

Détection et analyse épidémiologique de la pathologie animale émergente à des fins de contrôle : comment relever le défi ?

Detection and epidemiological analysis of animal emerging diseases for control purpose: how to take up the challenge?

Par Jacques BARNOUIN⁽¹⁾ et Gwenaél VOURC'H⁽¹⁾
(communication présentée le 27 mai 2004)

RÉSUMÉ

La communication 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 de l'agriculture durable. Sont ensuite présentés les différentes étapes, méthodes et outils existants, en cours de mise au point ou nécessitant un travail de recherche (en matière de systèmes d'information, de biomathématiques, d'épidémiologie et de biologie moléculaire), en vue d'être utilisés dans l'étude des émergences. Au bout du compte, sont posés quelques principes d'organisation (synergies entre les acteurs du sanitaire) qui seraient 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.

Mots-clés : maladie émergente, agriculture durable, épidémiologie, système d'information, biomathématique, marqueur moléculaire.

(1) Laboratoire d'Epidémiologie Animale, INRA, Centre de Recherches de Clermont-Ferrand-Theix, 63122 St-Genès-Champanelle

SUMMARY

The presentation first presents the global framework for the study of emerging diseases aiming at disease control, sanitary crises avoidance and promotion of sustainable agriculture. Then, the different stages, methods and tools that are needed for emerging disease study are presented. These can be either available, under development or awaiting for research studies. They mainly concern information system, biomathematics, epidemiology and molecular biology. Finally, some of the main organizational principles (synergy between health protagonists) are introduced. These principles have to be realized 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 globalization.

Key words : emerging disease, sustainable agriculture, epidemiology, information system, biomathematics, molecular marker.

• UN DÉFI A RELEVÉ : LE CONTRÔLE DES MALADIES ÉMERGENTES

Pour les “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC, 1998), la prévention des maladies émergentes infectieuses représente un défi majeur pour le XXI^e siècle (SALMAN, 2004). Charles Nicolle avait déjà intégré, sans le nommer, le concept d'émergence au travers de sa réflexion dès les années 1930 (TOMA et THIRY, 2003). Néanmoins, c'est la pandémie de SIDA et ses ravages, matérialisés par des dizaines de millions de morts, 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. Mais 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 bouleversements climatiques, le bioterrorisme, les pratiques frauduleuses alliées à des déficits de contrôle, ainsi que la connaissance imparfaite des risques concernant les contacts homme-animal sauvage, ont conduit à de nouvelles crises sanitaires. Et ces crises, diverses dans leurs modalités et leurs implications, vont de la contamination de l'hormone de croissance aux conséquences de la canicule, en passant par le syndrome respiratoire aigu sévère et la menace du virus West-Nile.

Le défi des maladies émergentes est donc bien à relever. Mais sommes-nous armés pour répondre à ce défi, par ailleurs directement relié à la notion d'agriculture durable ? Avons-nous pris la mesure des risques encourus par les filières ? Sommes-nous en passe de développer des stratégies, des méthodes, des outils, une “culture” de l'émergence ? Dans quels domaines investir, afin de pouvoir nous organiser de manière efficace, si émerge une nouvelle crise ?

Avant de proposer des éléments de réponse, rappelons qu'une maladie infectieuse émergente est considérée, soit comme une “maladie nouvelle” cliniquement distincte (symptômes, gravité, dynamique) d'entités pathologiques déjà décrites, soit comme une maladie *a priori* connue, mais dont l'incidence, mesurée sur un espace-temps défini, augmente dans une zone donnée ou au sein d'une popula-

tion donnée, par rapport à des chiffres de référence (MORSE, 1989 ; SMOLINSKI, HAMBURG et LEDERBERG, 2003). 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. Si pour une maladie donnée, une phase d'émergence a eu lieu dans le passé sur un même territoire et chez une même espèce, on parlera - en cas de nouvelle augmentation d'incidence - de ré-émergence (d'où l'importance, pour mieux appréhender les risques d'émergence, de dresser une typologie des émergences passées).

