

INRA Prod. Anim.,
2004, 17 (5), 355-363

J. BARNOUIN, G. VOURCH

INRA, Unité de Recherche
d'Epidémiologie Animale, F-63122
St Genès Champanelle

Courriel : barnouin@clermont.inra.fr

Les maladies émergentes : un défi pour le développement durable des productions animales

L'optimisation de la détection et de l'analyse de la pathologie émergente est un défi à relever, en référence aux crises sanitaires qui ont menacé la durabilité des filières animales, ou pourraient la menacer. Des stratégies, méthodes et outils adaptés sont à mettre en œuvre, de manière concertée, dans le but de mieux contrôler les conséquences néfastes des « nouvelles maladies ».

La prévention des maladies émergentes (figure 1) représente un défi majeur pour le 21^e siècle (CDC 1998, Salman 2004). Même si Charles Nicolle avait intégré dès les années 1930, sans le nommer, le concept d'émergence (qui correspond globalement à une augmentation d'incidence) dans sa réflexion épidémiologique, c'est historiquement l'épidémie, puis la pandémie de SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise) et ses ravages qui a été à l'origine d'une profonde remise en question de la notion de surveillance, de prévention et de gestion de la santé.

Dans le secteur animal, c'est bien sûr la crise de l'ESB (Encéphalopathie Spongiforme Bovine) qui a marqué les esprits et montré la

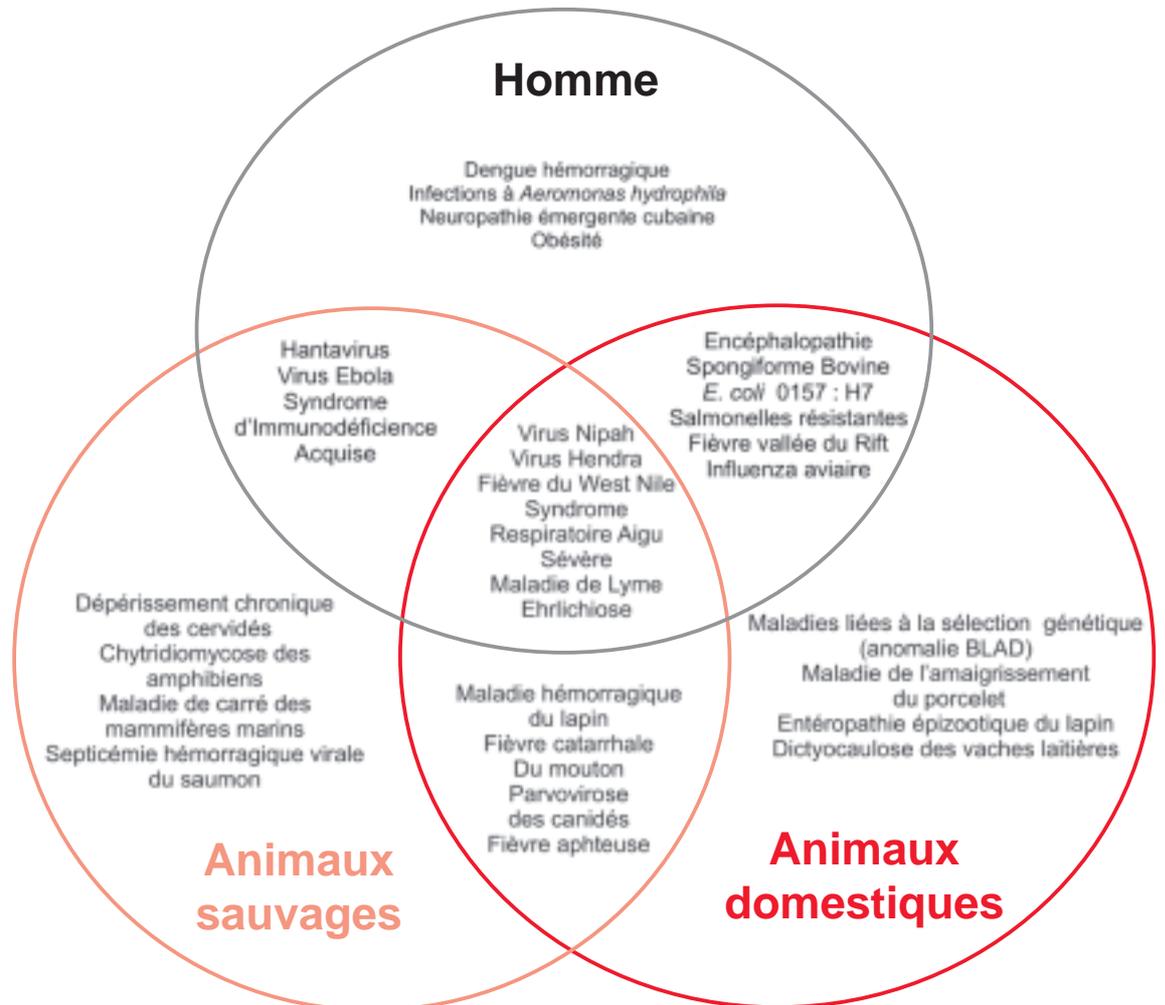
sensibilité des filières animales aux crises sanitaires (Lossouarn 2003). Ceci, non seulement parce que cette crise a entraîné des abattages massifs et mis en péril l'existence des exploitations, mais aussi parce que les réactions de protection du consommateur (reliées aux incertitudes concernant la fiabilité de la détection des animaux atteints, Saegerman *et al* 2003) et la probabilité de développer une maladie suite à l'ingestion de produits contaminés (Ghani *et al* 1998), auraient pu mettre à mal l'objectif de durabilité des filières animales (Foucher 2004, Chéron 2004) et la promotion d'une agriculture durable respectueuse de l'environnement, des hommes, des animaux et de la santé (Horrihan *et al* 2002).

