya, la Réunion et Mayotte, 2005-2006 : une épidémie sans histoire ? *Santé Publique*, 19(suppl. 3) 3 : S165-S195.
- Fletcher J., Bender C., Budowle B., Cobb W.T., Gold S.E., Ishimaru C.A., Luster D., Melcher U., Murch R., Scherm H., Seem R.C., Sherwood J.L., Sobral B.W., Tolin S.A., 2006. Plant pathogen forensics: capabilities, needs and recommendations. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 70 : 450-471.
- Foucault M., 1975. *Surveiller et punir*. Paris, Gallimard, 318 p.
- Foxwell J., 2001. Current trends in agroterrorism (antilivestock, anticrop and antisoil bioagricultural terrorism) and their potential impact on food security. *Studies in Conflict and Terrorism*, 24 : 107-129.

G

- Gibbens J., Kelly E., Gibson L., Lysons R., 2006. UK Surveillance: Design issues in a pilot study for a veterinary sentinel network. *Proceedings of the 11th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics*, Cairns (Australia), 627.
- Gieryn T.F., 1983. Boundary-work and the demarcation of science from non-science: Strains and interests in professional ideologies of scientists. *American Sociological Review*, 48(6) : 781-795.
- Gonçalves M.E., 2000. The importance of being European: The science and politics of BSE in Portugal. *Science, Technology & Human Values*, 25(4) : 417-448.

Granjou C., Barbier M., 2010. *Les métamorphoses de l'expertise. Précaution et maladies à prions*. Paris, Éditions Quae/MSH, 304 p.

Guimard Y., Bwaka M.A., Colebunders R., Calain P., Massamba M., De Roo A., Mupapa K.D., Kibadi K., Kuvula K.J., Ndaberey D.E., Katwiki K.R., Mapanda B.B., Nkuku O.B., Fleerackers Y., Van den Enden E., Kipasa M.A., 1999. Organization of patient care during the Ebola hemorrhagic fever epidemic in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Journal of Infectious Diseases*, 179(suppl. 1) : S268-S273.

H

- Hercberg S., Preziosi P., Briançon S., Galan P., Triol I., Malvy D., Roussel A.M., Favier A., 1998. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study--design, methods and participant characteristics. SUPplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants. *Control Clinical Trials*, 19 : 336-351.
- Huff K.M., Meilke K.D., Turvey C.G., Cranfield J., 2004. Modeling bioterrorism in the livestock sectors of NAFTA members. *Current Agricultural, Food and Resource Issues*, 5 : 1-22.

I

- InVS, 2006. *Rapport annuel 2006*. Format PDF. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/rapport_annuel_2006/rapport_annuel_invs_2006_4_jvs_infections_emergentes.pdf>, consulté le 27/08/2010.
- IPPC, 2002. *ISPM No 5: Glossary of Phytosanitary Terms*. Rome, IPPC & FAO.

J

- Jasanoff S., 2005. *Designs on Nature: Science and Democracy in Europe and the United States*. Princeton (États-Unis), Princeton University Press.
- Javelosa J., Schmitz A., 2006. Costs and benefits of a WTO dispute: Philippine bananas and the Australian market. *The Estey Centre Journal of International Law and Trade Policy*, 7 : 58-83.

K

Kuijper E.J., Coignard B., Tüll P., 2006. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(suppl. 6) : 2-18.

Kunreuther H., 2002. Risk analysis and risk management in an uncertain world. *Risk Analysis*, 22 : 655-664.

L

Lamballerie X. (de), 2007. Microbiologie et détection de nouveaux agents. *Colloque multidisciplinaire : anticipation, détection et réponse aux risques infectieux émergents en France*. Paris, 24/04/07. Format PDF. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/colloque_emergences/x_lamballerie_n6.pdf>, consulté le 27/08/2010.

Larson B.M.H., Nerlich B., Wallis P., 2005. Metaphors and biorisks. The war on infectious diseases and invasive species. *Science Communication*, 26(3) : 243-268.

Latxague E., Sache I., Pinon J., Andrivon D., Barbier M., Suffert F., 2007. A methodology for assessing the risk posed by the deliberate and harmful use of plant pathogens in Europe. *EPPO Bulletin*, 37 : 427-435.

Lederberg J., Shope R.E., Oaks S.C. Jr. (dir.), 1992. *Emerging infections: Microbial threats to health in the United States*. Washington (États-Unis), The National Academies Press, 312 p.

Lichtenberg E., Lynch L., 2006. Exotic pests and trade: When is pest-free status certification worthwhile? *Agricultural and Resource Economics Review*, 35 : 52-62.

Lysons R., Gibbens J., Kelly L., Boyle C., Paiba G., 2006. UK surveillance: New and emerging – Dealing with the unexpected. *Proceedings of the 11th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics*, Cairns (Australia), 765.

M

Madden L.V., Van Den Bosch F., 2002. A population-dynamics approach to assess the threat of plant pathogens as biological weapons against annual crops. *BioScience*, 52 : 65-74.

Madden L.V., Wheelis M., 2003. The threat of plant pathogens as weapons against U.S.

crops. *Annual Review of Phytopathology*, 41 : 155-176.

Major E., Asch D., Cordey-Hayes M., 2001. Foresight as a core competence. *Futures*, 33 : 91-107.

Miller N., Estoup A., Toepfer S., Bourguet D., Lapchin L., Derridj S., Kim K.S., Reynaud P., Furlan L., Guillemaud T., 2005. Multiple transatlantic introductions of the western corn rootworm. *Science*, 310(5750) : 992.

Ministère de la Santé publique, 2006a. *Guide des procédures de lutte contre la circulation du virus West Nile en France métropolitaine*. Paris, Ministère de la Santé et des Solidarités/Ministère de l'Agriculture et de la Pêche/Ministère de l'Écologie et du Développement durable.

Ministère de la Santé publique, 2006b. *Plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue*. Paris, Ministère de la Santé publique.

Moran J.R., Muirhead I.F., 2002. *Assessment of the current status of the human resources involved in diagnostics for plant insect and disease pests*. Plant Health Australia.

Morris R.S., 2000. *Veterinary Surveillance in 2020 – What it might look like?* Presentation to the CVO's Surveillance Strategy group, London, 20 October 2000.

N

Nairn M.E., Allen P.G., Inglis A.R., Tanner C., 1996. *Australian quarantine: A shared responsibility*. Canberra, Department of Primary Industries and Energy.

NEPNEI, 2006. *National expert panel on new and emerging infections: First annual report (November 2003 – December 2004)*. Disponible sur : <http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/AnnualReports/DH_4127516>, consulté le 27/08/2010.

O

OEPP/EPPO, 2010. *EPPO Alert List*. Disponible sur : <http://www.eppo.org/QUARANTINE/Alert_List/alert_list.htm>, consulté le 24/06/2010.

OEPP/EPPO, 2004. *Déclaration du Conseil de l'OEPP 'Plant Health Endangered – State of Emergency'*. Disponible sur : <http://archives.eppo.org/MEETINGS/2004_meetings/council_presentations/state_emergency.htm>, consulté le 25/06/2010.

OEPP/EPPO, 2001. EPPO Standards – PM 5/4(1) Pest risk management scheme. *OEPP/EPPO Bulletin*, 31(1) : 15-28.

