

LA SANTÉ ANIMALE PERÇUE À LA LUMIÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DE L'ÉVOLUTION

ANIMAL HEALTH PERCEIVED IN THE LIGHT OF ECOLOGY AND EVOLUTION

Par Dominique PONTIER¹ et David FOUCHET
(Communication présentée le 3 octobre 2013)

RÉSUMÉ

Les maladies infectieuses demeurent une cause majeure de mortalité en santé animale. Les changements globaux, notamment la fragmentation des habitats de nombreuses espèces animales, modifient l'écologie des relations hôtes-parasites et les pressions qui s'exercent sur les agents infectieux, introduisant une importante incertitude sur l'impact et l'évolution de ces maladies. Dans un tel contexte, il est important d'intégrer les sciences de l'Écologie et de l'Évolution aux problèmes de santé animale pour une meilleure compréhension et une meilleure gestion des maladies infectieuses. Nous illustrons à partir de nos travaux les apports d'une vision éco-évolutive des maladies infectieuses chez l'animal. Les deux premiers exemples illustrent l'intérêt d'inclure la dimension éco-évolutive pour la compréhension et la gestion des maladies infectieuses animales. Les deux dernières parties montrent qu'en retour, les données recueillies sur le terrain peuvent également apporter une connaissance fondamentale sur des questions importantes qui sont le plus souvent abordées en laboratoire. Compte-tenu de leur complexité, ces questions ne peuvent être traitées que par des allers-retours entre données et modélisation mathématique.

Mots-clés : épidémiologie, écologie, évolution, populations animales, virus, relations hôtes-parasites, gestion, interaction, modélisation mathématique.

SUMMARY

Infectious diseases remain a major cause of animal mortality and morbidity. Global changes, including fragmentation of habitats of many animal species, modify the ecology of host-parasite relationships and the selection pressures on infectious agents, introducing high uncertainty about the impact and evolution of these diseases. In such a context, it is important to integrate ecology and evolutionary science to animal health issues for a better understanding and a better management of infectious diseases. From our work we illustrate the contribution of an eco-evolutionary vision of infectious diseases in animals. The first two examples illustrate the importance of including eco-evolutionary dimension to the understanding and management of infectious animal diseases. The last two sections show that, in turn, the data collected in the field can also provide fundamental knowledge on important issues that are often addressed in the laboratory. Given their complexity, these issues can only be addressed by iterating back and forth between experimental data and mathematical modeling.

Key words: epidemiology, ecology, evolution, animal populations, virus, host-parasite relationships, management, interaction, mathematical modelling.

(1) Université de Lyon, Université Lyon 1, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, UMR-CNRS 5558 43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex
Tel: +33 (0) 4 72 43 13 37.
Courriel : dominique.pontier@univ-lyon1.fr

INTRODUCTION

Les animaux comme les hommes sont soumis à d'importants problèmes de santé prenant de plus en plus d'ampleur en liaison avec les bouleversements environnementaux actuels (pollution, évolution climatique, fragmentation des habitats, urbanisation, élevage intensif...). La médecine vétérinaire de l'animal de compagnie s'intéresse essentiellement à la pathologie « au cas par cas », c'est-à-dire en essayant de comprendre l'origine des symptômes, les mécanismes en jeu et d'identifier des traitements (prophylactiques ou symptomatiques) efficaces. Si cette approche est très pertinente, elle reste focalisée sur l'individu. Elle peut être complétée par une approche plus globale dans le cas des maladies infectieuses dans les populations d'animaux sauvages ou d'élevage.

En opposition aux maladies non infectieuses dites chroniques comme certains cancers ou des dysfonctionnements d'organes liés aux conditions de vie, pour lesquels les individus développent ou non la maladie en fonction de leurs caractéristiques individuelles (génotype, histoire de vie...), les maladies infectieuses sont plus complexes. Elles font intervenir la population dans laquelle l'animal évolue. En effet, si la présence d'un individu atteint d'un cancer ne constitue pas un risque pour la santé du reste de la population, la proximité d'animaux atteints de la grippe expose leurs voisins à la maladie. Dans un tel contexte, les relations entre individus, leurs interactions et les stratégies potentielles que les individus peuvent mettre en place pour éviter les infections sont cruciales à prendre en compte. Cette « écologie des maladies infectieuses » permet de compléter la connaissance que nous avons des grandes maladies infectieuses et peut apporter des solutions originales pour leur gestion.

De plus en plus la communauté scientifique prend conscience de la fragilité de la santé. L'exemple du virus d'immunodéficience humaine (VIH) chez l'homme a montré à quel point une affection émergente pouvait bouleverser l'équilibre des communautés humaines, et les cas d'émergence de maladies infectieuses, qui ont eu lieu depuis, montrent la nécessité de mieux comprendre les grands mécanismes d'émergence chez l'homme mais également chez l'animal. Dans cette optique, compte tenu des taux de réplication de beaucoup de microorganismes (de nombreux cycles de réplication en une journée pour une bactérie), la dimension évolutionniste est fondamentale à prendre en considération. En effet, un bouleversement environnemental peut certes conduire à une plus grande diffusion d'un agent pathogène (par exemple le réchauffement climatique et surtout les effets directs du contrôle de la maladie et indirects de l'urbanisation, augmentent l'aire de répartition des moustiques vecteurs du paludisme, Gething *et al.* 2010), mais aussi favoriser au sein de l'espèce parasitaire des souches plus agressives. On dit alors qu'il y a évolution du pathogène vers une forme plus virulente. Le cas de l'émergence du virus grippal hautement pathogène H5N1 est un exemple d'une telle potentialité. En effet, si jusqu'à aujourd'hui la souche reste très confinée, une évolution

de ce virus (par exemple par recombinaison) pourrait conduire à une épidémie dévastatrice chez l'homme. De tels exemples existent aussi chez l'animal, comme la maladie hémorragique virale chez le lapin qui a émergé sous une forme hautement pathogène en 1984 après avoir circulé pendant des décennies sous une forme apathogène.