Résumé

L'article présente d'abord le cadre global de l'étude des maladies émergentes à des fins de contrôle, d'évitement des crises sanitaires et de promotion d'une agriculture durable. Sont ensuite passées en revue les réalisations actuelles et les différentes étapes, méthodes et outils existants, en cours de mise au point ou qui nécessitent un travail de recherche (en matière de systèmes d'information, de méthodes biomathématiques, de stratégies épidémiologiques et de marqueurs de biologie moléculaire) afin d'être adaptés à l'étude des émergences. Au bout du compte, sont posés quelques principes d'organisation (synergies entre les acteurs du sanitaire : vétérinaires, éleveurs, chercheurs, gestionnaires de la santé, collectivités locales) à concrétiser pour aboutir à une vigilance efficace vis-à-vis des maladies potentiellement émergentes et pouvoir relever au mieux le défi qu'elles posent aux sociétés animales et humaines en voie de globalisation.

La mondialisation des échanges et l'évolution des techniques industrielles, des méthodes de fabrication des produits biologiques, des pratiques d'élevage, en même temps que les évolutions environnementales (changements climatiques, développement de la faune sauvage, déforestation), le bioterrorisme, les pratiques frauduleuses alliées à des déficits de contrôle, ainsi que la difficulté de prise en compte des risques épidémiologiques dépendant des liens entre l'Homme et l'animal sauvage (contacts, consommation) ont entraîné – ou menacent d'entraîner – d'autres crises sanitaires. Celles-ci pourraient porter des coups fatals à l'économie de certaines

Figure 1. Exemples de maladies émergentes et ré-émergentes au croisement des animaux sauvages, des animaux domestiques et de l'Homme.



productions animales, dès lors qu'un risque humain semblerait exister au travers du développement d'émergences animales (virus « en provenance » du poulet et du porc). Surtout que récemment plusieurs crises sanitaires (outre celles du SIDA et de l'ESB) se sont enchaînées en marquant profondément la société, qu'il s'agisse du rôle avéré de l'hormone de croissance dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou des conséquences potentielles ou réelles, chez l'animal et/ou chez l'homme, de la canicule, des virus grippaux émergents, de la ré-émergence de la fièvre aphteuse ou bien de la possible installation sous nos latitudes du virus de la fièvre à virus West-Nile (Zientara et Mailles 2003). Et au final, la confiance du consommateur, une des clés de l'agriculture durable, pourrait être encore plus radicalement remise en question à la prochaine crise (Mesly 2004).

Le défi posé par les maladies animales émergentes en terme de prévention, de contrôle, d'éradication et de risques pour l'Homme est donc bien à relever. Mais en matière d'émergence, force est de constater qu'il y a aujourd'hui plus de questions à poser – et de réflexions à faire – que de réponses concrètes à apporter en termes de dispositifs et d'outils. Ainsi, sommes-nous armés, en tant

que première puissance agricole européenne, pour répondre au défi de la pathologie émergente, qui fait partie des éléments à considérer si l'on veut avancer dans la voie de l'agriculture durable ? Avons-nous pris la mesure des risques ? Sommes-nous en passe de développer des stratégies de protection des filières, une « culture » de l'émergence ? Dans quels domaines investir pour nous organiser de manière efficace, face à la menace ? Quelles synergies scientifiques et sociétales développer (mettant en jeu médecine, biologie, sciences agronomiques, écologie, informatique et mathématiques) pour pouvoir débrouiller l'écheveau des causes pouvant conduire à l'émergence de nouveaux problèmes de santé chez l'animal ?

1 / Définition et approche transversale de l'émergence

1.1 / La notion de maladie émergente

Avant de proposer des éléments de réponse en vue d'une meilleure maîtrise des émergences animales, précisons les contours du

concept – récent et à ce titre, pas encore totalement fixé – de maladie émergente. Une maladie émergente peut correspondre : 1) au développement d'une « maladie nouvelle » (sous-tendant un nouveau mécanisme de pathogénicité, un nouveau pathogène, un nouveau vecteur, une nouvelle souche, l'adaptation à une nouvelle espèce ou l'apparition d'une anomalie génétique) distincte (par sa gravité et/ou ses symptômes et/ou sa dynamique épidémiologique) d'entités pathologiques déjà décrites ; 2) à une maladie a priori connue, mais dont l'incidence, mesurée sur une période de référence que Morse (1989) a proposé de fixer à 20 ans, a augmenté significativement au niveau d'une zone et d'une population données. Ainsi, concernant la grippe, qui sévit de manière épidémique et saisonnière, on ne pourrait parler d'émergence que si « l'épidémie hivernale classique » entraînait un nombre de cas supérieur à l'incidence hivernale moyenne mesurée au cours des 20 dernières années.

Si la notion de maladie émergente correspond très généralement à une augmentation brutale de cas à partir d'une situation voisine du « zéro cas » (ESB, entéropathie épizootique du lapin), elle peut également correspondre à une augmentation graduelle d'incidence. Ainsi, l'accroissement d'environ 25 % sur les 15-20 dernières années de la fréquence des mammites cliniques chez la vache laitière (Barnouin *et al* 1983, Barnouin *et al* 1999), liée notamment à l'augmentation progressive des niveaux de production laitière, peut faire considérer que la forme clinique de l'infection mammaire correspondant à une émergence, bien que cette pathologie ne soit pas classiquement considérée comme en émergence. Par ailleurs, si pour une maladie donnée, une phase d'émergence a déjà eu lieu dans le passé sur un même territoire et une même espèce, on parlera – en cas de nouvelle augmentation d'incidence – de ré-émergence. Il convient par ailleurs d'étendre la notion d'émergence, classiquement attachée aux maladies infectieuses, à des maladies non infectieuses. En effet, des troubles d'origine génétique (anomalie BLAD des bovins : Shuster *et al* 1992) et toxico-nutritionnelle (neuropathie émergente chez l'Homme à Cuba : Barnouin *et al* 2001) font partie des problèmes de santé émergents.