Il convient par ailleurs d'étendre la notion d'émergence au delà des maladies infectieuses et de la diffusion de d'agents infectieux nouveaux ou à pouvoir pathogène accru. En effet, des troubles d'origine génétique (Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency chez les bovins), toxiconutritionnelle (neuropathie chez l'Homme à Cuba, BARNOUIN *et al.*, 2001) ou sous dépendance climatique (surmortalité de l'été 2003 en France, HEMON et JOUGLA, 2003), sont des émergences dans la mesure où ces problèmes de santé ont été statistiquement validés dans leur variation d'incidence. Quoi qu'il en soit, l'analyse de l'émergence, requérant l'utilisation de concepts et savoir-faire variés, implique une approche pluridisciplinaire et transversale. C'est justement l'abord scientifique qu'a retenu l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) au travers du programme transversal “EPIdémologie et risques EMERGENTS” (EpiEMerge), mis en place en 2003 (BARNOUIN et SACHE, 2002), et qui témoigne de la volonté de l'INRA d'investir en matière de méthodes et d'outils dédiés à la prévision et à l'analyse épidémiologique de la pathologie émergente.

• TYPES D'ÉMERGENCES CLINIQUES

L'étude précoce, voire prédictive, des maladies émergentes requiert l'adoption de stratégies d'étude spécifiques. Le but est alors de détecter et de documenter le plus précocement possible les émergences potentielles, objectifs correspondant à deux grands types de situations cliniques :

1) l'apparition d'un **syndrome atypique** se traduisant par :

- soit un tableau clinique non attribué à une maladie répertoriée ;
- soit un tableau clinique attribué à une maladie répertoriée, mais ayant au moins une des caractéristiques suivantes : non connue ou très rare dans la région d'émergence, non connue ou très rare dans l'espèce (franchissement possible de la barrière d'espèce), présentant une gravité exceptionnelle (notion d'îlots de virulence), ne répondant pas à un traitement considéré comme efficace (infections banales récidivantes dépendant d'un agent pathogène non identifié : exemple du VIH).

En pratique, la détection d'un syndrome atypique peut correspondre, soit à une émergence, soit à la mise en évidence d'une maladie rare ou mal documentée (dont le diagnostic sera plus facilement établi dans le cadre de la mise en place d'une vigilance concernant les atypies cliniques).

2) **une maladie répertoriée sujette à émergence** : il s'agit d'une maladie dont on suspecte l'émergence, soit à partir d'observations préliminaires, soit parce que les facteurs environnementaux – ou les pratiques d'élevage – liés à la maladie ont récemment subi ou risquent de subir des évolutions susceptibles d'entraîner une augmentation d'incidence (maladies vectorisées par les tiques : maladie de Lyme, ehrlichiose ; maladies vectorisées par les moustiques : West Nile, Blue Tongue) (ZIENTARA et MAILLES, 2003).

La capacité à faire les bonnes hypothèses sur les maladies sujettes à émergence dont il convient de surveiller la dynamique des cas, est liée à la connaissance de l'évolution des facteurs d'émergence connus pour ces maladies. En reprenant l'exemple des maladies vectorielles, il faut disposer de modèles climatiques adaptés à la modélisation statistique, qui soient les plus adaptables possibles à diverses échelles spatiales et temporelles (travail en cours en collaboration avec l'Unité BioClim de l'INRA), de manière à pouvoir tenir compte de la biologie des différents vecteurs. Pour les émergences liées à la prise alimentaire, il faudrait disposer d'informations actualisées sur l'ensemble des nouvelles sources et provenances alimentaires, ainsi que sur les nouvelles procédures de transformation, stérilisation, conservation et consommation correspondant à une espèce donnée (deux risques majeurs ont été pris par le passé en référence à la santé animale : la consommation intra-espèce d'une part de déjections recyclées et d'autre part, de protéines et de graisses). Par ailleurs, la mise sur pied de banques de tissus et l'analyse des 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 historique des émergences.

