



HAL
open science

**Mécanismes d'émergence des maladies infectieuses :
étude par la modélisation du rôle de la protection de
groupe, dans des populations hôtes homogènes ou
structurées spatialement**

Micheline Guiserix

► **To cite this version:**

Micheline Guiserix. Mécanismes d'émergence des maladies infectieuses : étude par la modélisation du rôle de la protection de groupe, dans des populations hôtes homogènes ou structurées spatialement. Sciences agricoles. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT : 2009LYO10094 . tel-00705295

HAL Id: tel-00705295

<https://theses.hal.science/tel-00705295>

Submitted on 7 Jun 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre 94-2009

Année 2009

THESE

présentée devant l'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

pour l'obtention
du DIPLOME DE DOCTORAT
(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 1^{er} juillet 2009

par

Mlle Micheline GUISERIX

**Mécanismes d'émergence des maladies infectieuses :
étude par la modélisation du rôle de la protection de
groupe, dans des populations hôtes homogènes ou
structurées spatialement**

Directeur de thèse : Pr. Dominique PONTIER

JURY

M. Minus VAN BAALEN, chargé de recherche
M. Michel GAUTHIER-CLERC, chercheur
Mme Elisabeth LOGAK, professeur
M. François RENAUD, directeur de recherche
M. Jean-Sébastien GUITTON, ingénieur de recherche
Mme Dominique PONTIER, professeur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. COLLET

M. le Professeur J.F. MORNEX

M. le Professeur J. LIETO

M. le Professeur D. SIMON

M. G. GAY

SECTEUR SANTE

Composantes

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec

UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche

UFR de Médecine Lyon-Nord

UFR de Médecine Lyon-Sud

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur P. COCHAT

Directeur : M. le Professeur X. MARTIN

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY

Directeur : M. O. ROBIN

Directeur : M. le Professeur F. LOCHER

Institut Techniques de Réadaptation

Directeur : M. le Professeur MATILLON

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

SECTEUR SCIENCES

Composantes

UFR de Physique

UFR de Biologie

UFR de Mécanique

UFR de Génie Electrique et des Procédés

UFR Sciences de la Terre

UFR de Mathématiques

UFR d'Informatique

UFR de Chimie Biochimie

UFR STAPS

Observatoire de Lyon

Institut des Sciences et des Techniques de l'Ingénieur de Lyon

IUT A

IUT B

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : Mme. le Professeur S. FLECK

Directeur : M. le Professeur H. PINON

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. le Professeur G. CLERC

Directeur : M. le Professeur P. HANTZPERGUE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : Mme. le Professeur H. PARROT

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. le Professeur R. BACON

Directeur : M. le Professeur J. LIETO

Directeur : M. le Professeur M. C. COULET

Directeur : M. le Professeur R. LAMARTINE

Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS

Avant toute chose, je souhaite remercier Dominique Pontier, pour les nombreuses opportunités dont elle m'a fait bénéficier, avant, pendant, et après ma thèse. Elle m'a accueillie dans son équipe au laboratoire, permis de mettre un pied – au cours d'un stage puis de mon M2– puis le second – grâce à ce travail de thèse– dans le monde de la recherche. A de nombreuses reprises, elle m'a associée à ses travaux, me donnant ainsi l'occasion d'élargir ma culture scientifique, de rencontrer de nouveaux collaborateurs et d'étendre le champ de mes compétences. Je lui suis particulièrement reconnaissante pour sa confiance, pour la grande liberté qu'elle m'a laissée, et pour avoir su respecter mon rythme d'avancement au cours ce travail.

Ce travail n'aurait bien sûr pas été possible sans soutien financier. A ce titre, je souhaite remercier le CNRS, l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage, Lyon Biopôle, l'Agence Nationale de la Recherche et la Fédération Nationale des Chasseurs.