1.2 / Nécessité d'une approche transversale

L'analyse des émergences, requérant de fait l'utilisation synergique de concepts, de disciplines et de savoir-faire variés, implique une approche pluridisciplinaire et transversale. C'est d'ailleurs ce type d'abord scientifique qu'a retenu l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), au travers du programme transversal de recherches 2003-2005 « EPIdémiologie et risques EMERGEnts » (EpiEmerge) (Barnouin *et al* 2002). L'objectif de ce programme transversal qui comporte 3 volets, détection de l'émergence, conditions

d'émergence, émergence et barrière d'espèce, est de définir, au travers d'une collaboration incluant des équipes de recherche de 8 départements¹ de l'INRA, des stratégies, des méthodes et des outils épidémiologiques destinés à mieux maîtriser la pathologie émergente animale et végétale ; ceci afin de donner à l'Institut une expertise la plus partagée possible sur l'émergence et lui permettre de mieux répondre aux attentes sociétales en la matière à partir de la création de collectifs de recherche pérennes et aisément mobilisables.

L'approche transversale de la notion d'émergence, initiée en France via EpiEmerge au niveau de l'animal et du végétal, doit être encore développée : 1) en créant des liens avec les professionnels et les organismes en charge de la gestion de la santé animale, afin que ceux-ci reprennent à leur compte le concept d'émergence à des fins de prévention et de contrôle au niveau des élevages ; 2) en mettant en œuvre des actions de recherche-développement centrées sur la pathologie animale émergente ayant une résonance en santé publique, en lien étroit avec la veille sanitaire médicale ; 3) en renforçant les recherches d'éco-épidémiologie de la santé (Guégan *et al* 2005) et en concrétisant scientifiquement la notion de biosécurité de l'environnement, étant donné l'implication des facteurs écologiques dans l'évolution de la pathologie ; 4) en initiant des programmes collaboratifs dédiés aux émergences associant des équipes du Nord (INRA, CIRAD...) et du Sud, et en déléguant à ces programmes les postes d'épidémiologistes qui leur seront nécessaires ; ceci afin de pouvoir mettre en place des schémas de travail capables d'aboutir, dans le contexte actuel de la mondialisation, à un contrôle optimum des conséquences délétères de la pathologie émergente.

2 / Détection des émergences

2.1 / Types d'émergences cliniques

L'étude précoce, voire prédictive, des maladies émergentes dans un but de contrôle, qui est une des réponses majeures aux questions que posent les émergences, requiert l'adoption de stratégies spécifiques. Celles-ci semblent devoir être principalement basées sur le dépistage clinique, qui permet de mettre en évidence, en référence à un filtrage d'observateurs compétents, le fait que l'on se trouve bien en présence d'entités pathologiques suspectes (CDC 1998). Néanmoins, le recours au laboratoire est indispensable pour aboutir, au-delà de l'approche clinique, à mettre en lumière les facteurs étiologiques à la base de l'émergence, voire à dépister l'émergence si un recueil représentatif et régulier de marqueurs pertinents vis-à-vis de pathogènes ou de xénobiotiques susceptibles d'être impliqués dans des émergences, peut être mis durablement en œuvre.

¹ Alimentation humaine, Ecologie des forêts prairies et milieux aquatiques, Environnement et agronomie, Génétique animale, Mathématiques et informatique appliquées, Microbiologie et chaîne alimentaire, Santé des plantes et environnement.

L'objectif, pour ce qui est du dépistage clinique, sera de détecter et documenter rapidement deux grands types de situations pouvant correspondre à des émergences. Le premier type concerne l'apparition de « syndromes atypiques », c'est-à-dire de syndromes dont le tableau clinique n'est pas attribuable à une maladie répertoriée, ou bien est attribuable à une maladie connue, mais présentant au moins une des caractéristiques suivantes : pathologie non connue dans la région d'émergence, non connue dans l'espèce affectée, ayant une gravité exceptionnelle ou récidivante (virus créant une immunodéficience et favorisant le développement d'infections bactériennes à répétition). En pratique, la détection d'un syndrome atypique peut correspondre, soit à une pathologie nouvelle, soit à une maladie rare ou mal documentée « mise à jour » par une plus grande attention portée à l'atypie (en particulier, suite à la mise en place d'une vigilance spécifique).

Le second type de situation clinique à prendre en compte pour détecter précocement les émergences concerne des maladies répertoriées que l'on choisit a priori de surveiller parce que l'on suspecte leur émergence via l'augmentation (apparente ou prévisible) de leur incidence ; ceci, soit à partir d'observations préliminaires, soit parce que les facteurs environnementaux ou les pratiques d'élevage liés à la maladie ont récemment subis – ou risquent de subir – des évolutions pouvant entraîner un accroissement d'incidence de la maladie (maladies vectorisées par les tiques : maladie de Lyme, ehrlichiose ; maladies vectorisées par les moustiques ou les culicoïdes : West Nile, Blue Tongue) (Zientara et Mailles 2003).