Dans cet article, quatre exemples permettront d'illustrer les apports potentiels d'une vision éco-évolutive des maladies infectieuses chez l'animal. Les deux premiers illustrent l'intérêt d'inclure la dimension éco-évolutive pour la compréhension et la gestion des maladies infectieuses animales. Les deux dernières parties montrent que, en retour, les données recueillies sur le terrain peuvent également apporter une connaissance fondamentale sur des questions importantes qui sont le plus souvent abordées en laboratoire.

Dans un premier temps, nous présentons l'exemple de la myxomatose chez le lapin (*Oryctolagus cuniculus*), causée par un virus hautement pathogène (60% de mortalité en un mois chez les lapins naïfs infectés), son impact peut être atténué dans les conditions naturelles si les conditions de sa circulation sont suffisantes pour que les lapins soient infectés très jeunes (les anticorps maternels conduisant alors à une infection bénigne immunisante). Dans un tel contexte, nous montrerons comment la prise en compte de la structure écologique de la population (densité de lapins, connexion entre populations...) est fondamentale pour comprendre l'impact de cette maladie.

Dans un second temps, nous présentons l'exemple de la maladie hémorragique du lapin pour laquelle plusieurs souches plus ou moins pathogènes ont été détectées pour cette espèce. Nous exposerons succinctement les résultats d'une modélisation mathématique ayant pour objectif de comprendre les grands mécanismes faisant qu'une souche plus ou moins virulente circulera dans une population. Une attention particulière sera portée sur les caractéristiques écologiques (densité, connectivité, saisonnalité de la reproduction) et génétiques des populations de lapins.

Dans une troisième partie, un travail de recherche sur un rétrovirus des mandrills (*Mandrillus sphinx*), le virus d'immunodéficience simienne, permet d'illustrer le fait que les données écologiques recueillies sur le terrain peuvent apporter un complément important aux études de laboratoire. Dans cet exemple, l'objectif était de déterminer si la phase précoce de l'infection (premiers mois), associée à un pic de virémie dans de nombreuses affections, conduisait sur le terrain à un pic de transmission du virus. En d'autres termes, l'objectif était de mettre en place une méthode permettant d'évaluer si les individus nouvellement infectés étaient plus à même de transmettre les agents infectieux en conditions naturelles.

Enfin, nous présentons la problématique de la recherche d'interactions entre agents infectieux sur le terrain. Si cette recherche a été jusqu'à maintenant beaucoup plus traitée en laboratoire (la question est alors de savoir si l'infection

conjointe par deux pathogènes provoque plus que la somme des symptômes associés à chacun d'entre eux), certains problèmes demeurent. Notamment, il est très difficile de savoir *a priori* quels « couples » de pathogènes vont interagir et la mise en place d'études recherchant une potentielle interaction est trop coûteuse pour rechercher en aveugle de telles interactions entre des pathogènes non majeurs. Les études de terrain permettent de couvrir à moindre coût un spectre plus large de pathogènes et constituent une opportunité importante de faire un premier tri dans les interactions intéressantes à effectuer en laboratoire. Nous présenterons rapidement les problèmes méthodologiques associés à cette recherche et les conclusions d'une étude de terrain portant sur quatre virus du chat domestique (*Felis silvestris catus*).

L'ÉCOLOGIE ÉVOLUTIVE ET SON APPORT À LA GESTION DES MALADIES INFECTIEUSES

Vulnérabilité de l'hôte au moment de l'infection et fragmentation des populations

Ces dernières décennies ont vu à la fois une explosion de la fragmentation des habitats chez de nombreuses espèces animales, et l'émergence de nombreuses maladies infectieuses. L'hypothèse d'un lien entre ces deux phénomènes part d'une observation inattendue faite dans les populations naturelles de lapins: l'impact de la myxomatose est très élevé dans les petites populations de lapins peu connectées où le virus circule peu (moins de 10% d'adultes porteurs d'anticorps anti-myxomateux), alors que dans les grandes populations où le virus circule de manière intense (près de 100% des adultes portent des anticorps anti-myxomateux), les symptômes deviennent rares et sont associés à une faible mortalité (Marchandeau & Boucraut-Baralon, 1999, pour un exemple de population peu touchée par la myxomatose ; S. Marchandeau, comm. pers.). Cette observation va à l'encontre d'une idée assez répandue selon laquelle plus un agent pathogène circule dans une population d'hôtes, plus son impact sur celle-ci est important.

Or d'après Zinkernagel (2001), une telle relation négative entre le taux d'exposition d'une population à un agent infectieux et l'impact de ce même agent n'est pas surprenante lorsque les jeunes individus sont protégés par les anticorps maternels. Selon lui, le rôle des anticorps maternels est d'éviter au jeune le développement d'une maladie sévère en cas d'infection, et de permettre qu'en cas d'exposition précoce une infection bénigne puisse s'établir. La maladie ainsi atténuée agit comme un vaccin naturel. L'exposition permet au jeune individu d'expérimenter un premier contact avec le pathogène et d'en garder une mémoire immunitaire. Si le jeune perd ses anticorps maternels avant d'avoir été exposé, il n'aura plus aucune protection contre le pathogène (mais voir Hasselquist & Nilsson, 2009). En cas d'infection, il développera alors la forme la plus aiguë de la maladie. Dans ce

contexte, l'intensité de la circulation du virus au sein des populations hôtes est alors fondamentale à prendre en compte.

Nous avons étudié les implications de ce mécanisme sur la dynamique épidémiologique de la myxomatose, et notamment sur les variations de son impact, en ayant recours à la modélisation. Le modèle intègre les connaissances sur le fonctionnement des populations de lapins dans la nature, et prend en compte les anticorps maternels qui atténuent la maladie quand elle est contractée suffisamment tôt : les lapins peuvent être sensibles, infectés par la myxomatose, résistants et ayant développé leur immunité contre la myxomatose, et enfin protégés par les anticorps maternels. S'ils sont infectés alors qu'ils sont protégés par les anticorps maternels les lapins développent la forme atténuée de la maladie. Après la perte des anticorps maternels ils développent la forme sévère de la maladie s'ils sont infectés.