OEPP/EPPO, 1997. EPPO Standards – PM 5/3(1) Pest risk assessment scheme. *OEPP/EPPO Bulletin*, 27(2/3) : 281-306.

OIE, 2009a. *Code sanitaire pour les animaux aquatiques*, 12^e éd. Paris, OIE. Disponible sur : <http://www.oie.int/fr/normes/fcode/fr_sommaire.htm>, consulté le 25/06/2010.

OIE, 2009b. *Code sanitaire pour les animaux terrestres*, 18^e éd. Paris, OIE. Disponible sur : <http://www.oie.int/fr/normes/mcode/F_summry.htm?e1d11>, consulté le 25/06/2010.

OMS, 1994. Emerging infectious diseases: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organisation*, 72(6) : 845-850.

OMS, 2006. *SARS: How a global epidemic was stopped*. Albany (États-Unis), WHO Press, 307 p.

O'Neill N.R., Jennings J.C., Bailey B.A., Farr D.F., 2000. *Dendryphon penicillatum* and *Pleospora papaveracea*, destructive seedborne pathogens and potential mycoherbicides for *Papaver somniferum*. *Phytopathology*, 90 : 691-698.

Oppert J.M., Preziosi P., Galan P., 1998. Prevalence of obesity in the national French sample of the SU.VI.MAX study. *International Journal of Obesity*, 22 (Suppl. 3) : S213.

Orlikowski W.J., 2000. Using technology and constituting structures: A practice lens for studying technology in organizations. *Organization Science*, 11(4) : 404-428.

P

Pépin M., Boireau P., Boué F., Castric J., Cliquet F., Douzal Y., Jestin A., Moutou F., Zientara S., 2007. Émergence des maladies infectieuses animales et humaines. *Inra Productions Animales*, 20(3) : 199-206.

Peterson R., Grice K., Goebel R., 2005. Eradication of black leaf streak disease from banana-growing areas in Australia. *InfoMusa*, 14 : 7-10.

PHA, 2007a. *Emergency plant pest response deed – Frequently asked questions*. Canberra, Plant Health Australia.

PHA, 2007b. *Biosecurity awareness training toolkit*. Canberra, Plant Health Australia.

Pheloung P., 2003. Contingency planning for plant pest incursions in Australia. *Proceedings*

of the workshop on identification of risks and management of invasive alien species using the IPPC framework. Braunschweig (Allemagne), FAO, 316 p.

Ploetz R., 2000. Black Sigatoka. *Pesticide Outlook*, 11 : 19-23.

R

Roger P., Whitby S., Dando M., 1999. Biological warfare against crops. *Scientific American*, 280 : 70-75.

Rolland-Cachera M.F., Cole T.J., Sempé M., Tichet J., Rossignol C., Charraud A., 1991. Body Mass Index variations: Centiles from birth to 87 years. *European Journal of Clinical Nutrition*, 45 : 13-21.

Rolland-Cachera M.F., Deheeger M., Akrouf M., Bellisle F., 1995. Influence of macronutrients on adiposity development: A follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *International Journal of Obesity and Metabolic Disorders*, 19 : 573-578.

Rolland-Cachera M.F., Castetbon K., Arnault N., Bellisle F., Romano M.C., Lehingue Y., Frelut M.L., Hercberg S., 2002. Body mass index in 7-9-y-old French children: Frequency of obesity, overweight and thinness. *International Journal of Obesity*, 26 : 1610-1616.

S

Savey M., Parodi A.L., Maillot E., 1989. L'encéphalopathie spongiforme bovine en Europe. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 62 : 483-490.

Schaad N.W., Abrams J., Madden L.V., Frederick R.D., Luster D.G., Damsteegt V.D., Vivader A.K., 2006. An assessment model for rating high-threat crop pathogens. *Phytopathology*, 96 : 616-621.

Schrader G., Unger J.G., 2003. Plant quarantine as a measure against invasive alien species: The framework of the International Plant Protection Convention and the plant health regulations in the European Union. *Biological Invasions*, 5 : 357-364.

Selgelid M.J., 2005. Ethics and infectious disease. *Bioethics*, 19(3) : 272-289.

Smith L., Paiba G., Lysons R., Gibbens J., 2006. UK surveillance: Rapid analysis and detection of animal-related risks (RADAR) – From concept to reality. *Proceedings of the 11th Symposium of the International Society*

for *Veterinary Epidemiology and Economics*, Cairns, Australia, 736.

Sprinkle R.H., 2003. The biosecurity trust. *Bioscience*, 53 : 270-277.

Stack J., Cardwell K., Hammerschmidt R., Byrne J., Loria R., Snover-Clift K., Baldwin W., Wisler G., Beck H., Bostock R., Thomas C., Luke E., 2006. The National Plant Diagnostic Network. *Plant Disease*, 90 : 128-136.

Suffert F., Barbier M., Sache I., Latxague E., 2008. Biosécurité des cultures et agroterrorisme. Une menace, des questions scientifiques et une opportunité : réactiver un dispositif d'épidémiologie. *Le Courrier de l'Environnement*, 56 : 67-86.

Suffert F., Latxague E., Sache I., 2009. Plant pathogens as agroterrorist weapons: Assessment of the threat for European agriculture and forestry. *Food Security*, 1(2) : 221-232.

T

Thomson A.P., 2002. Australia--Salmon and compliance issues surrounding the SPS agreement: Sovereign acceptance and measure adaptation. *Law and Policy in International Business*, 33 : 717.

U

Union européenne, 2000. Directive 2000/29/CE du Conseil du 8 mai 2000 concernant les mesures de protection contre l'introduction dans la Communauté d'organismes nuisibles aux végétaux ou aux produits végétaux et contre leur propagation à l'intérieur de la Communauté. *Journal officiel* n° L 169, 1-22.

W

Waage J.K., Mumford J.D., 2007. Agricultural biosecurity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 363 : 863-876.

Wallinga J., Teunis P., 2004. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *American Journal of Epidemiology*, 160(6) : 509-516.

Wheeler M., Casagrande R., Madden L.V., 2002. Biological attack on agriculture: low-

tech, high-impact bioterrorism. *Bioscience*, 52 : 569-576.

Whitby S., 2002. *Biological warfare against crops*. Basingstoke, Palgrave, 271 p.

Williams J.L., Shees D., 2000. Response to bio-terrorism directed against animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 916 : 117-120.

Williams R., 2005. Australian banana industry: Status and R&D update. In Molina A.B., Xu L.B., Roa V.N., Van den Bergh I., Borromeo K.H. (dir.), *Advancing banana and plantain R&D in Asia and the Pacific. Proceedings of the 3rd BAPNET Steering Committee Meeting, Guangzhou, China*. Los Baños (Philippines), INIBAP-APSENET, 19-36.

Wilson T.M., Logan-Henfrey L., Weller R., Kellman B., 2000. Agroterrorism, biological crimes and biological warfare targeting animal agriculture. In Brown C., Bolin C. (dir.), *Emerging Diseases of Animals*. Washington, ASM Press, 23-57.

Wittwer G., McKirdy S., Wilson R., 2005. Regional economic impacts of a plant disease incursion using a general equilibrium approach. *Australian Journal of Agricultural and Resource Economics*, 49 : 75-89.