• DÉTECTION DES ÉMERGENCES

Toute stratégie de recherche et de contrôle des émergences doit d'abord être basée sur une détection clinique précoce via des systèmes d'information interactifs en temps réel. De tels systèmes sont en phase de définition, notamment en Nouvelle-Zélande (VetPAD) et en Grande Bretagne (RADAR). En France, l'INRA a réalisé le système "émergences" (<http://www.inra.fr/maladies-emergentes>), grâce à un ensemble de collaborations, dont celle de la Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires (SNGTV). Ce système (VOURC'H et BARNOUIN, 2003) bénéficie de logiciels, langages et applicatifs informatiques de pointe (Oracle, Java, WebSphereStudio, R, ArcView, WinWap). Utilisé pour l'instant à des fins de recherche, mais destiné à être un outil de gestion des risques émergents, "émergences" peut être couplé à un réseau d'experts (spécialistes des Ecoles Nationales Vétérinaires), réseau vers lequel des alertes automatiques peuvent être lancées en fonction de la dynamique de cas atypiques considérés comme correspondant à une même entité pathologique.

Le système "émergences", système d'information en temps réel

Le système « émergences » permet en fait :

a) **la notification standardisée de cas cliniques**, notamment par les praticiens (syndromes atypiques et "maladies sujettes à émergence", dont la liste est choisie en fonction d'hypothèses de travail et qui sont diagnostiquées selon des critères cliniques et analytiques standardisés) (figure 1) ;

Figure 1 : Extrait du formulaire de notification d'un syndrome atypique : partie identification de l'élevage et localisation du cas (système d'information « émergences » : www.inra.fr/maladies-emergentes)

b) la confection automatique et l'analyse d'enquêtes épidémiologiques à la demande ;

c) la fourniture de statistiques descriptives en temps réel aux élevages, aux clientèles et aux zones géographiques (statistiques portant sur la description exhaustive des cas notifiés, ainsi que sur la morbidité, la mortalité et la létalité)

Le système d'information donne la possibilité à tout collaborateur patenté d'avoir accès à l'ensemble des descriptifs cliniques. La portée générale de l'outil est assurée par :

a) le traitement multilingue des formulaires de notification (actuellement, le système d'information est disponible en français, anglais, espagnol) ;

b) la possibilité de notifier les cas cliniques dans tous pays et régions, pour toutes espèces et catégories animales, pour tout type d'observateur (vétérinaire praticien, responsable d'élevage, expert clinicien) et ce, à partir des principaux systèmes d'exploitation (Windows, MacOS, Unix).

Par ailleurs, la notification directe par téléphone cellulaire (en cours de développement), ainsi que l'application de techniques d'analyse contextuelle aux descriptifs cliniques concernant les syndromes atypiques devraient permettre de rendre plus rapide la transmission des cas et l'attribution des divers descriptifs cliniques atypiques à un même syndrome.

Évaluation du système

Après avoir été soumis pendant cinq mois à dix praticiens qui ont notifié 3 cas de syndromes atypiques, 16 cas de syndrome respiratoire aigu, 4 cas de tumeur (tumeurs de l'ovaire, tumeur cutanée et hémangiosarcome), 2 cas d'ehrlichiose et 7 cas de babésiose, "émergences" requiert maintenant une évaluation à grande échelle, prélude à son éventuelle généralisation.

Cette évaluation qui doit porter sur les bovins, les syndromes atypiques et des maladies-modèles (maladies transmises par les tiques et tumeurs), sera réalisée sur deux ans à partir de 2005 dans deux départements à forts effectifs (*a priori*, l'Allier en tant que département d'élevages de bovins allaitant et les Côtes d'Armor en tant que département laitier) et concernera au minimum 75 % des cabinets vétérinaires des zones-tests (les cabinets des autres départements seraient également invités à notifier les syndromes atypiques sur la base du volontariat). La bonne réalisation de cette évaluation dépendra du degré de conviction que les crises récentes ont forgé, chez les partenaires du sanitaire et dans la société, quant à la nécessité de se mettre en position de contrôler le plus efficacement possible les émergences.