Je ne peux pas ne pas associer à cette thèse l'ensemble de nos collaborateurs, qui en partageant avec moi leurs idées ont largement contribué à ma formation scientifique. Ils devraient reconnaître dans de nombreux passages de ce manuscrit des bribes de nos conversations. Au sein du laboratoire, David Fouchet et Frank Sauvage; merci aussi à Franck Picard pour son coup de main. Tous nos partenaires de l'ONCFS, avec en tête Stéphane Marchandeu et Jean-Sébastien Guitton, Jérôme Letty, Yves Léonard, François Reitz, et tous les autres spécialistes des lagomorphes : parmi ceux que j'ai rencontrés, Yves Bray, Bernard Mauvy, Régis Péroux, Francis Berger, Jacky Aubineau, et, avec une pensée particulière, Alain Roobrouck. Merci aux équipes qui travaillent sur les systèmes lagomorphes/lagovirus à l'AFSSA de Ploufragan (Ghislaine Le Gall-Reculé), à l'INSERM de Nantes (Jacques Le Pendu, Patrice Guillon) et à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (Stéphane Bertagnoli, dont la culture en matière d'interactions hôte/parasite a considérablement nourri la partie bibliographique de cette thèse). Merci enfin aux autres acteurs du projet ANR « pathocénose », dont la philosophie m'a grandement imprégnée : Nargès Bahi-Jaber et Hechmi Louzir de l'Institut Pasteur de Tunis, Jean-Paul Gonzalez de l'IRD. Je n'oublie pas non plus Philippe Barbazan... Ces nombreuses interactions ont fait la richesse et expliquent l'originalité de notre approche dans l'étude des maladies infectieuses. De la même façon, je souhaite remercier chaleureusement les membres de mon

jury pour avoir accepté de participer à ce travail, par son évaluation et les discussions qui l'ont suivie.

J'ai eu la chance de réaliser cette thèse dans un environnement particulièrement agréable, ce qui a nécessairement eu un impact sur sa qualité (et peut-être bien sur sa durée...). J'aimerais donc remercier ceux qui ont contribué à créer ce climat amical (Christophe, Annie, Fred, François, Mathieu G. et bien d'autres), et tous les copains ou amis du laboratoire (voire au-delà) : Luc, Pierrick, Patrice, Gaëlle, Stéphanie, Mathieu, Gilles, Emilie, Bram, Marie, Ben, Alex, Mélissa, Sophie, Eve (dont le nom est presque entré dans l'histoire du bureau), Jodie (ma « soeur » de thèse) et tous ceux que j'oublie probablement. Leurs humours inimitables, nos conversations profondes et les nombreux bons moments passés ensemble resteront parmi mes meilleurs souvenirs de ces dernières années. Je ne sais comment exprimer ma reconnaissance envers Arnaud et Vincent ; quelques mots n'y suffiraient pas, je vais donc choisir la facilité et me taire. Merci enfin à Etienne, à qui je dois tant, sur le plan professionnel mais plus encore personnel.

Je terminerai en exprimant toute ma gratitude envers ma famille, en particulier mes parents, Camille, et mes grands-parents, pour m'avoir fait confiance et pour m'avoir soutenue, comme toujours. Merci aussi à ma « belle-famille » pour son soutien.

TABLE DES MATIÈRES

<i>partie I Introduction générale</i>	13
<i>partie II Causes des maladies infectieuses et moyens de lutte</i>	19
1. <i>L'interaction hôte/parasite</i>	23
1.1 Qu'est-ce qu'un parasite ?	23
1.2 Interaction entre parasite et individu hôte	23
1.2.1 La contamination	25
1.2.2 L'infection	28
1.2.3 La maladie	33
1.3 En conclusion	36
1.3.1 La grande diversité des interactions hôte/parasite	37
1.3.2 Le concept de pathocénose	37
1.3.3 Une approche originale	38
2. <i>Mécanismes d'émergence des maladies infectieuses</i>	39
2.1 Le concept d'émergence et l'approche choisie pour son étude	39
2.1.1 L'ambivalence du terme « émergence »	39
2.1.2 Facteurs et mécanismes d'émergence	41
2.2 Fréquence et nature des contacts avec l'agent infectieux	44
2.2.1 Nouveau type de contact avec un agent infectieux	44
2.2.2 Exposition de la population hôte à l'agent infectieux	45
2.3 Propriétés de l'agent infectieux	50
2.3.1 Compatibilité d'un agent infectieux avec un hôte	51
2.3.2 Evolution de la virulence	54
2.4 Vulnérabilité des hôtes vis-à-vis de l'agent	58
2.4.1 Hétérogénéité génétique des sensibilités individuelles	58