Woolhouse M.E.J., Gowtage-Sequeria S., 2005. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 11(12) : 1842-1847.

Y

Young J.M., Allen C., Coutinho T., Denny T., Elphinstone J., Fegan M., Gillings M., Gottwald T.R., Graham J.H., Iacobellis N.S., Janse J.D., Jacques M.A., Lopez M.M., Morris C.E., Parkinson N., Prior P., Pruvost O., Rodrigues Neto J., Scortichini M., Takikawa Y., Upper C.D., 2008. Plant-pathogenic bacteria as biological weapons – Real threats? *Phytopathology*, 98 : 1060-1065.

Z

Zwart O. (de), Veldhuijzen I.K., Elam G., Aro A.R., Abraham T., Bishop G.D., Richards J.H., Brug J., 2007. Avian influenza risk perception, Europe and Asia. *Emerging Infectious Diseases*, 13(2) : 290-293.

Conclusion : les idées-forces sur la question des maladies émergentes

Jacques BARNOUIN, Marie-Laure DESPREZ-LOUSTAU,
Jean-Jacques GODON, Christine JACOB, Gérard LABONNE,
Philippe SABATIER, Gwenaël VOURC'H, Ivan SACHE

Trente-neuf contributions pluridisciplinaires se sont essayées dans le présent ouvrage, à travers un ensemble de spécialistes placés au cœur de l'action, à présenter les études, méthodes, outils, stratégies, réflexions, idées, espoirs, doutes et propositions pouvant aider à une meilleure maîtrise des maladies émergentes chez le végétal, l'animal et l'homme. Un enjeu apparaît partagé par la majorité des contributeurs : dans le futur proche, il va nous falloir compter avec les émergences épidémiologiques et faire significativement évoluer nos façons de penser, de chercher, d'agir et de décider, si nous voulons minimiser leurs conséquences sociétales. L'heure est à la dynamique pour les pathologies, elle doit l'être également pour l'organisation de la recherche, de la prévention et de la lutte en matière de risques de santé. La transparence, l'interdisciplinarité et l'imagination, et par ailleurs le refus de toute frilosité, de tout repli identitaire, de toute expertise par trop coupée de la société, de ses aspirations et de ses craintes, doivent *a priori* guider nos actes, si nous voulons passer sans dommage entre les gouttes des menaces émergentes.

►► Quinze axes de réflexion sur l'émergence

Les idées-forces sur la question des maladies émergentes mises en avant lors du colloque Inra « émergences2006 » (Paris, octobre 2006) apparaissent conserver leur pertinence, au vu des propositions émises par les contributeurs du présent ouvrage. Voici donc les grands axes de travail, plus ou moins interdépendants, qui seraient à concrétiser dans l'objectif de mieux comprendre et maîtriser l'émergence épidémiologique chez le végétal, l'animal et l'homme.

1. Former et missionner des observateurs compétents pour l'analyse de l'émergence.
2. Renforcer la veille par la mise en place de dispositifs spécifiques, interdisciplinaires et interorganismes, consacrés aux maladies émergentes.
3. Observer l'évolution des pratiques agricoles, de l'agro-industrie et du consommateur pouvant avoir des liens avec l'émergence.
4. Dépister précocement les atypies pathologiques au travers de systèmes d'information opérationnels fonctionnant en temps réel.
5. Collecter systématiquement des informations épidémiologiques standardisées lors — et en prévision — d'émergences.
6. Mettre au point, afin de caractériser les organismes à la source des pathologies émergentes, des méthodes biologiques automatisées de détection sans *a priori*.
7. Développer des méthodes statistiques et de modélisation adaptées à la problématique de l'émergence épidémiologique.
8. Élargir la question de l'émergence, en ne la limitant pas aux maladies infectieuses.
9. Élucider la question centrale du franchissement de la barrière d'espèces en renforçant les travaux sur les conditions épidémiologiques de ce franchissement.
10. Formaliser un dialogue et des liens structurels (par exemple, par la création d'équipes mixtes de recherche) entre les spécialistes de santé des plantes, santé animale et santé humaine.
11. Responsabiliser collectivement tous les acteurs concernés par la détection et l'analyse des maladies émergentes, afin de s'assurer leur participation active et constante.
12. Rapprocher en matière d'émergence la recherche scientifique et les pratiques de terrain, en pérennisant les liens entre ces deux cercles.
13. Optimiser la coopération internationale et affiner les systèmes d'information globaux concernant les pathologies émergentes.
14. Analyser la typologie des émergences passées, en tant qu'outil de réflexion pour l'avenir.
15. Conceptualiser l'émergence *via* l'analyse détaillée et la modélisation de patho-systèmes modèles définis au niveau international à partir d'un consensus scientifique le plus large et interdisciplinaire possible.

Deux problématiques apparaissent mériter ici un développement spécifique : la surveillance et la détection des maladies émergentes, d'une part, et la caractérisation biomathématique de l'émergence, d'autre part.

► Renforcer la surveillance et la détection des émergences

En matière d'émergence, il faut mettre en avant la nécessité de bâtir, pérenniser et affiner des outils et des réseaux de surveillance dédiés. Il convient aussi de construire des bases de données évolutives sur les pathologies émergentes ou potentiellement émergentes, afin d'être en capacité d'analyser les facteurs de risque en cause. Il convient par ailleurs de mettre en avant une approche holistique associant, en matière de risques émergents, sciences biologiques (écologie), sciences physiques (climatologie, transferts), sciences sociales (comportements) et sciences économiques (agriculture, commerce). Plusieurs points de convergence existent entre végétal, animal et homme en matière d'émergence. Il y a d'abord convergence méthodologique concernant les méthodes de modélisation et de détection biologique sans *a priori*. Il y a ensuite convergence de points de vue concernant des aspects majeurs du phénomène d'émergence épidémiologique, tels que :

- les questions de la barrière d'espèces, des agents pathogènes multi-hôtes et des conditions épidémiologiques. À ce sujet, il est nécessaire de se donner les moyens, pour augmenter la pertinence de l'analyse épidémiologique, de mieux appréhender la phase de début des émergences. Pour l'homme ou l'animal, on peut parfois disposer de quelques observations, mais pour le végétal, cette condition est *a priori* plus difficile à réaliser ;

- la problématique de la diffusion et de la propagation. À ce niveau, les échanges et les transports sont des facteurs importants, ainsi que la structure des populations (pertes de diversité génétique). Chez les végétaux, une émergence entraîne plus souvent l'endémicité que chez les animaux ou chez l'homme ;

- la surveillance et la gestion. Concernant ces aspects, il est important de recueillir des informations cliniques/phénotypiques (« culture du signalement ») et il y a intérêt à travailler au niveau international. Il faut aussi s'évertuer à détecter les émergences de façon « ouverte », plusieurs initiatives faisant penser que cette façon de voir est en train « d'émerger » (liste ouverte de l'OIE, recherche de particules virales dans les milieux...). Beaucoup d'informations manquent néanmoins en matière d'émergence, car beaucoup d'agents pathogènes ne sont pas décrits, en particulier pour les animaux et les plantes. Enfin, on a l'impression d'assister à une accélération des émergences de maladies vectorielles dans les zones tempérées.