2.2 / Systèmes d'information en temps réel

La stratégie de contrôle de la pathologie émergente, afin d'être précoce, doit se baser sur la mise en œuvre de systèmes d'information interactifs. Un système, en cours de développement au Royaume-Uni, a, à terme pour objectif, l'intégration de l'ensemble des informations liées à la santé animale (système « RADAR » : Rapid Analysis and Detection of Animal related Risk, <http://www.defra.gov.uk/animalh/diseases/veterinary/strategydoc.pdf>). Par ailleurs, des outils sont développés en vue de la notification de cas cliniques en temps réel, avec plusieurs stratégies. Une approche de surveillance syndromique, basée sur la notification de syndromes considérés comme ne correspondant pas à des maladies connues, est développée dans le Kansas chez les bovins via un réseau vétérinaire (De Groot *et al* 2003), avec une saisie utilisant l'ordinateur et le téléphone portable. Une approche systématique, développée en Nouvelle-Zélande (système « VetPAD » : Veterinary Practitioner Aided Disease Surveillance System) (Mac Intyre *et al* 2003), consiste en la notification de l'ensemble des cas cliniques observés par les vétérinaires et à leur centralisation au sein d'une même base de données.

Quant au système « émergences » (<http://www.inra.fr/maladies-emergentes>) (figure 2), mis au point sur l'initiative de l'INRA, il a une vocation générique et a été conçu pour être à la fois un outil de recherche et un moyen de surveillance (Vourc'h et Barnouin 2003). Le système, mis en œuvre via la collaboration de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV) et d'un ensemble de partenaires institutionnels, a bénéficié de technologies et d'applicatifs informatiques puissants et intégrables (Oracle, Java, R, WebSphereStudio, ArcView, WinWap). Ce système est couplé à un réseau d'experts vers lequel des alertes automatiques peuvent être lancées, en fonction de l'évolution des cas atypiques correspondant à une même entité clinique. Il permet : 1) la notification de cas (syndromes atypiques et maladies sujettes à émergence) ; 2) la confection automatique d'enquêtes épidémiologiques à la demande ; 3) la fourniture de statistiques en temps réel aux niveaux élevage, clientèle et zone géographique. Par ailleurs, « émergences » donne la possibilité à tout collaborateur patenté d'avoir accès à l'ensemble des descriptifs cliniques. La généricité du système est assurée par le traitement multilingue des fichiers, la possibilité de notifier dans tous pays et région, chez toute espèce et catégorie animales, pour tout type d'observateur (vétérinaire praticien, responsable d'élevage, experts cliniciens) et à partir des principaux systèmes d'exploitation (Windows, MacOS, Unix). La possibilité de notification par téléphone portable (partenariat avec la société Prylos) doit contribuer à fiabiliser les notifications. Testé en 2003 par 10 praticiens vétérinaires, « émergences » requiert d'être évalué à grande échelle. Une telle évaluation débutera mi-2005. Elle portera sur les bovins, concernera les syndromes atypiques et des maladies-modèles (dont les maladies vectorisées via les tiques), deux départements (l'un majoritairement allaitant : Allier, et l'autre principalement laitier : Côtes d'Armor) une forte majorité des cabinets vétérinaires des zones-tests et associera des partenaires de l'élevage. Une réflexion sur une évaluation plurinationale du système « émergences » est par ailleurs en cours.

La détection efficace des maladies et syndromes potentiellement émergents n'est pas seulement tributaire de la mise en œuvre d'un système d'information avancé. Elle met aussi en jeu la capacité d'observation de l'éleveur et le sens clinique et épidémiologique du vétérinaire, et est liée, au niveau du praticien, au développement d'un état d'esprit nouveau de détection de l'atypique, de l'inhabituel, du bizarre. Cette capacité est dépendante, outre l'accès à une formation spécifique, de l'existence d'une mission correspondante attribuée aux vétérinaires, laquelle n'existe pas aujourd'hui de manière spécifique, bien qu'elle semble une des clés de la détection rapide – et la plus exhaustive possible – des émergences. Missionner le vétérinaire sur l'émergence, c'est lui donner un rôle à sa mesure de clinicien et de scientifique. C'est lui faire acquérir une « nouvelle culture » de sentinelle attentive à l'évolution de la pathologie, en vue de la préservation de la santé animale et

Figure 2. Page d'accueil de la version française du système d'information « émergences », outil informatique Oracle/Internet/Java dédié à la détection et à l'analyse épidémiologiques de la pathologie animale émergente (en bas, zone d'entrée dans le système réservée aux partenaires - gestionnaires de la santé et chercheurs - et, à gauche, zone d'information « grand public »).

de la santé publique, mais aussi de l'acquisition de nouvelles connaissances sur les mécanismes pathologiques (cf. l'exemple emblématique des prions). Pour ce qui concerne la santé publique, « *émergences* » a conclu un accord de partenariat avec l'Institut de Veille Sanitaire, témoignant de l'intérêt de cette structure, au cœur des problématiques épidémiologiques chez l'Homme, vis-à-vis des menaces reliées aux populations animales. Par ailleurs, la lutte contre les émergences passe par une collaboration étroite et organisée entre vétérinaires et éleveurs, premiers dispensateurs de soins et observateurs permanents des troupeaux. Enfin, la volonté de mieux contrôler les émergences doit tenir compte de la faune sauvage et de ses gestionnaires, au regard du rôle épidémiologique important joué par les espèces animales sauvages au niveau des zoonoses émergentes (Artois *et al* 2003).

3 / Surveillance des facteurs d'émergence

La capacité à diagnostiquer et faire les bonnes hypothèses sur la vigilance à mettre en place en matière de maladies répertoriées sujettes à émergence, est liée, en plus de la surveillance des cas, à l'existence de méthodes de diagnostic spécifiques. Elle passe aussi par la connaissance de l'évolution

des facteurs d'émergence connus des maladies surveillées, dont la nature peut être très diverse (changements environnementaux, pratiques d'élevage, introduction d'animaux ou de produits contaminés...).