2.4.2	Immunité, protection et effet de groupe	59
2.5	Des mécanismes en réalité plus complexes	62
2.5.1	Une origine plurifactorielle	62
2.5.2	Interactions entre les différents facteurs	63
2.5.3	Conséquence : des mécanismes d'émergence parfois contre-intuitifs .	66
2.6	En résumé	67
3.	<i>Quand et comment intervenir ?</i>	71
3.1	Détection des risques	72
3.1.1	Anticiper l'épidémie ou l'émergence	72
3.1.2	Détecter les premiers cas	74
3.2	Moyens d'action	75
3.2.1	Réduire les contacts	76
3.2.2	Réduire la vulnérabilité des hôtes	78
3.2.3	Faire évoluer l'agent infectieux vers une moindre virulence?	80
3.3	Les difficultés rencontrées dans le contrôle des maladies	82
3.3.1	Gérer les spécificités de l'espèce ciblée	82
3.3.2	Choisir entre l'intérêt de l'individu et celui de la population	84
3.3.3	Maîtriser les outils	84
3.3.4	Prendre en compte le court et le long termes	85
3.4	Les points essentiels	86
	<i>partie III La modélisation dynamique en épidémiologie</i>	89
4.	<i>La modélisation : pourquoi et comment ?</i>	93
4.1	Démarche générale de modélisation en épidémiologie	93
4.1.1	Principe de la modélisation	93
4.1.2	Pourquoi avoir recours à la modélisation mathématique en épidé- miologie?	93
4.1.3	Les questions que l'on se pose	94
4.1.4	Les outils dont on dispose : les grandes classes de modèles	96
4.2	Les modèles en compartiments déterministes en temps continu	98
4.2.1	La construction du modèle	99

4.2.2	La fonction d'incidence	101
4.2.3	Le R_0 et quelques résultats classiques qui lui sont liés	103
4.2.4	Les limites de ce type de modèle	109
4.3	Vers des modèles plus réalistes	111
4.3.1	Modèles en compartiments déterministes plus complexes	111
4.3.2	Prise en compte de la stochasticité	112
4.3.3	Modélisation de la structure de la population hôte	114
4.4	Les difficultés du travail de modélisation	115
 <i>partie IV L'émergence comme conséquence de la perte d'immunité de groupe</i>		119
5.	<i>L'exemple de la maladie de Carré chez les lions du Serengeti</i>	121
5.1	Les événements à l'origine de cette étude	121
5.2	Matériels et méthodes	125
5.2.1	Le Canine Distemper Virus et la pathologie induite	125
5.2.2	Modélisation de la population de lions	125
5.2.3	Valeurs des paramètres	127
5.2.4	Simulations réalisées	128
5.3	Résultats	130
5.3.1	Endémie et durée d'absence du pathogène	130
5.3.2	DéTECTABILITÉ de l'endémie	135
5.4	Discussion	135
5.5	Conclusion	138
 <i>partie V Hétérogénéité spatiale et temporelle des épidémies : implications d'une immunité partiellement croisée entre souches</i>		141
6.	<i>Protection partiellement croisée dans une petite population homogène</i>	145
6.1	Introduction	145
6.2	Matériels et méthodes	148
6.2.1	Description du modèle développé	148
6.2.2	Choix des valeurs des paramètres	151
6.2.3	Description du patron épidémique	153