Les résultats de notre modèle montrent que lorsque les conditions sont très favorables à la circulation intense et continue du virus, comme dans les grandes populations de lapins, l'impact de la maladie est très faible (**figure 1a**). À l'inverse, les épidémies associées à une forte mortalité sont récurrentes dans les petites populations où le virus ne peut persister très longtemps (**figure 1b**). Ainsi, si la circulation est réduite, par exemple par la fragmentation des habitats qui diminue la taille des populations et la fréquence des contacts, certains agents infectieux, jusqu'ici asymptomatiques car infectant les individus à un âge où ils sont encore peu vulnérables, peuvent s'exprimer de manière symptomatique, augmentant leur impact à l'échelle de la population. D'autres facteurs ont également une influence: une saison de reproduction plus longue par exemple diminue l'impact de la maladie. Les résultats de ce modèle ne s'appliquent pas aux élevages confinés de lapins.

Au-delà de l'association lapin-myxomatose, ce travail ouvre une réflexion transversale sur la lutte contre les maladies infectieuses. En effet, pour la plupart les modes d'action contre ces agents consistent à réduire autant que possible l'exposition des hôtes aux agents (exemple de la vaccination de masse, de la lutte contre les vecteurs, de l'hygiène). Or dans le cas d'une maladie potentiellement atténuée par les anticorps maternels (ou dont les réinfections sont atténuées par la mémoire immunitaire ; Fouchet *et al.* 2008), il peut s'avérer délétère de réduire l'exposition aux agents infectieux. De manière générale, ces travaux livrent plusieurs enseignements : (i) il est fondamental de faire la distinction entre exposition à un agent infectieux et gravité de l'infection ; (ii) il est important d'identifier les facteurs (comme l'âge, le sexe, le stress) qui ont une influence sur la gravité de l'infection ; et (iii) de mettre en place des plans d'action cohérents avec ces facteurs (par exemple, si la gravité de l'infection augmente avec l'âge alors on évitera de réduire le taux d'exposition des individus).

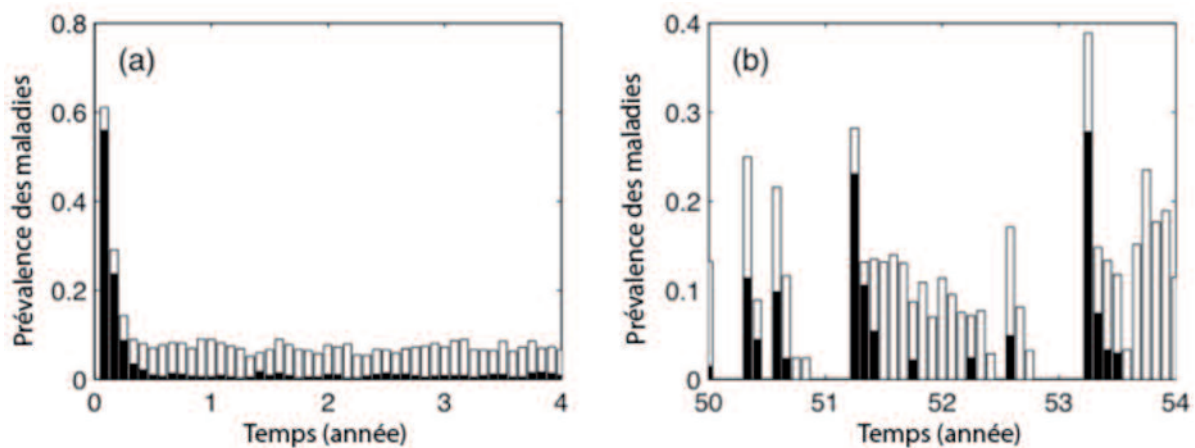


Figure 1 (Cas de la myxomatose) : Proportion des cas de maladies sévères (en noir) et atténuées (en clair) au cours des années. Lorsqu'on introduit le virus dans une grande population de lapins naïve (Figure 1a), on constate que le virus circule beaucoup. Son introduction est suivie d'un pic épidémique de cas sévères de maladie, mais, tout de suite après, les cas sévères deviennent très rares et tous les individus ou presque sont infectés tôt : la circulation de l'agent étant très intense, les mères sont immunisées et donnent naissance à des lapereaux porteurs d'anticorps maternels, ils entrent en contact avec l'agent infectieux alors qu'ils sont partiellement protégés, développent une maladie atténuée et s'immunisent. La maladie est exprimée uniquement sous sa forme atténuée et a un impact faible au sein de la population.

À l'opposé dans une population fragmentée composée de petites populations de lapins isolées, l'impact de la myxomatose est plus important (Figure 1b). L'introduction du virus dans une de ces petites populations est suivie par une épidémie de formes sévères, puis les formes sévères disparaissent au profit des formes atténuées comme dans les grandes populations. La grande différence est l'incapacité de ces petites populations à conserver le virus très longtemps. Le virus disparaît, les lapins perdent rapidement leur immunité, les jeunes ne bénéficient plus d'anticorps maternels et le cycle recommence, conduisant régulièrement à des épidémies de maladies sévères, et finalement à un impact plus fort du virus dans ce type de populations.

Intégrer les concepts de l'évolution pour comprendre les infections

Les agents infectieux ne sont pas des entités figées comme nous l'avons considéré ci-dessus, mais peuvent évoluer sous la pression de leur environnement. Leur cycle de vie très court conduit le plus souvent à des adaptations très rapides. Ainsi, les pressions exercées par la structure de la population hôte (taille des populations, fragmentation, degré de connectivité des habitats), et en particulier par le risque d'extinction de l'agent infectieux (Read & Keeling, 2003), peuvent jouer sur les caractéristiques de l'agent, comme sa virulence ou son mode de transmission (Bahi-Jaber *et al.* 2008).