En prenant l'exemple des maladies vectorielles, il faudrait notamment disposer de modèles climatiques (étant donné le risque d'apparition de maladies lié aux changements globaux et au développement de vecteurs) les plus génériques possibles (travail en cours à l'INRA) et qui tiennent compte de la biologie des vecteurs. Et par ailleurs, avoir une connaissance rigoureuse de la distribution et de l'évolution des populations d'animaux sauvages (Rongeurs, Cervidés, Suidés) qui ont un rôle dans les cycles épidémiologiques. S'agissant d'émergences liées à la sécurité alimentaire, autre exemple, il conviendrait de disposer d'informations actualisées sur l'ensemble des nouvelles sources et provenances alimentaires, ainsi que des nouvelles procédures de transformation, de stérilisation, de conservation et de consommation au niveau d'une espèce donnée. Rappelons à ce sujet que deux risques majeurs ont été pris en matière de sécurité alimentaire dans un passé récent : 1) la consommation intra-espèce (bovins, volailles) de déjections recyclées dans les années 70 ; 2) la consommation intra ou inter-espèce de protéines et de graisses dans les années 80, qui apparaît comme ayant

été à l'origine de l'ESB. Par ailleurs, la constitution de banques de tissus représentatives pour les principales espèces d'élevage, ainsi que l'existence d'une veille sur les risques liés à l'utilisation des cellules animales dans la fabrication de produits biologiques (vaccins notamment) constitueraient des aides précieuses en vue d'un traçage a posteriori des émergences. Beaucoup d'actions restent donc à mettre en place pour avoir une connaissance stratégique de l'évolution des facteurs d'émergence.

4 / Analyse de l'émergence

4.1 / Niveaux d'analyse

L'analyse d'une émergence comprend, dans une première étape, l'analyse de la réalité statistique de la maladie suspectée d'être émergente, puis la recherche des causes, ainsi que la mise en évidence, la modélisation et la validation des facteurs de risque et de contrôle de la maladie. La mise en œuvre de ces divers niveaux d'analyse peut être suivie, si possible, d'expérimentations de confirmation (exemple : réalisations d'infections expérimentales concernant le pathogène suspecté et observations des symptômes résultants). Au final, l'analyse de l'émergence doit déboucher sur la définition de moyens de contrôle aptes à diminuer l'impact sanitaire, économique et médiatique de l'émergence. Toutes ces actions, qui ne sont pas simples à mettre en œuvre, devraient être l'objet de réflexions coordonnées entre organismes et professions en vue de l'optimisation des ressources.

4.2 / Réalité biomathématique de l'émergence

D'un point de vue biomathématique, et dans l'hypothèse d'une bonne fiabilité des moyens de détection, la première étape de l'analyse d'une émergence est la mise en œuvre de méthodes statistiques permettant de décider si la dynamique précoce des cas correspond à un processus en croissance ou à une hétérogénéité. Deux types de situations sont alors à considérer :

a) l'émergence part d'une situation voisine du « zéro cas » (exemple : ESB), pour augmenter plus ou moins progressivement. On se trouve, dans ce cas, dans une problématique de type détection de seuils, c'est à dire la détection du moment où l'on peut considérer que la distribution des épisodes cliniques de la maladie potentiellement émergente correspond à un début d'augmentation d'incidence (incidence non nulle ou supérieure à la distribution de cas erratiques). La problématique est alors proche de celle concernant une épidémie de maladie connue, sinon que dans le cas d'une « maladie nouvelle », on n'a aucune connaissance de la dynamique attendue des cas.

b) l'émergence correspond à une maladie endémique (exemple : syndromes respiratoires aigus) avec une émergence locale de cas correspondant à l'émergence d'une situation de gravité (apparition d'un variant pathogène ou d'un nouveau pathogène mimant la maladie endémique classique) : le problème est alors de mettre en évidence des agrégats spatio-temporels de cas (nombre de cas déclarés dans un lieu et une fenêtre temporelle donnés) qui soient significatifs, et le restent après qu'aient été introduits dans les modèles des variables mettant en jeu des facteurs de risque connus de la maladie étudiée.

Dans le premier cas, la dynamique d'émergence pourrait être analysée via l'évaluation des processus des instants de records (statistique de la détection des augmentations d'occurrence d'un événement au cours du temps), travail issu du domaine des processus extrêmes (Coles 2001). Quelles que soient les méthodes retenues, les statistiques construites devront être robustes vis-à-vis du petit nombre de cas et du processus sous-jacent (Embrechts *et al* 1994) et permettre de différencier l'hypothèse de cas sporadiques contre l'alternative de l'émergence. On voit ici tout l'intérêt de développer des méthodes adaptées aux événements rares, dans l'optique de mettre au point des règles de décision permettant d'affirmer, le plus précocement possible et avec une probabilité acceptable, la réalité d'une émergence.

Dans le second cas, la détection d'agrégats de cas dans l'espace et le temps, puis l'étude des facteurs épidémiologiques associés, s'appuieront principalement sur les développements de la théorie des processus ponctuels marqués spatiaux. Il s'agira en fait d'effectuer la modélisation stochastique de la répartition d'un ensemble de points disséminés dans l'espace et le temps, correspondant aux élevages et à leurs statuts vis-à-vis de la maladie dont on cherche à juger de l'émergence localisée. Dans la variété de modèles susceptibles d'être adaptés à la détection spatio-temporelle des émergences, on peut citer les processus de branchements spatiaux, de Bartlett-Lewis, de Neyman-Scott et de Cox (Chen *et al* 1993). L'applicabilité de ces méthodes statistiques, par ailleurs bien documentées, à la détection d'émergences locales sera précisée d'ici la fin 2005, grâce à une collaboration entre les départements INRA de Mathématiques et Informatique Appliquées et de Santé Animale.