Commentaires

Rôle du vétérinaire praticien

La bonne détection des maladies et syndromes émergents n'est pas seulement tributaire d'un système d'information avancé. Elle met aussi en jeu le sens clinique et épidémiologique du praticien, en même temps que le développement chez lui d'un état d'esprit nouveau de détection de l'atypique, de l'inhabituel, du bizarre. Cette capacité de détection de l'inhabituel doit *a priori* dépendre, outre de l'accès à une formation spécifique, de l'existence d'une mission correspondante attribuée spécifiquement aux praticiens. Néanmoins, cette mission n'existe pas aujourd'hui, bien qu'elle semble constituer l'une des clés de la détection rapide - et la plus exhaustive possible - des émergences. Missionner le vétérinaire sur l'émergence et la "vigilance syndromique", c'est lui donner, selon nous, un rôle à sa mesure de clinicien et de scientifique. C'est lui faire acquérir une culture de sentinelle attentive à l'évolution de la pathologie, en vue de la préservation de la santé animale et de la santé publique mais aussi de l'acquisition de connaissances nouvelles sur les maladies (cf. l'exemple emblématique des prions).

Relation avec les autorités de Santé Publique

Pour ce qui concerne la santé publique, "émergences" a conclu un accord de partenariat avec l'Institut de Veille Sanitaire, qui témoigne de l'intérêt de cette structure, au cœur des problématiques épidémiologiques chez l'Homme, vis à vis des menaces issues des 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 vu du rôle épidémiologique joué par les espèces animales sauvages dans les zoonoses émergentes (ARTOIS, FROMONT et HARS, 2003).

• ÉVALUATION DE LA PATHOLOGIE ÉMERGENTE

Méthodes biomathématiques de détection

D'un point de vue biomathématique, et dans l'hypothèse d'une fiabilité suffisante de la détection clinique, l'évaluation de la pathologie émergente requiert, suite à la détection des cas cliniques, la mise en œuvre d'analyses statistiques permettant de décider si la dynamique d'apparition des cas correspond à une augmentation significative d'incidence. Deux situations pathologiques sont alors à prendre en compte :

1) *l'émergence part d'une situation de type "zéro cas"* (exemple : ESB), pour augmenter plus ou moins progressivement : on se trouve dans ce cas dans une problématique de type détection de seuils ;

2) *l'émergence correspond à une maladie endémique* (exemple : grippe) 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 significatifs et non expliqués par les facteurs de risque connus de la maladie en cause.

Dans le premier cas, la dynamique d'émergence (figure 2) pourrait être analysée à partir de l'évaluation des processus des records, travail issu du domaine des processus extrêmes (COLES, 2001), qui est le cadre d'un projet de recherche INRA (dirigé par Christine JACOB, de l'INRA de Jouy en Josas). Les statistiques construites devront être robustes, compte tenu du petit nombre de cas et du processus sous-jacent (EMBRECHTS, KUÛPPELBERG et MIKOSCH, 1994) et permettre de différencier l'hypothèse de cas sporadiques de celle de l'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'appuiera 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 aux animaux. Dans la variété de modèles susceptibles d'être adaptés aux besoins de la détection d'émergences, on peut citer les processus de branchements spatiaux, de Bartlett-Lewis, de Neyman-Scott et de Cox (CHEN, CONNELLY et MANTEL, 1993 ; BITHELL, 1995, SENOUSI, communication personnelle). Quel que soit le type d'émergence, il faudra pouvoir précocement décider si la dynamique épidémiologique observée répond à un schéma classique d'émergence ou si on peut la suspecter d'être reliée à des mal-

veillances (éventuel soubassement bioterroriste). Ces éléments, et les moyens de contrôle possibles, devront être pris en compte dans la modélisation.

Analyse de l'émergence

Niveaux d'analyse

Lorsqu'une émergence est décelée et mathématiquement validée, il convient de l'analyser dans le but de contrôler son développement et mettre en place des mesures de prévention adaptées. Ce n'est pas là une chose aisée mais pour mettre toutes les chances de son côté, il convient de mettre en place une stratégie prenant appui sur divers niveaux d'analyse. Ainsi, l'analyse des émergences doit-elle s'intéresser à la recherche des facteurs étiologiques, à la mise en évidence et à la modélisation des facteurs de risque, ainsi qu'à la validation de la réalité de l'émergence et des facteurs d'émergence dans une population représentative, voire au niveau de la population-cible exhaustive. Cette suite d'actions peut aboutir plus ou moins vite à des expérimentations de confirmation (exemple : réalisation d'infections expérimentales concernant l'agent pathogène suspecté et observation des symptômes résultants). Ces expérimentations sont néanmoins délicates à réaliser car l'on ne connaît pas toujours l'ensemble des conditions entraînant de manière très probable le développement d'une pathologie nouvelle et/ou mal cernée. Néanmoins, la phase d'analyse doit essayer de déboucher sur la définition d'actions aptes à diminuer l'impact sanitaire, économique et médiatique de l'émergence.