► Caractériser « biomathématiquement » l'émergence

En complément à l'observation et à la détection directe, souvent difficiles à mettre en pratique à de grandes échelles, les outils biomathématiques peuvent permettre de caractériser l'émergence à partir d'un nombre restreint d'observations.

Le point de départ de l'analyse est la formalisation du phénomène. Dans le cadre de l'émergence d'une nouvelle pathologie/population d'agents, la formalisation dépend des échelles temporelles, spatiales et d'infectiosité que l'on se fixe. Une propriété qualitative, commune à toutes les émergences épidémiologiques, apparaît dans le cadre des dynamiques de population et peut être formalisée ainsi : l'événement fondateur est la transition de la stabilité de l'état « 0 pathogène » (ou de l'état « équilibre de l'écosystème actuel ») à l'instabilité de cet état, due à l'occurrence d'un nouveau facteur de pathogénicité (ou agent pathogène). L'émergence concerne alors les conséquences visibles de cette période transitoire d'instabilité. L'émergence nécessite donc que la période d'instabilité de l'état sain perdure (c'est le cas lorsqu'elle mène à un nouvel état d'équilibre stable de l'écosystème incluant le « nouvel agent pathogène »), et qu'il existe un seuil minimal au-dessus duquel la population pathogène est, soit directement, soit indirectement, observable. On peut envisager une longue période d'adaptation de l'agent pathogène à son environnement, se traduisant par une succession de transitions « stabilité de l'état sain/instabilité/stabilité... », jusqu'à ce qu'une émergence apparaisse. La notion d'émergence dépend du seuil minimum de détection et de la durée minimum de l'émergence au-dessus du seuil que l'on a fixé. Cette définition est assez proche de celle donnée dans la théorie des systèmes dynamiques physiques, où l'émergence correspond à la percolation relative, c'est-à-dire à la transition d'un état (ou phase) en un autre état « plus performant » ou « auto-organisé ». Les propriétés du nouvel état, dites émergentes, ne sont pas la somme des propriétés de ses parties, car des liaisons physico-chimiques ont changé (ex. : transformation de l'eau en glace). Lorsqu'il s'agit de l'émergence d'une population d'agents pathogènes ou d'individus infectés au sein d'un écosystème, le pouvoir invasif de la nouvelle population est au démarrage la somme des pouvoirs invasifs de chacun des infectieux, mais la persistance à plus ou moins long terme de la nouvelle population (auto-organisation = endémicité) dépend, quant à elle, de phénomènes de coopération-saturation liés aux dynamiques des populations et de leurs interactions. Dans tous les cas, le phénomène d'émergence concerne la transition d'un état à un autre état (eau/glace, absence/présence de l'espèce X) plus stable dans le temps et dans l'espace — au moins localement.

Une fois le phénomène formalisé, les questions concernent la détection de l'émergence, puis sa caractérisation, et enfin l'étude des facteurs favorisant/défavorisant la survenue de cette émergence. La quantité d'informations épidémiologiques relatives au « nouvel agent pathogène » peut être nulle et les premières observations en petit nombre seulement. Celles-ci peuvent présenter une grande variabilité provenant de phénomènes perçus comme aléatoires, tels que l'adaptation, le temps d'incubation, la transmission, l'environnement. Par conséquent, ce sont les valeurs les plus élevées du processus observé qui vont être les plus informatives quant à un danger d'émergence, et non les valeurs les plus faibles qui, elles, peuvent être nulles. En outre, comme on l'a vu précédemment, le processus d'émergence se caractérise par un régime transitoire. Les méthodologies basées sur des résultats asymptotiques en temps ou en nombre d'observations, ne sont donc, en général, pas adéquates. La formalisation de la transition stabilité de l'état « 0 pathogène » vers son instabilité est, en termes de systèmes dynamiques récursifs, le passage du paramètre de bifurcation d'une valeur inférieure à 1, à une valeur supérieure à 1. De manière plus générale, elle peut s'exprimer comme le passage du nombre de reproduction R_0 de

chaque espèce pathogène émergente d'une valeur inférieure à 1 (nulle dans le cas d'une espèce nouvelle), à une valeur supérieure à 1. Cependant, il faut savoir que si R_0 est un bon indicateur d'émergence locale dans le temps, ce n'est pas nécessairement une garantie de non-extinction à long terme de la population. De plus, l'estimation précise de R_0 nécessite un grand nombre d'observations. Des méthodes exactes, et si possibles robustes, par rapport à la loi du processus observé inconnu, prenant en compte le temps, l'aléatoire, et privilégiant les valeurs les plus élevées, seront les plus fines pour détecter une émergence (par exemple, processus extrême, processus des records et instants de records, statistiques d'agrégats...).

Il est également crucial de développer, à des fins de compréhension de l'émergence, des modèles prenant en compte tout un écosystème, y compris des processus climatiques, car l'invasion du milieu par certaines espèces peut être directement liée à l'extinction d'autres populations ou à des changements climatiques. Lorsque ces informations sont absentes, incomplètes ou peu fiables, on pourra travailler d'un point de vue théorique dans le contexte le plus propice à l'émergence. Enfin, même si d'un point de vue biologique, émergence et extinction sont étroitement liées, leur étude ne peut être basée sur les mêmes méthodes que s'il s'agit de réémergence, et non d'une première émergence. En particulier, la durée d'observation et la quantité d'informations épidémiologiques sont beaucoup plus grandes lorsqu'on considère une réémergence ou un problème d'extinction en queue d'épidémie, ce qui permet en général d'utiliser des méthodes basées sur la loi des grands nombres.

► Mobiliser les compétences face à l'émergence

La diversité des contributions regroupées dans cet ouvrage, en termes d'objets d'étude, de méthodes d'approches et de spécialités des auteurs, fait ressortir la nécessité de mobiliser les compétences de façon interdisciplinaire pour faire face aux émergences futures. Les progrès technologiques indéniables en matière de détection, d'identification et de systèmes d'information, devraient permettre une réaction plus rapide face à des crises sanitaires. Cependant, les nouvelles technologies, même les plus élaborées, ne se substitueront jamais à l'observation ni à l'expertise humaines ; plusieurs contributions de l'ouvrage ont fait ressortir une carence en spécialistes dans des disciplines peu valorisées ces dernières années, telles la taxonomie et la physiologie. Les nouvelles technologies, tout comme les nouvelles méthodes biostatistiques, doivent être utilisées en conjonction avec des approches de biologie plus classiques, pour répondre à des questions d'ordre scientifique et opérationnel posées par les maladies émergentes. L'utilisation de méthodes à haut débit ne doit pas, dans le cadre des émergences, devenir routinière, mais au contraire, permettre une détection et une notification plus rapides, voire en temps réel, de phénomènes « atypiques » marqueurs de l'émergence d'une possible crise sanitaire. Une mobilisation de tous les acteurs, qu'ils agissent au sein des administrations, sur le terrain ou dans les laboratoires, sera également nécessaire pour faire face aux maladies émergentes, qui continueront à constituer un enjeu majeur pour la santé végétale, animale et humaine tout au long du XXI^e siècle.