Quels que soient le type d'émergence et les méthodes utilisées, il conviendra cependant de pouvoir précocement décider si la dynamique épidémiologique observée répond à un schéma classique d'émergence ; ou si, au contraire, elle semble échapper à toute forme de dynamique naturelle et qu'on puisse alors la suspecter d'être reliée à des intentions à soubassement bioterroriste. Ces éléments, et les moyens de contrôle possibles de l'émergence, devront être pris en compte, autant que faire se peut, dans la modélisation.

4.3 / Analyse au laboratoire

La question des analyses de laboratoire à mettre en oeuvre dans l'analyse d'une émergence animale est à ce jour très peu documentée. Lors d'un récent séminaire fermé organisé en septembre 2004 par le « Center for Emerging Issues » (Fort Collins, USA), cette question a été soulevée. Par ailleurs, le programme transversal INRA « EpiEmerge » (Barnouin *et al* 2002) a mis en place une réflexion sur ce thème. D'après les réflexions en cours, la recherche des facteurs étiologiques de l'émergence doit notamment pouvoir s'appuyer sur des techniques innovantes de recherche de pathogènes sans a priori dans un milieu donné, que celui-ci concerne des vecteurs animés (bactériogramme de populations de tiques), des effluents à risque (effluents d'abattoir), des liquides biologiques (sang) ou des productions (lait). Concernant les bactéries, les méthodes (D/TGGE : Denaturing/Temperature Gel Gradient Electrophoresis, SSCP : Single Strand Conformational Polymorphism) basées sur l'analyse des gènes codant pour l'ARN ribosomal 16S (Stackebrandt et Rainey 1995) mises au point, au départ, dans le cadre de l'analyse des mutations, apparaissent particulièrement intéressantes à évaluer dans le cadre de l'analyse d'émergences. Ces méthodes, qui ont leurs limites et restent à mieux codifier, sont destinées à mettre en évidence les bactéries (connues et inconnues) présentes dans un milieu (figure 3), quelles que soient leurs capacités à se développer sur des milieux de culture. Outre les bactéries, une réflexion similaire doit être menée au niveau des virus (Clewley 2004), voire des parasites à partir de l'ARNr 18S, afin de ne pas limiter les possibilités d'analyse des émergences au monde bactérien. Pour pouvoir utiliser ces méthodes dans un cadre épidémiologique, il conviendrait de mettre en place des plates-formes technologiques partagées, permettant de réaliser un ensemble de techniques sans a priori avec fiabilité, rapidité et contraction des coûts, et d'accélérer la standardisation des méthodes.

D'autres réflexions, initiées au cours du séminaire international sur la détection et l'analyse de la pathologie sont nécessaires en matière de techniques d'analyse. On aurait notamment besoin, pour espérer mettre en évidence les causes de l'émergence d'un syndrome atypique, de disposer de batteries analytiques codifiées - par espèce - à des fins de « dispatching étiologique ». Ces méthodes pourraient notamment concerner :

1) la réalisation d'un bilan anatomo-pathologique (ainsi qu'une autopsie, en cas de mort ou de sacrifice) ;

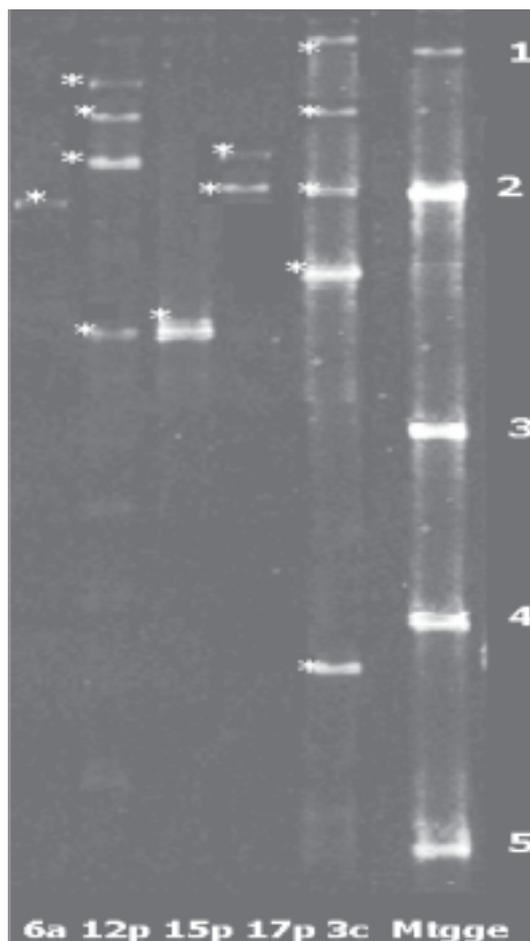
2) la mise en oeuvre de tests « d'orientation diagnostique », en vue de détecter la présence : a) d'un syndrome inflammatoire de nature infectieuse ou non infectieuse : numération-formule sanguine, haptoglobulinémie ; b) d'une atteinte d'organes : enzymes à localisation hépatique; c) d'une situation de déséquilibre nutritionnel : par exemple, chez les bovins, dosage de la calcémie, ainsi que du 3-hydroxybutyrate plasmatique dans le but de

détecter les situations d'insuffisance énergétique (Barnouin *et al* 1994).