La virulence, souvent définie dans les approches théoriques comme le taux de mortalité induit par l'infection, a longtemps été considérée comme un trait non adapté de l'interaction entre un hôte et un nouvel agent infectieux. Les dommages causés à l'hôte étant délétères pour la transmission du pathogène, on supposait que les souches avirulentes devaient être sélectionnées (Lipsitch & Moxon, 1997). À cette vision trop simpliste de la dynamique évolutionniste des systèmes hôtes-pathogènes a été substituée la théorie du compromis évolutif (« trade-off »), qui suppose une relation positive entre la virulence et le taux de transmission de l'agent infectieux, résultat de sa répllication intra-hôte (Lipsitch & Moxon, 1997). Cette relation donne un rôle majeur à la démographie et à la structure des contacts à risque de la population hôte dans l'évolution de ces caractéristiques. Pour le pathogène, il est essentiel de se transmettre facilement, mais aussi de persister, c'est à dire de conserver des possibilités de transmission futures, qui vont dépendre

fortement des contacts au sein et entre populations, donc de la structure spatiale, et de la vitesse de renouvellement des individus dans les populations.

Cette problématique présente un certain nombre d'originalités dans le cas de l'association lapins/RHDV. La maladie hémorragique du lapin (RHD pour « Rabbit Haemorrhagic Disease »), est une maladie émergente causée par un virus de la famille des *Caliciviridae* (Lavazza & Capucci, 1990). Le virus est très contagieux et potentiellement très virulent (95% des lapins sensibles en meurent deux jours après l'infection), provoquant régulièrement des épizooties très meurtrières. Cependant, des souches avirulentes ont été identifiées (Capucci *et al.* 1996), conférant une protection partielle contre les souches virulentes. La question est donc de savoir, à terme, qui de la souche virulente ou avirulente, ou éventuellement une souche de virulence intermédiaire, va parvenir à se maintenir durablement dans les populations de lapins.

Une première originalité des populations de lapins est leur structuration : les lapins vivent en petits groupes de reproduction entre lesquels les jeunes se dispersent ; ces groupes sont eux-mêmes structurés en colonies plus ou moins connectées, qui peuvent former des métapopulations (Richardson *et al.* 2002). Des travaux précédents (Keeling, 2000) ont révélé que cette structure spatiale marquée favorisait les souches de virus plus persistantes, s'il le faut au détriment de leur capacité d'invasion des populations d'hôtes. Une autre originalité de ce système est que les lapins présentent une hétérogénéité génétique au niveau de la sensibilité à l'infection (Nyström *et al.* 2011). En effet, certains lapins sont complètement

résistants à certaines souches. On converge donc vers une interaction de type « clé-serrure » (ou *Matching Allele*, Nuismer & Otto, 2004) où chaque souche du virus est capable d'infecter uniquement une partie (génétiquement déterminée) de la population. Comment les structures génétiques et spatiales des populations de lapins vont-elles influencer l'évolution du pathogène ?

Nous avons traité cette question à l'aide d'un modèle stochastique en métapopulation (ensemble de sous-populations faiblement connectées), en mettant des souches de virulence variable en compétition (Fouchet *et al.* 2009). La sélection des valeurs des paramètres du modèle s'appuie sur les données connues chez les populations de lapins. L'impact des paramètres inconnus sur les résultats est évalué en faisant varier leur valeur. Ainsi, l'analyse du modèle a permis de mettre en avant les deux points suivants : premier point, lorsque les populations diminuent de taille et sont moins bien connectées (de par la fragmentation de l'habitat), les souches sélectionnées sont celles de virulence intermédiaire, qui peuvent persister localement (**figure 2**). Deuxième point important, l'hétérogénéité génétique de l'hôte vis-à-vis de l'infection diminue la taille de la population de lapins dans laquelle le virus peut se propager et donc favorise les souches encore moins virulentes (**figure 3**). Cependant, l'étude du cas de très petites populations révèle, de manière originale, la sélection de souches très virulentes : en l'absence de persistance de l'agent infectieux, toutes souches confondues, ces souches maximisent la transmission entre populations (**figures 2 et 3**).

Depuis ces travaux un nouveau virus, génétiquement et antigéniquement différent des virus circulant jusqu'alors, est apparu en mai 2010 dans le nord de la France. Il a colonisé tout le ter-

ritoire en moins d'un an, puis l'Espagne et le Portugal, remplaçant toutes les autres souches circulant dans les populations (Le Gall-Reculé *et al.* 2013). En accord avec les prédictions de notre modèle, le virus est moyennement pathogène (environ 50% de mortalité, Le Gall-Reculé *et al.* 2013), mais, contrairement aux souches précédentes, cette nouvelle souche peut infecter tous les lapins quel que soit leur génotype (J. Le Pendu, comm. pers.). Peut-elle alors durablement exclure le retour de souches plus virulentes ? Pour répondre, le modèle précédent de compétition entre souches doit intégrer les caractéristiques de ce nouveau virus (comme la mortalité induite, l'immunité croisée). Il permettra d'évaluer la rentabilité d'un vaccin contre ce nouveau virus, les vaccins actuels s'étant révélés inefficaces (Le Gall-Reculé *et al.* 2013).

Outre les apports de ce travail pour la compréhension de l'association lapin/RHDV, celui-ci permet également de mieux comprendre les mécanismes d'évolution des agents infectieux dans les populations fragmentées (celles-ci étant de plus en plus fréquentes, notamment chez les mammifères).

QUAND LES DONNÉES DE TERRAIN VIENNENT GUIDER DES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES EN LABORATOIRE

Les données écologiques recueillies dans les populations naturelles, qu'elles soient transversales (échantillonnage unique dans une ou plusieurs populations) ou longitudinales (basées sur le suivi à long terme des individus dans les mêmes populations), peuvent apporter un complément important aux études expérimentales de laboratoire. Nous l'illustrons à partir de deux exemples.