Au final, notre ambition est de concrétiser l'idée que, pour agir de manière efficace face à une émergence, il ne suffit pas d'être un scientifique créatif et expert, mais qu'il convient aussi d'être un citoyen avisé et responsable. Le devoir incombe à tout scientifique responsable d'abandonner sa tour d'ivoire et des pratiques par trop élitistes, afin de s'impliquer de façon active au sein du réseau citoyen ; ce devoir est particulièrement impératif face aux multiples émergences qui menacent les équilibres de notre société. Souvent imprudemment sous-traitée, voire abandonnée, à une chaîne opaque de « *science communicators* » autoproclamés et pas nécessairement compétents, la diffusion du message scientifique vers la société dite « civile » est parfois parasitée aux dépens de la clarté et de la pertinence du message original. Ainsi, afin de supprimer ce brouillage, le lien direct entre scientifiques, prescripteurs et citoyens, se doit sans doute d'être restauré et renforcé au plus vite.

Liste des auteurs

Théodore ALOGNINOVA
UMR Inra-ENVL-UCBL-EPHE
« Rétrovirus et pathologie comparée »
Université Claude Bernard
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
t.alogninouwa@vet-lyon.fr

Sébastien ASSIÉ
UMR ENV-Inra « Bioagression,
épidémiologie et analyse de risques »
ENV Nantes Atlanpole
La Chantrerie BP 40706
44307 Nantes cedex 03
assie@vet-nantes.fr

Thierry BALDET
Cirad-IRD-CREC
08 BP841
Cotonou, Bénin
thierry.baldet@cirad.fr

Marc BARBIER
UR Inra « Sciences en société »
Université Paris-Est Marne-la-Vallée
77454 Marne-la-Vallée cedex 02
marc.barbier@grignon.inra.fr

Nathalie BAREILLE
UMR ENV-Inra « Bioagression,
épidémiologie et analyse de risques »
ENV Nantes Atlanpole
La Chantrerie BP 40706
44307 Nantes cedex 03
bareille@vet-nantes.fr

Jacques BARNOUIN
UR Inra « Épidémiologie animale »
Site de Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle
jacques.barnouin@clermont.inra.fr

François BEAUDEAU
UMR ENV-Inra « Bioagression,
épidémiologie et analyse de risques »
ENV Nantes Atlanpole
La Chantrerie BP 40706
44307 Nantes cedex 03
beaudeau@vet-nantes.fr

Karim BEN JEBARA
Organisation mondiale de la santé animale
(OIE)
12 rue de Prony
75017 Paris
k.benjebara@oie.int

Sandrine BERTRAIS
UMR Inserm-Inra-Cnam-Université Paris
13 « Épidémiologie nutritionnelle »
5 rue Vertbois
75003 Paris
s.bertrais@smbh.univ-paris13.fr

Jean-Louis BIND
Laboratoire de Touraine
46 avenue Gustave Eiffel
BP 9526
37023 Tours cedex
jlbind@cg37.fr

Les maladies émergentes

Dounia BITAR
Institut de veille sanitaire
Département des Maladies infectieuses
12 rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex
d.bitar@invs.sante.fr

Pierre-Yves BOËLLE
UMR-S 707 Inserm-Université Pierre
et Marie Curie « Épidémiologie, systèmes
d'information et modélisation »
Assistance publique – Hôpitaux de Paris
27 rue Chaligny
75571 Paris cedex 12
boelle@u707.jussieu.fr

Pascal BOIREAU
UMR Inra-Afssa-ENVN-UPVN « Biologie
moléculaire et immunologie parasitaires
et fongiques »
7 avenue du Général de Gaulle
94704 Maisons-Alfort
p.boireau@vet-alfort.fr

Jacqueline BOUR
Centre hospitalier général de Briey
Service de Biologie clinique
54151 Briey
jacqueline.bour@ch-briey.fr

Baya Amel BOUZAR
UMR Inra-ENVL-UCBL-EPHE
« Rétrovirus et pathologie comparée »
Université Claude Bernard
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
bouzar.a@fsagx.ac.be

Valérie BRU-ADAN
UR Inra « Biotechnologie
de l'environnement »
Avenue des Étangs
11000 Narbonne
bruv@supagro.inra.fr

Hubert BRUGÈRE
UMR Inra-ENVT « Interactions
hôtes-agents pathogènes »
23 chemin des Cappelles
31076 Toulouse cedex
h.brugere@envt.fr

Marc BUÉE
UMR Inra-Université Nancy I « Interactions
arbres-microorganismes »
54280 Champenoux
marc.buee@nancy.inra.fr

Yves BUISSON
Institut de médecine tropicale du service
de santé des armées
Parc du Pharo
BP 46
13998 Marseille
ybuisson@filnet.fr

Jacques CADRANEL
Intergroupe francophone de cancérologie
thoracique
6 boulevard Saint-Michel
75006 Paris
jacques.cadranel@tnn.ap-hop-paris.fr

Isabelle CAPEK
Institut de veille sanitaire
Département des Maladies infectieuses
12 rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex
i.capek@invs.sante.fr

Joël CHADŒUF
UR Inra « Biostatistiques et processus
spatiaux »
Domaine Saint-Paul – Site Agroparc
84914 Avignon cedex 9
joel.chadoeuf@avignon.inra.fr

Myriam CHARRAS-GARRIDO
UR Inra « Épidémiologie animale »
Site de Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle
myriam.garrido@clermont.inra.fr

Didier CHE
Institut de veille sanitaire
Département des Maladies infectieuses
12 rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex
d.che@invs.sante.fr

Yahia CHEBLOUNE
UMR Inra-ENVL-UCBL-EPHE
« Rétrovirus et pathologie comparée »
Université Claude Bernard
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
ycheblou@lyon.inra.fr

Véronique CHEVALIER
UR Cirad « Animal et gestion intégrée
des risques »
TA C-22/E, Campus international
de Baillarguet
34398 Montpellier cedex 5
chevalier@cirad.fr

Frédéric CHIROLEU
UMR Cirad-Université de la Réunion
« Peuplements végétaux et bioagresseurs
en milieu tropical »
Pôle de protection des plantes
7 chemin de l'Irat
97410 Saint-Denis
frederic.chiroleu@cirad.fr

Geneviève CORDIER
UMR Inra-UCBL-ENV-EPHE « Rétrovirus
et pathologie comparée »
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
genevieve.cordier@univ-lyon.fr

Fabienne COROLLER
Direction de l'Agriculture et de la Forêt
de Mayotte
BP103 Kaweni
97600 Mamoudzou
fabienne.coroller@agriculture.gouv.fr

Vincent COTTIN
UMR Inra-UCBL-ENV-EPHE « Rétrovirus
et pathologie comparée »
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
vincent.cottin@univ-lyon.fr

Pierre COURSAGET
U618 Inserm « Protéases et vectorisation
pulmonaire »
Université de Tours, UFR des Sciences
pharmaceutiques

31 avenue Monge
37200 Tours
coursaget@univ-tours.fr

Sébastien CZERNICHOW
UMR Inserm-Inra-Cnam-Université Paris
13 « Épidémiologie nutritionnelle »
5 rue Vertbois
75003 Paris
s.czernichow@uren.smbh.univ-paris13.fr