4.4 / Analyse épidémiologique

L'analyse épidémiologique d'une émergence atypique est destinée à mettre en évidence les facteurs de risque de la maladie. Elle doit d'abord comporter une phase d'expertise (entretiens avec les praticiens et/ou visites in situ) concernant le contexte d'apparition des premiers cas. Expertise organisée à partir d'un réseau d'experts déjà constitué, comme dans le système « émergences ». Ensuite, il convient de mettre au point des enquêtes « cas » (conduites au niveau des seuls élevages atteints) (cf. l'exemple « historique » de l'ESB en Grande-Bretagne : Wilesmith 1993)

Figure 3. Exemple de gel de PCR-TGGE (Temperature Gel Gradient Electrophoresis), méthode de biologie moléculaire permettant de mettre en évidence - sans a priori sur les espèces recherchées - l'ensemble des bactéries présentes dans un milieu. Le gel présenté concerne les bactéries pathogènes et symbiotiques (connues ou potentiellement émergentes) retrouvées dans l'ADN extrait de 2 tiques (*Ixodes ricinus*) (6a, 3c), et par ailleurs de 3 pools de tiques (12p, 15p, 17p) en référence à un marqueur (Mtgge) sur lequel sont repérées des bactéries connues (1 à 5) (photographie L. Halos).



ou des études « cas-témoins » conduites sur des élevages atteints et des élevages sains et nécessitant de disposer d'une base d'information exhaustive pour choisir les témoins sains de manière aléatoire. Pour mettre au point ces enquêtes, on se basera sur les premières hypothèses concernant les facteurs potentiellement liés au développement du syndrome suspect en se basant sur les enseignements des expertises préliminaires et de la bibliographie. Le système « *émergences* » permet d'ailleurs de réaliser aisément des structures logiques de formulaires d'enquêtes épidémiologiques et les tables informatiques correspondantes. Quoi qu'il en soit, la mise en œuvre précoce d'études cas ou cas-témoins apparaît comme un point capital à prendre en considération, pour éviter ce qui s'est passé au niveau de l'ESB, pour laquelle des données épidémiologiques caractérisant le système d'élevage ne semblent pas avoir été systématiquement collectées dans les troupeaux atteints – malgré l'excellence du travail des autorités sanitaires en charge de la maladie – avec à la clé une plus grande difficulté d'analyse des facteurs de risques.

La vérification de la réalité d'une émergence - et des conditions présidant à cette émergence - au niveau national à partir de constats réalisés dans des situations particulières ou via des zones-pilotes peut également être testée sur des échantillons représentatifs d'élevages comme ceux gérés avec professionnalisme par le SCEES (Service Central des Etudes et Enquêtes Statistiques du Ministère de l'Agriculture) dans le cadre d'enquêtes à but économique (échantillons stratifiés qui pourraient être utilisés avec profit à des fins épidémiologiques, cf. études menées par l'INRA avec le SCEES, Barnouin 1988, Gay et Barnouin 2003).

Conclusion

La prévention des maladies émergentes requiert, au delà d'un processus cohérent de détection et d'analyse, de fortes synergies d'objectifs et de moyens entre l'ensemble des partenaires de la santé animale (Hendrikx 2003, Saegerman *et al* 2003). A ce sujet, la transversalité INRA EpiEmerge apparaît comme un mode de travail porteur d'avenir, notamment parce qu'il associe des équipes de scientifiques possédant des expériences diversifiées et complémentaires et qu'il comporte un partenariat étoffé, allant de la recherche pointue à l'action sur le terrain.

En référence aux émergences, les synergies à mettre en œuvre pour garantir la sécurité et la durabilité des filières animales, passent par la définition d'actions concertées entre structures publiques et professionnelles concernées. Une fois coordonnés, ces acteurs seraient à même de mettre à disposition les équipes, les idées, les méthodes et les techniques indispensables à l'analyse optimale de la pathologie émergente. Et l'on pourrait, à partir d'une telle mise en commun, espérer cheminer vers une conception ouverte, interactive et intellectuellement motivante de la vigilance épidémiologique, qui viendrait compléter la conception incontournable, mais a priori non suffisante, de la surveillance de maladies listées.

Remerciements

Très sincères remerciements aux collègues, unités et départements de l'INRA qui ont contribué à la construction du programme transversal « EpiEmerge », ainsi qu'aux partenaires (SNGTV, ENV, AFSSA, OIE, InVS, MAAPAR, ISIMA, Sté Link'Age, Sté Prylos) qui ont participé à la mise au point du système « *émergences* ».

Références

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

Barnouin J., 1988. Pathologie des vaches laitières en Bretagne. Relations avec l'alimentation et le logement. *Cah. Stat. Agric.*, 2/6, 35-48.

Barnouin J., Chacornac J.P., Aissaoui C., El Idilbi N., Mazur A., 1994. Comment dépister des déséquilibres biologiques et les troubles de santé chez la vache laitière dans le cadre d'études éco-pathologiques ? *Vet. Res.*, 25, 104-109.

Barnouin J., Fayet J.C., Brochart M., Bouvier A., Paccard P., 1983. Enquête éco-pathologique continue : 1. Hiérarchie de la pathologie observée. *Ann. Rech. Vét.*, 14, 247-252.

Barnouin J., Geromegnace N., Chassagne M., Dorr N., Sabatier P., 1999. Facteurs structurels de variation des *INRA Productions Animales, Décembre 2004*

niveaux de comptage cellulaire du lait et de fréquence des mammites cliniques dans 560 élevages bovins répartis dans 21 départements français. *INRA Prod. Anim.*, 12, 39-48.

Barnouin J., Sache I. et al, 2002. La transversalité « Epidémiologie et risques émergents », INRA, Paris, 58p.

Barnouin J., Verdura Barrios T., Chassagne M., Perez Cristia R., Arnaud J., Fleites Mestre P., Esther Montoya M., Favier A., 2001. Nutritional and food protection against epidemic emerging neuropathy. Epidemiological findings in the unique disease-free urban area of Cuba. *Intern. J. Vitam. Nutr. Res.*, 71, 274-285.