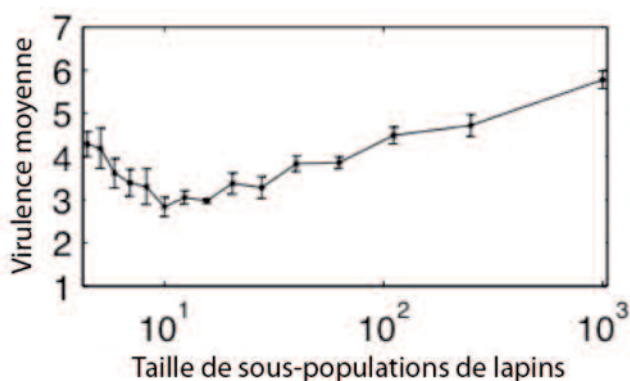


Figure 2 (Cas de la RHD : « Rabbit Haemorrhagic Disease »): Résultat de la compétition entre 10 souches plus ou moins virulentes (1 = avirulente, 10 = très virulente). Virulence moyenne (calculée sur toutes les souches présentes dans la population) en fonction de la taille des sous-populations de lapins. La virulence moyenne la plus faible est prédite dans les sous-populations de taille moyenne. Dans les grandes sous-populations, la virulence moyenne est plus forte car même les souches très virulentes arrivent à se maintenir localement. Au contraire lorsque les sous-populations sont de petites tailles, les souches moins virulentes perdent leur avantage car même elles n'arrivent pas à se maintenir longtemps localement.

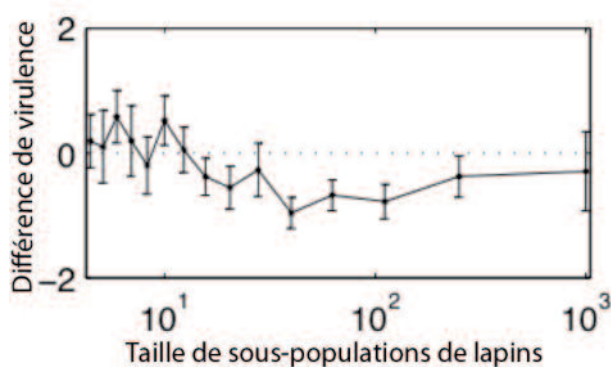


Figure 3 (Cas de la RHD : « Rabbit Haemorrhagic Disease »): Différence de virulence moyenne entre le cas d'une population homogène génétiquement et le cas d'une population présentant deux génotypes différents, en fonction de la taille de la sous-population. La diversité génétique a comme effet de « diviser » la sous-population de lapins en deux parties, dont une seule est accessible à chaque souche de virus. On observe que la virulence décroît dans les populations d'effectif suffisant, alors qu'il n'y a pas d'effet dans les petites sous-populations parce que la diversité génétique n'est pas maintenue.

Peut-on repérer des phases plus critiques en termes d'excrétion et donc en risque de transmission ?

Les infections chroniques constituent un problème de santé majeur en raison de la longue durée de la période de transmission qui assure la persistance à long terme de l'agent pathogène à la fois chez l'individu et dans la population, et des troubles de santé qu'ils induisent à long terme (cancers, sida...). Comprendre comment ces agents pathogènes sont transmis dans les populations naturelles est crucial pour leur gestion. Pour ces infections, une question importante est de savoir si le risque de transmission est plus élevé durant le stade précoce de l'infection (phase aiguë). Cette question a été notamment abordée pour le VIH, à partir d'études généralement fondées sur des couples sérodiscordants (un séropositif et l'autre séronégatif ; e.g. Hollingsworth *et al.* 2008) suivis sur une longue période et pour lesquels de nombreuses données sont disponibles (date de l'infection, fréquence des contacts sexuels...).

De telles informations ne pouvant être enregistrées de façon exhaustive pour les espèces animales sauvages, d'autres méthodes doivent être envisagées pour pouvoir répondre, les paramètres de transmission ne pouvant pas non plus être définis expérimentalement en milieux confinés par des épreuves de contact entre animaux infectés et non infectés. L'exemple du virus d'immunodéficience simienne (VIS) qui infecte les mandrills au Gabon, nous a permis de développer une méthode générale pour examiner l'importance relative des différents stades de l'infection (aiguë vs. chronique) dans la transmission du VIS.

Nous disposons du suivi sérologique de la quasi-totalité des individus de la population une fois par an depuis sa fondation en 1983 (Fouchet *et al.* 2012).

L'idée générale de la méthode est que le rapport des deux taux de transmission, caractérisant chacun les deux stades de l'infection, détermine la forme de l'épidémie (**figure 4**). Le modèle que nous avons développé est simple : la population de man-

drills est divisée en deux groupes, les individus sensibles et les individus infectés en distinguant ceux dans la phase aiguë et ceux dans la phase chronique de l'infection. Le terme de transmission est la somme de deux termes, l'infection pouvant provenir d'un individu infecté dans la phase aiguë ou dans la phase chronique. Les deux taux de transmission du modèle, un pour chaque phase, sont estimés à partir des données d'incidence dans la population de mandrills étudiée, en utilisant une approche bayésienne.

Appliqué aux données sur le VIS circulant dans la population de mandrills suivie (Roussel *et al.* soumis), le modèle permet d'estimer que le taux de transmission durant la phase aiguë est environ cinq fois supérieur à celui de la phase chronique. Cependant, il est difficile de conclure définitivement car le peu de cas observés durant l'épidémie (55 cas) conduit à une incertitude importante sur la valeur exacte du rapport entre les taux de transmission (l'intervalle de confiance à 95% est large : entre 0,3 et 20 fois plus de transmissions durant la phase aiguë).

Si ces résultats sont en faveur d'une augmentation de la transmission durant la phase aiguë, deux points importants sont à noter. Premièrement, cette augmentation reste relativement faible par rapport à l'augmentation de la charge virale (environ 1000 fois supérieure durant la phase aiguë, Pandrea *et al.* 2006). Il n'y aurait donc pas dans le cas du VIS une proportionnalité entre charge virale et taux de transmission. Deuxièmement, si la phase aiguë conduit à un léger pic de transmission, il ne faut pas oublier que cette phase est beaucoup plus courte (quelques mois contre une dizaine d'années pour la phase chronique). Lorsque l'on « compte » le nombre de nouveaux cas de transmission théoriquement induits durant chaque phase (en multipliant le taux de transmission par la durée de la phase, cette quantité étant appelée taux de reproduction basal R_0), il apparaît clairement que la phase chronique est beaucoup plus importante pour la diffusion du virus. Elle est estimée être neuf fois plus importante (intervalle de confiance à 95% : entre trois et 11 fois).