Patrick DABERT
UR Cemagref « Gestion environnementale
et traitement biologique des déchets »
17 avenue de Cucillé
CS 64427
35044 Rennes cedex
patrick.dabert@cemagref.fr

Jocelyn DE GOER
UR Inra « Épidémiologie animale »
Site de Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle
jgoer@clermont.inra.fr

Stéphane DE LA ROCQUE
FAO – EMPRES/Animal Production
& Health Division
Room C551
Viale delle Terme di Caracalla
00100 Rome, Italie
stephane.de_la_rocque@cirad.fr

Jean-Claude DELÉCOLLE
Université Louis Pasteur – Musée
zoologique
23 boulevard de la Victoire
67000 Strasbourg
jean-claude.delecolle@zool-ulp.u-strasbg.fr

Jean-Philippe DELGENES
UR Inra « Biotechnologie
de l'environnement »
Avenue des Étangs
11000 Narbonne
delgenes@supagro.inra.fr

Cécile DESBIEZ
UR Inra « Pathologie végétale »
Domaine Saint-Maurice
BP 94

Les maladies émergentes

84140 Montfavet
cecile.desbiez@avignon.inra.fr

Jean-Claude DESENCLOS
Institut de veille sanitaire
Département des Maladies infectieuses
12 rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice cedex
jc.desenclos@invs.sante.fr

Marie-Laure DESPREZ-LOUSTAU
UMR Inra-Université Bordeaux I
« Biodiversité, gènes et communautés »
Domaine de l'Hermitage
69 route d'Arcachon
33612 Cestas cedex
marie-laure.loustau@bordeaux.inra.fr

Nelly DORR
UR Inra « Épidémiologie animale »
Site de Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle
ndorr@clermont.inra.fr

Amandine DUCHESNE
Institut Pasteur
URA2578 « Bases génétiques, moléculaires
et cellulaires du développement »
Bâtiment Jacques Monod
25 rue du docteur Roux
75724 Paris cedex 15
amandine.duchesne@pasteur.fr

Alain DUCOS
UR Inra « Station d'amélioration génétique
des animaux »
Chemin de Borde Rouge, Auzeville
BP 52627
31326 Castanet Tolosan cedex
a.ducos@envt.fr

Christian DUCROT
UR Inra « Épidémiologie animale »
Site de Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle
ducrot@clermont.inra.fr

Jitka DURAND
UMR Inra-ENVL-UCBL-EPHE
« Rétrovirus et pathologie comparée »

Université Claude Bernard
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
m.durand@vet-lyon.fr

Pierre-François DUYCK
UPR Cirad « Systèmes bananes et ananas »
Pôle de recherches agronomiques
de la Martinique
BP 214
97285 Le Lamentin cedex 2
pierre-francois.duyck@cirad.fr

André EGGEN
UR Inra « Génétique animale et biologie
intégrative »
Domaine de Vilvert
78352 Jouy-en-Josas cedex
andre.eggen@jouy.inra.fr

Esadk Ali ERHOUMA
UMR Inra-ENVL-UCBL-EPHE
« Rétrovirus et pathologie comparée »
Université Claude Bernard
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
esadk-ali.erhouma@sante.univ-lyon1.fr

Frédéric FABRE
UR Inra « Pathologie végétale »
Domaine Saint-Maurice
BP 94
84140 Montfavet
frederic.fabre@avignon.inra.fr

Olivier FABREGUETTES
UMR Inra-Université Bordeaux I
« Biodiversité, gènes et communautés »
Domaine de l'Hermitage
69 route d'Arcachon
33612 Cestas cedex
olivier.fabreguettes@bordeaux.inra.fr

Arnaud FONTANET
Institut Pasteur, URE « Épidémiologie
des maladies émergentes »
25-28 rue du docteur Roux
75015 Paris
fontanet@pasteur.fr

Alain FRANC
UMR Inra-Université Bordeaux I
« Biodiversité, gènes et communautés »
Domaine de l'Hermitage
69 route d'Arcachon
33612 Cestas cedex
alain.franc@pierroton.inra.fr

Lionel GAGNEVIN
UMR Cirad-Université de la Réunion
« Peuplements végétaux et bioagresseurs
en milieu tropical »
Pôle de protection des plantes
7 chemin de l'Irat
97410 Saint-Denis
lionel.gagnevin@cirad.fr

Dominique GAUTHIER
Laboratoire vétérinaire départemental
5 rue des Silos
BP 63
05002 Gap cedex
ldvha05@wanadoo.fr

Michel GAUTHIER-CLERC
Centre de recherches de la Tour du Valat
Le Sambuc
13200 Arles
gauthier-clerc@tourduvalat.org

Émilie GAY
Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement
et du travail, Laboratoire de Lyon
31 avenue Tony Garnier
69394 Lyon cedex 07
e.gay@afssa.fr

Jean-Pierre GEORGÉ
Université Paul Sabatier, Irit
118 route de Narbonne
31062 Toulouse cedex 9
george@irit.fr

Jane GIBBENS
Defra, Surveillance, Zoonoses and Emerging
Issues Division, Animal Health and Welfare,
Directorate General
Area 601, 1A Page Street
London, SW1P 4PQ, Royaume-Uni
jane.gibbens@defra.gsi.gov.uk

Pierre GLIZE
Université Paul Sabatier, Irit
118 route de Narbonne
31062 Toulouse cedex 9
glize@irit.fr

Jean-Jacques GODON
UR Inra « Biotechnologie
de l'environnement »
Avenue des Étangs
11000 Narbonne
godon@supagro.inra.fr

Jean-Paul GONZALEZ
UR IRD « Conditions et territoires
d'émergence des maladies »
29 Sathorn Thai Road
Bangkok 10120, Thaïlande
jean-paul.gonzalez@ird.fr

Marc GRANDADAM
Institut de médecine tropicale du service
de santé des armées
Parc du Pharo
BP 46
13998 Marseille
marc.grandadam@pasteur.fr

François GUIGUEN
UMR Inra-ENVL-UCBL-EPHE
« Rétrovirus et pathologie comparée »
Université Claude Bernard
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
guiguen@univ-lyon1.fr

Marion GUILLOU
Présidente-directrice générale de l'Inra
147 avenue de l'Université
75338 Paris cedex 07
marion.guilou@paris.inra.fr

Hélène GUIZ
UR Cirad « Contrôle des maladies animales
exotiques et émergentes »
TA A-15/B, Campus international
de Baillarguet
34398 Montpellier cedex 5
helene.guis@cirad.fr

Les maladies émergentes

Serge HERCBERG
UMR Inserm-Inra-Cnam-Université
Paris 13 « Épidémiologie nutritionnelle »
5 rue Vertbois
75003 Paris
s.hercberg@uren.smbh.univ-paris13.fr

Laurence HUMEAU
UMR Cirad-Université de la Réunion
« Peuplements végétaux et bioagresseurs
en milieu tropical »
Pôle de protection des plantes
7 chemin de l'Irat
97410 Saint-Denis
laurence.humeau@cirad.fr

Claude HUSSON
UMR Inra-Université Nancy I « Interactions
arbres-microorganismes »
54280 Champenoux
claude.husson@nancy.inra.fr