Approche étiologique : rôle du laboratoire

Dans le cas des syndromes atypiques, la recherche des facteurs étiologiques doit éventuellement s'appuyer sur des techniques de recherche d'agents pathogènes sans *a priori* au sein d'un environnement spécifique, que celui-ci

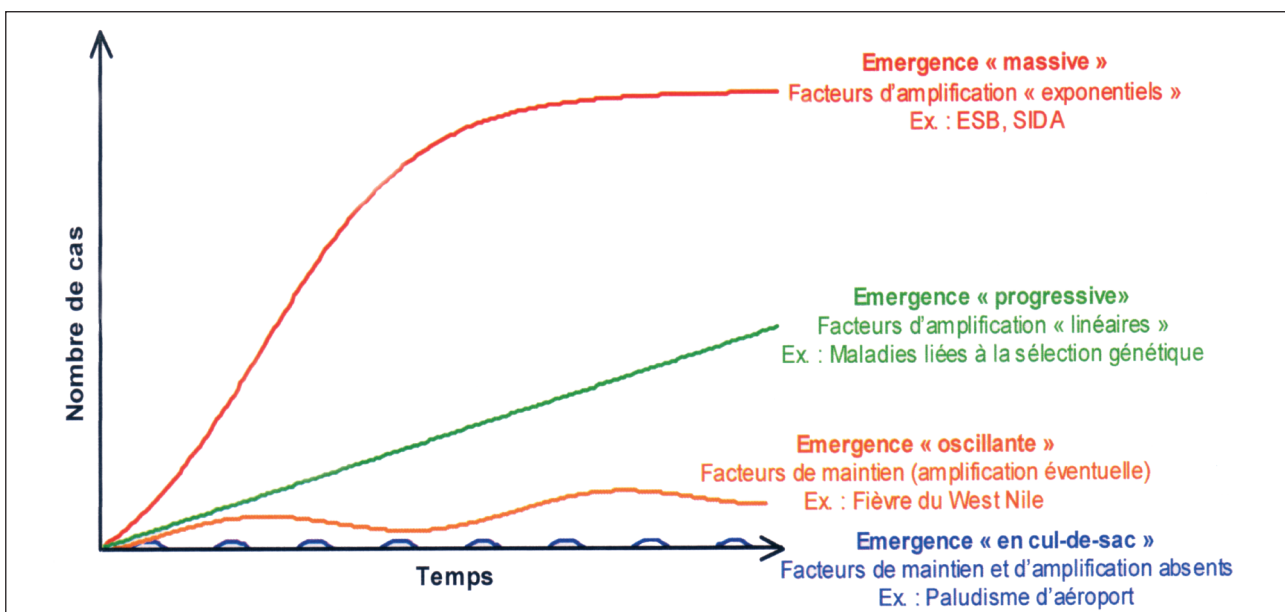


Figure 2 : Types de dynamique d'apparition des cas lors de la survenue d'une maladie émergente en l'absence de mise en œuvre d'un processus de contrôle de la maladie.

concerne des vecteurs animés vectorisés (bactériogramme de tiques), des effluents à risque (effluents d'abattoir), des liquides biologiques (sang) ou des productions (lait). Concernant les bactéries, les méthodes basées sur l'analyse des gènes codant pour l'ARN ribosomal 16S (STACKE-BRANDT et RAINEY, 1995), mises au point au départ dans le cadre de l'analyse des mutations, apparaissent particulièrement intéressantes à codifier et à automatiser. Ces méthodes permettent en effet de "pister" l'ensemble des bactéries présentes dans un milieu, quelle que soit leur capacité à se développer sur des milieux de culture. Une réflexion identique doit être approfondie pour ce qui est des virus (CLEWLEY, 2004), voire des parasites à partir de l'ARNr 18S. Quels que soient les marqueurs utilisés, il sera nécessaire de réfléchir in fine à la mise en place de plates-formes technologiques partagées permettant de réaliser des techniques bio-moléculaires fiables, rapides et relativement peu coûteuses, afin de pouvoir les mettre en œuvre dans des études épidémiologiques, qui impliquent toujours l'analyse de grandes séries d'échantillons.