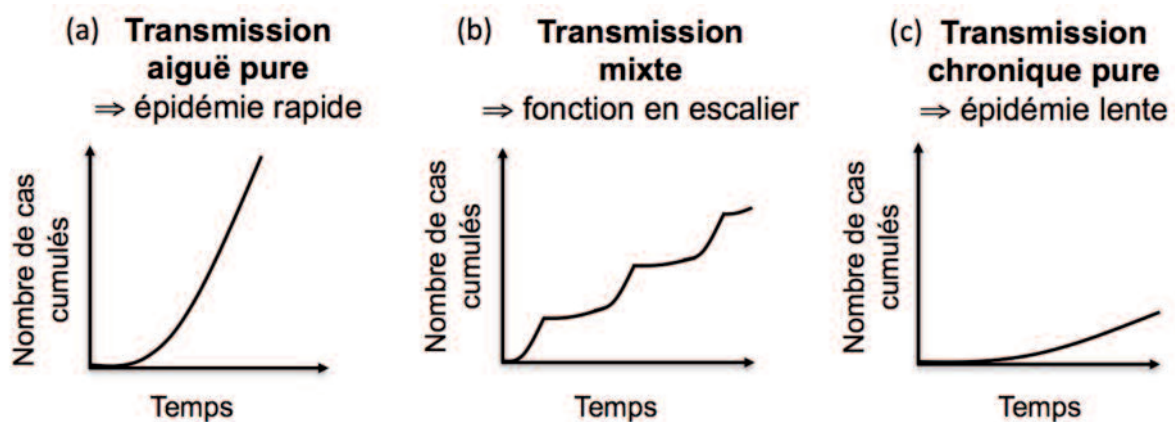


Figure 4 : Représentation schématique de la courbe de l'évolution du nombre de cas d'infection cumulés (ou courbe épidémique) en fonction du temps. L'allure générale de la courbe permet de formuler des hypothèses sur l'importance relative des phases précoce et tardive pour la transmission de l'agent infectieux ; (a) forme attendue de la courbe lorsque les transmissions interviennent principalement durant la phase précoce de l'infection ; (b) lorsque les transmissions se produisent durant les phases précoce et tardive ; (c) lorsqu'elles interviennent seulement durant la phase tardive.

Ces résultats sont intéressants à interpréter à la lumière de l'écologie des populations de mandrills. Les mandrills vivent en groupes sociaux potentiellement très grands (jusqu'à mille individus), mais beaucoup trop petits pour conserver à long terme des infections aiguës ne durant que quelques mois (à titre d'exemple, une population humaine doit atteindre plusieurs centaines de milliers d'individus pour conserver le virus de la rougeole, Bartlett, 1956). Pour s'adapter à cette structure, deux scénarios sont possibles. Premièrement, le virus peut « sauter » d'une population à l'autre, mais on ne sait pas si cela est faisable car la distance et les échanges entre les populations de mandrills ne sont pas connus. Deuxièmement, les variants du virus capables de persister plus longtemps peuvent avoir été sélectionnés au cours de l'histoire. C'est ce qui semble avoir eu lieu dans le cas du VIS, le virus ayant évolué vers une forme capable de se transmettre efficacement durant la phase chronique, permettant ainsi une longue persistance du virus.

Comment rechercher les vraies interactions entre pathogènes sur le terrain ?

Au-delà d'un couple hôte / pathogène, fût-il emblématique, car hautement important pour la santé, ce couple n'est que la composante d'un réseau plus complexe d'interactions. Une maladie n'est pas déterminée uniquement par son agent direct : chaque hôte héberge en fait plusieurs virus. Comprendre l'issue de la maladie passe par la compréhension des mécanismes des interactions multiples, qu'elles soient synergiques (lorsqu'il y a augmentation du risque d'infection, de sa sévérité et/ou de la transmission d'autres agents) ou antagonistes.

L'exemple de la myxomatose présenté plus haut a révélé les limites d'une gestion basée uniquement sur la diminution de l'exposition des individus aux agents infectieux. Le cas des interactions entre agents infectieux illustre également ce problème. En effet, d'un point de vue théorique, il peut s'avérer délétère de réduire l'exposition à un agent pathogène si celui-ci réduit la diffusion ou la gravité d'un pathogène beaucoup plus sévère. Par exemple, l'infection latente par un herpès virus aiderait les souris à résister à des bactéries, comme celle de la peste *Yersinia pestis* ou *Listeria monocytogenes*, l'agent de la listériose (Barton *et al.* 2007).

Traditionnellement la recherche d'interactions entre agents infectieux a été faite en laboratoire. En effet, il est possible de mettre en évidence le fait que l'infection simultanée (ou différée) entre deux agents aggrave ou au contraire amoindrit les symptômes associés. Une telle preuve directe ne peut pas (ou très difficilement) être obtenue sur le terrain. Malgré cela un problème de taille se pose. La recherche en laboratoire coûte très cher et les interactions potentielles sont extrêmement nombreuses. Les études de terrain apportent alors une aide précieuse pour faire un « premier tri ».

La présence de nombreux agents infectieux dans les populations naturelles d'hôtes et la facilité croissante de les identifier dans les prélèvements (salive, fèces, sang, urine), permet d'aborder la question de l'interaction entre ces agents à un coût raison-

nable. Cette recherche dans les populations animales sauvages est souvent basée sur des signes indirects comme les anticorps spécifiques, la durée d'excrétion étant souvent trop courte pour rendre efficace la recherche des agents eux-mêmes. Une interaction entre deux agents pathogènes sera alors recherchée soit par une diminution ou une augmentation de la survie des individus co-infectés, soit par la présence anormalement élevée, ou basse, d'individus porteurs des deux agents infectieux, suggérant la facilitation ou la complication de l'infection par un agent lorsque l'autre est présent. La première voie requiert des données longitudinales. C'est par la seconde que nous avons abordé la recherche d'interactions entre quatre virus du chat domestique sur la base d'un échantillonnage transversal.