Christine JACOB
UR Inra « Mathématiques et informatique
appliquées »
Domaine de Vilvert
78352 Jouy-en-Josas
christine.jacob@jouy.inra.fr

Mireille JACQUEMOND
UR Inra « Pathologie végétale »
Domaine Saint-Maurice
BP 94
84140 Montfavet
mireille.jacquemond@avignon.inra.fr

Éric JEUFFRAULT
Laboratoire national de la protection
des végétaux
Pôle de protection des plantes
7 chemin de l'Irat
97410 Saint-Denis
eric.jeuffrault@agriculture.gouv.fr

Elsa JOURDAIN
UR Inra « Épidémiologie animale »
Site de Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle
elsa.jourdain@clermont.inra.fr

Liz KELLY
Defra, Surveillance, Zoonoses and Emerging
Issues Division, Animal Health and Welfare,
Directorate General
Area 601, 1A Page Street
London, SW1P 4PQ, Royaume-Uni
elizabeth.f.kelly@defra.gsi.gov.uk

Monique KÉROURÉDAN
UMR Inra-ENVT « Interactions
hôtes-agents pathogènes »
23 chemin des Cappelles
31076 Toulouse cedex
m.kerouredan@envt.fr

Emmanuelle KESSE-GUYOT
UMR Inserm-Inra-Cnam-Université
Paris 13 « Épidémiologie nutritionnelle »
5 rue Vertbois
75003 Paris
e.kesse@uren.smbh.univ-paris13.fr

Zaher KHRAIBANI
UR Inra « Mathématiques et informatique
appliquées »
Domaine de Vilvert
78352 Jouy-en-Josas
zkhraiba@jouy.inra.fr

Gérard LABONNE
UMR Cirad-Inra-SupAgro Montpellier
« Biologie et génétique des interactions
plantes-agents pathogènes »
TA 41/K, Campus international
de Baillarguet
34398 Montpellier cedex 5
labonne@supagro.inra.fr

Renaud LANCELOT
UR Cirad « Contrôle des maladies animales
exotiques et émergentes »
TA A-15/B, Campus international
de Baillarguet
34398 Montpellier cedex 5
renaud.lancelot@cirad.fr

Hervé LECOQ
UR Inra « Pathologie végétale »
Domaine Saint-Maurice

BP 94
84140 Montfavet
herve.lecoq@avignon.inra.fr

Caroline LEROUX
UMR Inra-UCBL-ENV-EPHE « Rétrovirus
et pathologie comparée »
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
caroline.leroux@univ-lyon.fr

Estelle LOUKIADIS
ENVL « Microbiologie alimentaire
et prévisionnelle »
1 avenue Bourgelat
69280 Marcy-l'Étoile
e.loukiadis@vet-lyon.fr

Brigitte LUNG-ESCAUMANT
UMR Inra-Université Bordeaux I
« Biodiversité, gènes et communautés »
Domaine de l'Hermitage
69 route d'Arcachon
33612 Cestas cedex
brigitte.lung@bordeaux.inra.fr

Ruth LYSONS
Defra, Surveillance, Zoonoses and Emerging
Issues Division, Animal Health and Welfare,
Directorate General
Area 601, 1A Page Street
London, SW1P 4PQ, Royaume-Uni
ruth.lysons@defra.gsi.gov.uk

Delphine MAGNIN
UMR CNRS-UCBL « Laboratoire
d'épidémiologie et de santé publique »
8 avenue Rockefeller
69373 Lyon
delphine.magnin@lyon-sud.univ-lyon1.fr

Alain MALAFOSSE
UNCEIA
75695 Paris
alain.malafosse@unceia.fr

Luc MANCIAUX
CEIA du Doubs et du Territoire de Belfort
25640 Roulans
luc.manciaux@arsoe-roulans.com

Jean-Pierre MANO
Upetec
10 avenue de l'Europe
31520 Ramonville Saint-Agne
Jean-Pierre.Mano@upetec.fr

Bruno MATHIEU
EID-Méditerranée
165 avenue Paul Rimbaud
34184 Montpellier cedex 4
bruno.mathieu@eid-med.org

Jean-François MORNEX
UMR Inra-UCBL-ENV-EPHE « Rétrovirus
et pathologie comparée »
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
jean-francois.mornex@univ-lyon.fr

Benoît MOURY
UR Inra « Pathologie végétale »
Domaine Saint-Maurice
BP 94
84140 Montfavet
benoit.moury@avignon.inra.fr

Laila MSELLI-LAKHAL
UMR Inra-ENVL-UCBL-EPHE
« Rétrovirus et pathologie comparée »
Université Claude Bernard
50 avenue Tony Garnier
69366 Lyon cedex 07
laila.lakhal@toulouse.inra.fr

Éric OSWALD
UMR Inra-ENVT « Interactions
hôtes-agents pathogènes »
23 chemin des Cappelles
31076 Toulouse cedex
e.oswald@envt.fr

Giles PAIBA
Defra, Surveillance, Zoonoses and Emerging
Issues Division, Animal Health and Welfare,
Directorate General
Area 601, 1A Page Street
London, SW1P 4PQ, Royaume-Uni
giles.paiba@defra.gsi.gov.uk

Les maladies émergentes

Michel PASCAL
UMR Inra-Agrocampus Rennes « Écologie
et santé des écosystèmes »
65 rue de Saint-Brieuc
35042 Rennes cedex
pascal@rennes.inra.fr

Pascal PEU
UR Cemagref « Gestion environnementale
et traitement biologique des déchets »
17 avenue de Cucillé
CS 64427
35044 Rennes cedex
pascal.peu@cemagref.fr

Nathalie PEYRARD
UR Inra « Biométrie et intelligence
artificielle »
Chemin de Borde Rouge, Auzeville
BP 52627
31326 Castanet Tolosan cedex
nathalie.peyrard@toulouse.inra.fr

Anne-Marie POURCHER
UR Cemagref « Gestion environnementale
et traitement biologique des déchets »
17 avenue de Cucillé
CS 64427
35044 Rennes cedex
anne-marie.pourcher@cemagref.fr

Giovanni PRETE
UR Inra « Sciences en société »
Université Paris-Est Marne-la-Vallée
77454 Marne-la-Vallée cedex 02
marc.barbier@grignon.inra.fr

Olivier PRUVOST
UMR Cirad-Université de la Réunion
« Peuplements végétaux et bioagresseurs
en milieu tropical »
Pôle de protection des plantes
7 chemin de l'Irat
97410 Saint-Denis
olivier.pruvost@cirad.fr

Serge QUILICI
UMR Cirad-Université de la Réunion
« Peuplements végétaux et bioagresseurs
en milieu tropical »

Pôle de protection des plantes
7 chemin de l'Irat
97410 Saint-Denis
serge.quilici@cirad.fr

Isabelle ROBÈNE-SOUSTRADE
UMR Cirad-Université de la Réunion
« Peuplements végétaux et bioagresseurs
en milieu tropical »
Pôle de protection des plantes
7 chemin de l'Irat
97410 Saint-Denis
isabelle.soustrade@cirad.fr

Cécile ROBIN
UMR Inra-Université Bordeaux I
« Biodiversité, gènes et communautés »
Domaine de l'Hermitage
69 route d'Arcachon
33612 Cestas cedex
cecile.robin@bordeaux.inra.fr