D'autres réflexions sont nécessaires en matière de techniques analytiques dédiées à l'étude de la pathologie émergente. Pour débrouiller les facteurs causaux liés à l'émergence d'un syndrome atypique, il sera en particulier nécessaire de mettre en place des méthodes de "dispatching étiologique", c'est à dire aptes à aider épidémiologistes et praticiens à s'orienter vers une étiologie. Ces méthodes pourraient concerner :

- a) **un bilan standardisé anatomo-pathologique** (en cas de mortalité ou d'euthanasie) ;
- b) **des tests d'orientation diagnostique** permettant d'évoquer un syndrome inflammatoire ou d'une infection (numération-formule, haptoglobulinémie), une atteinte organique (enzymes à localisation hépatique), une situation de déséquilibre nutritionnel (calcémie, 3-hydroxybutyrate plasmatique...) (BARNOUIN *et al.*, 1994);
- c) **des marqueurs globaux**, restant pour la plupart à déterminer, qui permettraient d'avoir une idée, en terme de probabilité, du grand type de processus étiologique mis en jeu dans tel ou tel syndrome atypique (étiologie bactérienne, virale, toxique, allergique, nutritionnelle, génétique).

Approche épidémiologique

L'analyse épidémiologique d'une émergence atypique doit comporter un phase d'expertise (entretien 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 provenant des ENV, de l'INRA ou de l'AFSSA, cf. le système "émergences"). Ensuite, il conviendra de mettre au point des enquêtes "cas" (cf. l'exemple éminent de l'ESB en Grande-Bretagne) (WILESMITH, 1993) ou des études "cas-témoin" (à partir d'une base d'information exhaustive de l'identification des élevages ou des clientèles vétérinaires). Pour ce faire, on se basera sur les premières hypothèses élaborées sur les

facteurs étiologiques pouvant être liés au développement du syndrome suspect. Ce point est capital pour éviter ce qui s'est passé pour ce qui concerne l'ESB dans la plupart des pays, les troupeaux atteints ayant été bien souvent abattus sans qu'aucune donnée épidémiologique concernant les facteurs de risque potentiels de la maladie n'aient été collectés de manière systématisée dans les élevages atteints, ainsi éventuellement que dans les élevages élevages-témoins apparemment non atteints.

La réalité d'une émergence peut également être testée par le questionnement d'un échantillon représentatif d'élevages. En France, les échantillons d'élevages gérés avec professionnalisme par le SCEES (Service Central des Études et Enquêtes Statistiques du Ministère de l'Agriculture) dans le cadre d'enquêtes à but économique, pourraient être utilisés avec profit à des fins épidémiologiques, suite aux études que l'INRA a menées en partenariat avec le SCEES (BARNOUIN, 1988 ; GAY et BARNOUIN, 2003).

Nécessité d'analyses synergiques

Sur le principe, la prévention des maladies émergentes requiert, au delà d'un processus cohérent d'analyse des conditions et des facteurs d'émergence, de fortes synergies d'objectifs et de moyens entre les partenaires de la santé animale (HENDRIKX, 2003 ; SAEGERMAN *et al.*, 2003) et au delà, entre la santé animale et la santé publique (PAPPAIONAOU, 2004). De telles synergies, essentielles pour garantir la sécurité et la durabilité des filières, restent à mettre en œuvre dans beaucoup de pays, dont la France. Elles passent par la mise en place d'actions concertées entre les structures publiques qui possèdent les cadres scientifiques et techniques adéquats. Une fois réunies et missionnées, ces structures seraient à même de mettre à disposition les équipes, les idées, les méthodes et les techniques indispensables à l'optimisation de la détection et de l'analyse de la pathologie émergente. Un tel regroupement apparaît particulièrement nécessaire pour ce qui concerne les émergences, dans la mesure où aucun organisme, ni aucune organisation professionnelle ne dispose à lui seul de l'ensemble des expériences, des expertises et des attributions permettant d'aboutir.