La question est méthodologiquement complexe du fait de nombreux facteurs confondants. De manière extrême, imaginons dans une population dans laquelle la sex-ratio est équilibrée, que tous les mâles soient infectés par deux agents infectieux n'interagissant pas, alors que les femelles sont résistantes. Dans ce cas, si on ne prend pas en compte le sexe des individus, on constatera qu'environ la moitié d'entre eux sont porteurs des deux agents, et l'autre moitié n'en sera pas porteuse. L'étude nous conduirait alors à conclure à tort que pour se propager les deux agents doivent être associés. Il est donc fondamental de prendre en compte l'effet du sexe, qui peut expliquer les co-infections observées sans avoir à invoquer une interaction biologique entre les deux agents infectieux. La prise en compte des facteurs de risque communs dans une étude statistique permet de prendre en compte cet effet confondant. La question n'est donc pas de savoir si deux pathogènes sont souvent associés, mais si leur niveau d'association est explicable compte tenu du mode de transmission des agents, de l'âge des individus... en fait de tout facteur, populationnel (comme par exemple le niveau de compétition des mâles pour l'accès aux femelles lors de la reproduction, qui peut varier entre populations) ou individuel (comme l'âge, le sexe ou le génotype), susceptible d'induire des fausses interactions.

Nous avons développé un outil statistique simple, que nous avons appelé le « chi2-corrige » qui estime des effectifs théoriques à partir d'une régression logistique prenant en compte l'ensemble des facteurs potentiellement confondants (Hellard *et al.* 2012), afin d'identifier les couples d'agents infectieux pour lesquels la fréquence d'observation d'une co-infection est significativement supérieure (respectivement inférieure) à celle attendue sous l'hypothèse d'indépendance des deux infections (en l'absence d'interaction). Nous avons appliqué la méthode aux données de séroprévalence des virus d'immunodéficience féline (VIF), de l'herpesvirus (VHF), du calicivirus, (VCF) et du parvovirus (VPF) félin, obtenues à partir de l'échantillonnage de chats errants provenant de 15 populations en milieu rural. Les résultats montrent qu'il est effectivement important de prendre en compte les facteurs de risques communs. Sans cette prise en compte, cinq des six couples de virus auraient été considérés comme interagissant. Après correction, il n'en reste plus que trois : les couples VHF/VCF, VHF/VPF et VCF/VPF.

Il est intéressant de constater que le VIF n'est mis en avant dans aucune interaction suspectée sur le terrain, et cela malgré son potentiel immunosuppresseur. En fait, ce résultat n'est pas très étonnant dans la mesure où les données transversales ne permettent pas de mettre en évidence d'interaction en termes de survie ou de symptômes, mais uniquement en termes de « facilitation » d'infection. Confirmer que si les trois virus VHF, VPF et VCF interagissent, et de quelle manière, nécessiterait de les étudier plus en détail en laboratoire.

DISCUSSION

Les approches écologiques et évolutionnistes peuvent faciliter la compréhension de la dynamique des maladies infectieuses.

L'étude des maladies infectieuses, qui se révèlent difficiles à appréhender à la fois individuellement et dans leur ensemble, nécessite l'utilisation d'outils adaptés à cette complexité. L'approche que nous développons est fondée sur le couplage entre les données de terrain – à partir desquelles on peut formuler des hypothèses sur les mécanismes d'émergence, de sélection de traits chez les hôtes et les agents infectieux, et de diffusion des maladies – et les modèles mathématiques (voir Pontier *et al.* 2009 pour une synthèse sur le chat et ses virus).

La modélisation mathématique a été importante pour mettre en évidence des différents mécanismes évoqués dans les problématiques que nous avons abordées. Les modèles mathématiques sont un solide appui au raisonnement. Si la simple transmission d'un agent infectieux à un individu sensible par un individu infecté est un processus facile à appréhender, la dynamique du système devient complexe lorsqu'on la considère à l'échelle de la population hôte, formée d'individus sensibles, infectés à différents stades, et résistants (immunisés ou résistants génétiquement). Sans modélisation, il ne sera pas possible de prédire, à partir d'observations, quelle sera la durée d'une épidémie, le nombre d'individus touchés, ou la probabilité d'émer-

gence de nouvelles souches plus virulentes. Un modèle intègre la connaissance que nous avons des mécanismes de transmission de l'agent à l'échelle de l'individu (*e.g.*, taux auquel l'agent sera transmis, fréquence de mutation) et simule la manière dont l'agent se diffuserait alors. Il permet de prédire le comportement de l'infection dans une population hôte particulière (*e.g.*, prévalence et virulence des souches dans une métapopulation), cette prédiction devant être confrontée aux observations de terrain. Qu'il s'ajuste correctement ou non aux observations, le modèle permet d'aller de l'avant : s'il conforte la vraisemblance des mécanismes, le modèle représente un outil permettant de simuler des plans d'intervention (proportions d'individus à vacciner, dans quelle(s) population(s)) ; en revanche, si les prédictions ne sont pas conformes aux observations réalisées, alors c'est que nous n'avons pas compris l'ensemble des mécanismes importants dans la propagation de l'agent. L'utilisation conjointe de la modélisation mathématique et de l'analyse des données enrichit ainsi notre compréhension des mécanismes impliqués dans les phénomènes de sélection de souches, et de diffusion temporelle et spatiale des maladies infectieuses. Enfin, les mécanismes qui sont identifiés par cette approche d'aller-retour entre prédictions et données stimulent la mise en place de nouveaux protocoles expérimentaux ou de nouvelles études sur le terrain orientées pour tester les hypothèses formulées.

En conclusion, répondre aux enjeux importants pour la santé animale dans le contexte des changements environnementaux actuels, nécessite de favoriser des approches intégrant différentes communautés scientifiques interagissant peu : écologues et évolutionnistes avec infectiologues et les différents acteurs de la santé publique humaine et vétérinaire. Les connaissances nouvelles, notamment la compréhension des modalités écologiques et évolutives d'interaction des pathogènes avec leurs hôtes, pourront aboutir au développement de stratégies originales de gestion et de contrôle des agents infectieux.