François ROGER
Cirad/Faculty of Veterinary Medicine
Kasetsart University
10900 Bangkok, Thaïlande
francois.roger@cirad.fr

Marie-Françoise ROLLAND-CACHERA
UMR Inserm-Inra-Cnam-Université
Paris 13 « Épidémiologie nutritionnelle »
5 rue Vertbois
75003 Paris
mf.cachera@uren.smbh.univ-paris13.fr

Philippe ROUMAGNAC
UMR Cirad-Inra-SupAgro Montpellier
« Biologie et génétique des interactions
plantes-agents pathogènes »
TA 41/K, Campus international
de Baillarguet
34398 Montpellier cedex 5
philippe.roumagnac@cirad.fr

Anne-Sophie ROY
OEPP
21 boulevard Richard Lenoir
75011 Paris
roy@eppo.fr

Philippe SABATIER
 UMR CNRS-UJF-EPHE-ENVL-INP
 « Techniques de l'ingénierie médicale
 et de la complexité – Informatique,
 mathématiques et applications »
 Domaine de la Merci
 38170 La Tronche
 philippe.sabatier@imag.fr

Ivan SACHE
 UR Inra « Biologie et gestion des risques
 environnementaux – Champignons
 phytopathogènes »
 BP 01
 78850 Thiverval-Grignon
 ivan.sache@grignon.inra.fr

Henri SEEGER
 UMR ENV-Inra « Bioagression,
 épidémiologie et analyse de risques »
 ENV Nantes Atlanpole
 La Chantrerie BP 40706
 44307 Nantes cedex 03
 seegers@vet-nantes.fr

Rachid SENOUSI
 UR Inra « Biostatistiques et processus
 spatiaux »
 Domaine Saint-Paul, Site Agroparc
 84914 Avignon cedex 9
 rachid.senoussi@avignon.inra.fr

Andy SHEPPARD
 CSIRO Entomology
 GPO Box 1700
 Canberra ACT 2601, Australie
 andy.sheppard@csiro.au

Samuel SOUBEYRAND
 UR Inra « Biostatistiques et processus
 spatiaux »
 Domaine Saint-Paul, Site Agroparc
 84914 Avignon cedex 9
 samuel.soubeyrand@avignon.inra.fr

Marc SOURIS
 UR IRD « Conditions et territoires
 d'émergence des maladies »
 29 Sathorn Thai Road
 Bangkok 10120, Thaïlande
 souris@ird.fr

Frédéric SUFFERT
 UMR Inra « Biologie et gestion des risques
 environnementaux – Champignons
 phytopathogènes »
 BP 01
 78850 Thiverval-Grignon
 frederic.suffert@grignon.inra.fr

Gaël THÉBAUD
 UMR Cirad-Inra-SupAgro Montpellier
 « Biologie et génétique des interactions
 plantes-agents pathogènes »
 TA 41/K, Campus international
 de Baillarguet
 34398 Montpellier cedex 5
 thebaud@supagro.inra.fr

Antoine TOUZÉ
 U618 Inserm « Protéases et vectorisation
 pulmonaire »
 Université de Tours, UFR de Sciences
 pharmaceutiques
 31 avenue Monge
 37200 Tours
 touze@univ-tours.fr

Annelise TRAN
 UMR Cirad-Cemagref-Engref
 « Environnement, télédétection
 et information spatiale »
 Maison de la télédétection
 500 rue Jean-François Breton
 34093 Montpellier cedex 5
 annelise.tran@cirad.fr

Philippe VANHEMS
 UMR CNRS-UCBL « Laboratoire
 d'épidémiologie et de santé publique »
 8 avenue Rockefeller
 69373 Lyon
 philipva@lyon-sud.univ-lyon1.fr

Éric VERDIN
 UR Inra « Pathologie végétale »
 Domaine Saint-Maurice
 BP 94
 84140 Montfavet
 eric.verdin@avignon.inra.fr

Les maladies émergentes

Gwenaël VOURC'H
UR Inra « Épidémiologie animale »
Site de Theix
63122 Saint-Genès-Champanelle
gwenael.vourch@clermont.inra.fr

Nathalie WÉRY
UR Inra « Biotechnologie de
l'environnement »
Avenue des Étangs
11000 Narbonne
weryn@supagro.inra.fr

Peter WHITTLE
Queensland University of Technology,
School of Mathematical Sciences
GPO Box 2434

Brisbane QLD 4001, Australie
peter.whittle@qut.edu.au

Annie YART
UR Inra « Zoologie forestière »
Avenue de la Pomme de Pin, Ardon
BP 20619
45166 Olivet cedex
annie.yart@orleans.inra.fr

Hervé G. ZELLER
Institut Pasteur – Centre national
des arbovirus
31 avenue Tony Garnier
69365 Lyon cedex 07
herve.zeller@pasteur.fr



Les maladies émergentes, causes de crises sanitaires potentiellement dévastatrices, représentent un enjeu majeur pour la santé végétale, animale et humaine. Difficiles à anticiper en raison de leur caractère nouveau et imprévisible, elles suscitent une réflexion pluridisciplinaire et une analyse spécifique. L'originalité de cet ouvrage est d'appliquer des concepts d'épidémiologie générale à l'émergence de maladies dans les domaines du végétal, de l'animal et de l'humain.

La première partie de l'ouvrage présente les facettes de l'émergence dans ces trois domaines. À partir d'études de cas concrets et de synthèses, les parties suivantes traitent de la détection et de l'analyse biologiques des émergences, de leur traitement statistique et de leur modélisation, des facteurs environnementaux qui les déterminent, et du franchissement de la barrière d'espèces par les virus. La dernière partie de l'ouvrage fait le point sur les politiques nationales et internationales de santé face à ces maladies.

Destiné aux étudiants, aux professionnels et aux chercheurs intéressés par une vision globale des maladies émergentes, l'ouvrage s'adresse également à tout public concerné par les problématiques actuelles et futures en santé végétale, animale et humaine.

Jacques Barnouin, vétérinaire, docteur en épidémiologie, est directeur de recherche au département « Santé animale » de l'Inra (UR « Épidémiologie animale », Clermont-Ferrand-Theix). Spécialiste de l'épidémiologie des maladies d'élevage, il a contribué à initier les recherches sur les maladies émergentes à l'Inra. Il s'est également intéressé à l'épidémiologie nutritionnelle humaine.

Ivan Sache, ingénieur agronome, docteur en phytopathologie, est chargé de recherche au département « Santé des plantes et environnement » de l'Inra (UR « Biologie et gestion des risques en agriculture - Champignons pathogènes des plantes », Thiverval-Grignon). Il a travaillé sur l'épidémiologie des maladies fongiques du blé, du colza, du cacaoyer et de l'hévéa.

Coanimateurs du programme transversal de recherches « ÉpiÉmerge », Jacques Barnouin et Ivan Sache ont coordonné le présent ouvrage en s'entourant de spécialistes français et étrangers de renom en santé végétale, animale et humaine.

45 €

ISBN : 978-2-7592-0510-3

éditions
Quæ

Éditions Cemagref, Cirad, Ifremer, Inra
www.quae.com



ISSN : 1777-4624
Réf. : 02197