Dans le cadre français, une réflexion concertée sur le concept d'émergence (concept dont la signification et la portée ne sont pas encore bien fixées) constituerait une porte d'entrée utile pour matérialiser des rapprochements entre acteurs de la recherche, de l'expertise, de l'action médicale, de la gestion de la santé animale, du développement agricole (groupements de défense sanitaire, établissements départementaux de l'élevage) et des collectivités locales (départements, régions). On pourrait en effet, à partir de cette réflexion, espérer cheminer vers une conception plus ouverte, interactive et motivante de la vigilance épidémiologique, dynamique qui viendrait compléter la conception incontournable, bien que sans doute non suffisante, de la surveillance légale de maladies listées.

REMERCIEMENTS

Merci très sincèrement aux collègues et amis qui ont permis la construction de la transversalité "EpiEmerge", ainsi qu'aux structures (SNGTV, ENV, AFSSA, OIE, InVS, MAAPAR, Sté Link'Age Clermont-Fd, Sté Prylos Paris) qui concourent à la mise au point du système "émergences".

BIBLIOGRAPHIE

- ARTOIS M, FROMONT E, HARS J (2003) La faune sauvage, indicateur possible du risque de maladie émergente ? (2003) *Epidémiol. et santé anim.*, **44**, 21-31.
- BARNOUIN J (1988) Pathologie des vaches laitières en Bretagne. Relations avec l'alimentation et le logement. *Cahier Stat. Agric.*, **2** (6), 35-48.
- BARNOUIN J et SACHE I (2002) La transversalité "Epidémiologie et risques émergents", INRA, Paris, 58p.
- BARNOUIN J, CHACORNAC JP, AISAOUI 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, 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.
- BITHELL J (1995) The choice of tests for detecting raised disease near a point source. *Stat. Med.*, **14**, 2309-2322.
- CDC (1998) *Preventing emerging infectious diseases. A strategy for the 21st century*. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 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.
- CLEWLEY JP (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.
- EMBRECHTS P, KUÜPPELBERG C, MIKOSCH T (1994) *Modelling extremal events for insurance and finance. Applications of mathematics*. Springer-Verlag, Berlin, 645p.
- 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 November 2003.
- HEMON D, JOUGLA E (2003) *Surmortalité due à la canicule d'août 2003. Estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques*. Rapport remis au Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées INSERM, Paris, 25 sept. 2003.
- HENDRIKX P (2003) Adaptation des réseaux de surveillance épidémiologique aux conditions de l'émergence. *Epidémiol. et santé anim.*, **44**, 51-51.
- MORSE SS (1989) Emerging viruses. *Am. Soc. Microbiol. News*, **55**, 358-360.
- PAPPALONAOU M (2004) Veterinary medicine protecting and promoting the public's health and well-being. *Prev. Vet. Med.*, **62**, 153-163.
- SAEGERMAN C, SPEYBROECK N, ROELS S, VANOPDENBOSCH E, THIRY E, BERKVEN D (2003) Amélioration de la détection d'une maladie émergente : exemple de l'encéphalopathie spongiforme bovine. *Epidémiol. et santé anim.*, **44**, 61-67.
- SALMAN MD (2004) Controlling emerging diseases in the 21st century. *Prev. Vet. Med.*, **62**, 177-184.
- SMOLINSKI MS, HAMBURG MA, LEDERBERG J (2003) *Microbial threats to health: Emergence, detection, and response*. The National Academies Press, Washington, 367 p.
- STACKEBRANDT E, RAINEY FA (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*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1-17.
- TOMA B, THIRY E (2003) Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? *Epidémiol. et santé anim.*, **44**, 1-11.
- 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 November 2003.
- WILESMITH JW (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.