REMERCIEMENTS

Une partie de ce travail a été conduit dans le LABEX ECOFECT (ANR-11-LABX-0048) de l'Université de Lyon, dans le cadre du programme « Investissements d'Avenir » (ANR-11-IDEX-0007) sous l'égide de l'ANR.

Nous remercions Nargès Bahi-Jaber, Micheline Guiserix, Jean-Sébastien Guitton, Eléonore Hellard, Mirdad Kazanji, Ghislaine Le Gall-Reculé, Jacques Le Pendu, Stéphane Marchandau, Daniel Pialot, Hervé Poulet, Marion Roussel et Frank Sauvage pour leur contribution aux travaux mentionnés dans cette synthèse.

BIBLIOGRAPHIE

- Bahi-Jaber, N., Fouchet, D., Pontier, D. 2008. Stochastic extinction and the selection of the transmission mode in microparasites. *J Roy Soc Interface*. 5: 1031–1039.
- Bartlett, M.S. 1956. Deterministic and stochastic models for recurrent epidemics. In *Proc. Third Berkeley Symp. On Mathematical Statistics and Probability*, vol. 4, Contributions to Biology and Problems of Health, Berkeley, CA, December 1954 and July–August 1955, pp. 81–109. Berkeley, CA: University of California Press. (doi:10.2307/2342553)
- Barton, E.S., White, D.G., Cathelyn, J.S., Brett-McClellan, K.E., Engle, M., Diamond, M.S., Miller, V.G., Virgin, H.W., IV 2007. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 447: 326–329.
- Capucci, L., Chasey, D., Lavazza, A., Westcott, D. 1996. Preliminary characterization of a non-haemagglutinating strain of rabbit haemorrhagic disease virus from the United Kingdom. *Zentralbl Veterinarmed B*. 43(4): 245–50.
- Fouchet, D., O'Brien, J., Pontier, D. 2008. Visiting Sick People: Is It Really Detrimental to Our Health? *PLoS One* 81–89.
- Fouchet, D., Le Pendu, J., Guitton, J.S., Guiserix, M., Marchandeau, S., Pontier, D. (2009) Evolution of microparasites in spatially and genetically structured host populations: The example of RHDV infecting rabbits, *J Theor Biol*. 257: 212–227.
- Fouchet, D., Verrier, D., Ngoubangoye, B., Souquière, S., Makuwa, M., Kazanji, M., Gonzalez, J.P., Pontier, D. 2012. Natural simian immunodeficiency virus transmission in mandrills: a family affair? *Proc Roy Soc Lond B*. 279: 3426–3435.
- Hasselquist, D. & Nilsson, J.-A. 2009. Maternal transfer of antibodies in vertebrates: trans-generational effects on offspring immunity. *Phil Trans R Soc B*. 364: 51–60.
- Hellard, E., Pontier, D., Sauvage, F., Poulet, H., Fouchet, D. 2012. True versus False Parasite Interactions: A Robust Method to Take Risk Factors into Account and Its Application to Feline Viruses, *PLoS One*: e29618.
- Hollingsworth, T.D., Anderson, R.M., Fraser, C. 2008. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis*. 198(5): 687–93.
- Gething, P.W., Smith, D.L., Patil, A.P., Tatem, A.J., Snow, R.W., Hay, S.I. 2010. Climate change and the global malaria recession. *Nature*: 4 65: 342–345.
- Keeling, M.J. 2000. Evolutionary trade-offs at two time-scales: competition versus persistence. *Proc Roy Soc Lond B*. 267: 385–391.
- Lavazza, A. & Capucci, L. 1990. Viral haemorrhagic disease of rabbits and European brown hare syndrome : an update. 14^e conférence de la commission régionale de l'OIE pour l'Europe-Sofia (Bulgarie), October.
- Le Gall-Reculé, G., Lavazza, A., Marchandeau, S., Bertagnoli, S., Zwingelstein, F., Cavadini, P., Martinelli, N., Lombardi, G., Guérin, J.L., Lemaitre, E., *et al.* 2013. Emergence of a new lagovirus related to Rabbit haemorrhagic disease virus. *Vet Res*. In press.
- Lipsitch, M. & Moxon, E.R. 1997. Virulence and transmissibility of pathogens: what is the relationship? *Trends Microb*. 5: 31–37.
- Marchandeau, S. & Boucraut-Baralon, C. 1999. Épidémiologie de la myxomatose et des caliciviroses apparentées à la VHD au sein d'une population sauvage de lapins de garenne. *Gibier et Faune Sauvage, Game Wildl*. 16: 65–80.
- Nyström, K., Le Gall-Reculé, G., Grassi, P., Abrantes, J., Ruvoën-Clouet, N., Le Moullac-Vaidye, B., Lopes, A.M., Esteves, P.J., Strive, T., Marchandeau, S. *et al.* 2011. Histo-blood group antigens act as attachment factors of rabbit hemorrhagic disease virus infection in a virus strain-dependent manner. *PLoS Pathog*. 7: e1002188.
- Nuismer, S.L. & Otto, S.P. 2004 Host-parasite interactions and the evolution of ploidy. *Proc Nat Acad Sc*. 101(30): 11036–11039.
- Pandrea, I., Silvestri, G., Onanga, R., Veazy, R.S., Parx, P.A., Hirsch, V., Apetrei, C. 2006. Simian immunodeficiency viruses replication dynamics in African non-human primate hosts: common patterns and species-specific differences. *J Med Primatol*. 35: 194–201.
- Pontier, D., Fouchet, D., Bahi-Jaber, N., Poulet, H., Guiserix, M., Natoli, E., Sauvage, F. 2009. When domestic cat (*Felis silvestris catus*) population structures interact with their viruses. *CR Biologies* 332: 321–328.
- Read, J.M. & Keeling, M.J. 2003. Disease evolution on networks: the role of contact structure. *Proc Roy Soc Lond B*. 270: 699–708.
- Richardson, B.J., Hayes, R.A., Wheeler, S.H., Yardin, M.R. 2002. Social structures, genetic structures and dispersal strategies in Australian rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) populations. *Behav Ecol Soc*. 51: 13–121.
- Zinkernagel, R.M. 2001. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 345(18): 1331–1335.