Centers for Disease Control and prevention (CDC), 1998. Preventing emerging infectious diseases. A strategy for the 21st century. Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta, Georgia, 75p.

- Chen R., Connelly R., Mantel N., 1993. Analysis post alarm data in a monitoring system in order to accept or reject the alarm. *Stat. Med.*, 12, 1807-1812.
- Chéron C., 2004. Porc et développement durable : la crise laisse-t-elle sa chance à la profession ? *Agro Performances*, 100, 44-47.
- Clewley J.P., 2004. A role for arrays in clinical virology : fact or fiction ? *J. Clin. Virol.*, 29, 2-12.
- Coles S., 2001. An introduction to statistical modelling of extreme values. *Springer Series in Statistics*. Springer-Verlag, London, 208p.
- De Groot B.D., Spire M.F., Sargeant J.M., Robertson D.C., 2003. Preliminary assessment of syndromic surveillance for early detection of foreign animal disease incursion or agriterrorism in beef cattle populations. 10th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE). *Viña Del Mar, Chili*, 17-21 nov. 2003.
- Embrechts P., Küppelberg C., Mikosch T., 1994. Modelling extremal events for insurance and finance. *Applications of mathematics*, Springer-Verlag, Berlin, 645p.
- Foucher F., 2004. La durabilité de la filière laitière est aussi une question de prix. *Agro Performances*, 100, 38-42.
- Ghani A.C., Ferguson N.M., Donnelly C.A., Hagenaars T.J., Anderson R.M., 1998. Estimation of the number of people incubating variant CJD. *Lancet*, 352, 1353-1354.
- Gay E., Barnouin J., 2003. Epidemiological characteristics of bovine influenza in France from a random selected sample of herds at a national level. 10th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics » (ISVEE). *Viña del Mar, Chili*, 17-21 nov. 2003.
- Guégan J.F., Morand S., Poulin R., 2005. Are there general laws in parasite community ecology ? The emergence of spatial parasitology and epidemiology. In: *Parasitism and Ecosystems*, F. Thomas, J. F. Guégan, F. Renaud (ed.), Oxford University Press, 22-42.
- Hendriks P., 2003. Adaptation des réseaux de surveillance épidémiologique aux conditions de l'émergence. *Epidémiol. et Santé anim.*, 44, 51-51.
- Horrigan L., Lauwrence R.S., Walker P., 2002. How sustainable agriculture can address the environmental and human health harms of industrial agriculture ? *Env. Health Perspect.*, 110, 445-456.
- Lossouarn J., 2003. Stratégies dans les filières animales. *INRA Prod. Anim.*, 16, 317-324.
- MacIntyre L.H., Davies P.R., Alexander G., O'Leary B.D., Morris R.S., Perkins N.R., Jackson R., Poland R., 2003. VetPAD - Veterinary practitioner aided disease surveillance system. 10th symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics » (ISVEE). *Viña del Mar, Chili*, 17-21 nov. 2003.
- Mesly N., 2004. Commerce mondial de la viande : la prochaine crise pourrait être pire que celle de la vache folle. *Coopérateur Agricole*, 33, 20-22.
- Morse S.S., 1989. Emerging viruses. *Am. Soc. Microbiol. News*, 55, 358-360.
- Saegerman C., Speybroeck N., Roels S., Vanopdenbosch E., Thiry E., Berckvens D., 2003. Amélioration de la détection d'une maladie émergente : exemple de l'encéphalopathie spongiforme bovine. *Epidémiol. et Santé anim.*, 44, 61-67.
- Salman M.D., 2004. Controlling emerging diseases in the 21st century. *Prev. Vet. Med.*, 62, 177-184.
- Shuster D.A., Kehrl M.E., Ackermann M.R., Gilbert R.O., 1992. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc.Nat. Acad.Sci. USA*, 89, 9225-9229.
- Stackebrandt E., Rainey F.A., 1995. Partial and complete 16S rDNA sequences, their use in generation of 16S rDNA phylogenetic trees and their implications in molecular ecological studies. *In : Molecular Microbiol Ecology Manual*, 1-17, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht,
- Vourc'h G., Barnouin J., 2003. How to improve the detection of animal emerging diseases? A two-level (veterinarian/farmer) approach based on an Internet-Oracle® database. 10th symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics » (ISVEE). *Viña del Mar, Chili*, 17-21 nov. 2003.
- Wilesmith J.W., 1993. BSE : epidemiological approaches, trial and tribulations. *Prev. Vet. Med.*, 18, 33-42.
- Zientara S., Mailles A., 2003. Les virus de la fièvre catarrhale des ovins (FCO) et de la fièvre du Nil Occidental (West-Nile) : le retour ! *Epidémiol. et Santé anim.*, 44, 127-130.

Abstract

Emerging diseases: a challenge for development of sustainable animal productions

This paper first displays the global framework for the study of emerging diseases aimed at disease control, sanitary crises avoidance and promotion of sustainable agriculture. Then, the research programmes, stages, methods and tools that are needed for emerging disease study and control are presented. These are either already available, under development or awaiting for research studies. They mainly concern information systems, biomathematics, epidemiological methods and molecular biology markers. Finally, some of the main organisa-

tional principles (synergies between health protagonists: veterinarians, herdsman, researchers, health managers, local authorities) are introduced. These principles have to be satisfied if we want to reach an efficient vigilance towards potentially emerging diseases and to take up the challenge that is facing animal populations and human societies en route for globalisation.

J. BARNOUIN, G. VOURC'H, 2004. Les maladies émergentes : un défi pour le développement durable des productions animales. *INRA Prod. Anim.* 17, 355-363.