6.3	Résultats	156
6.3.1	Sans prise en compte de la distance entre souches	156
6.3.2	Protection croisée qui diminue avec la distance entre souches	159
6.3.3	Sensibilité des résultats aux paramètres	159
6.3.4	Avec une protection en termes de gravité de la maladie	163
6.4	Discussion	168
6.4.1	Synthèse des résultats	168
6.4.2	Intérêt de ces résultats et perspectives	172
7.	<i>Protection partiellement croisée dans une population spatialisée</i>	175
7.1	Problématique biologique	176
7.1.1	Les systèmes lagomorphes/lagovirus	176
7.1.2	Contexte de notre étude	179
7.2	Matériels et méthodes	180
7.2.1	Population hôte en l'absence de maladie	180
7.2.2	Modèle épidémiologique	182
7.2.3	Valeurs des paramètres	184
7.3	Résultats	185
7.3.1	Structure spatiale de la population hôte et impact global du virus	185
7.3.2	Dynamique de l'infection à l'échelle du groupe	188
7.3.3	Protection partiellement croisée et succession des souches	191
7.4	Discussion	195
7.4.1	Rappel des résultats	195
7.4.2	Par rapport aux systèmes lagomorphes/lagovirus	197
7.4.3	Perspectives	199
	<i>partie VI Pour conclure</i>	203
8.	<i>Discussion générale</i>	205
8.1	Résultats principaux	205
8.2	Discussion autour des méthodes employées	208
8.3	Intérêt des résultats	210

9. Conclusion 215

Bibliographie 216

Annexe 247

Première partie

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La problématique posée par les maladies infectieuses n'est pas nouvelle. Il est vraisemblable que le genre humain souffre de maladies infectieuses depuis ses origines (Wolfe *et al.*, 2007). L'histoire des hommes a été marquée à plusieurs reprises par l'apparition brutale de maladies, qui ont parfois joué un rôle important dans l'issue de conflits – la variole et la rougeole ont sans doute fortement contribué à la défaite des Amérindiens face aux armées espagnoles (Raoult, 1999)– ou dans l'organisation des sociétés – par exemple lors de la mise à l'écart des lépreux au Moyen-Age (Covey, 2001). L'horreur suscitée par certains de ces épisodes épidémiques, tels que la Peste Noire au 14ème siècle (voir notamment (Sauvage, 2004) pour une rapide revue de cette période et des conséquences de ces épidémies), inspire toujours, des siècles plus tard, romanciers et scénaristes dans la création d'oeuvres à suspense ou de terreur¹.

La menace sanitaire que représentent les maladies infectieuses ne relève pourtant pas que de la fiction, loin s'en faut. Malgré un net recul amorcé dès le début du 20ème siècle, elles étaient encore en 2004 à l'origine de la mort de près de 14 millions d'hommes et de femmes (sur les 58 estimées), dont plus de 11 millions sur 26 dans les pays les plus pauvres (WHO, 2008), et restent ainsi la première cause de mortalité humaine de par le monde. De très nombreuses émergences et résurgences de maladies ont été enregistrées au cours des trente dernières années, dont la plus marquante de par son ampleur et sa gravité aura sans doute été l'apparition du syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA). Ces événements, qui ne sont souvent que partiellement expliqués, laissent sceptique quant à une nette amélioration de la situation sanitaire dans un avenir proche ; l'inquiétude globale face aux risques pandémiques a été particulièrement perceptible en 2006, par l'effervescence générale qui a suivi la détection d'infections humaines par le virus de grippe « aviaire » H5N1. Au-delà de cette vision anthropocentrique, les infections menacent également la biodiversité ; la rage est impliquée dans des extinctions locales de lycaons (*Lycaon pictus*) en Tanzanie et au Kenya (Vial *et al.*, 2006), et les réductions sévères subies par des

¹ Parmi les films traitant de ce sujet, on pourra citer par exemple *Alerte (Outbreak)* (de Wolfgang Petersen, Etats-Unis, 1994), inspiré des épidémies d'Ebola, ou encore *28 jours plus tard (28 days later)* (de Danny Boyle, Grande-Bretagne, 2002). Fred Vargas joue sur la peur d'une réapparition de la peste noire dans son roman *Pars vite et reviens tard* (2001, Ed. Viviane Hamy) ; une épidémie de cette même maladie est utilisée par Albert Camus dans *La Peste* (1947, Ed. Gallimard) comme métaphore de la Seconde Guerre mondiale pour exprimer le caractère soudain et quasi-irrépressible de la montée du nazisme, les sentiments d'effroi et d'impuissance qu'elle a pu susciter et l'horreur de ses conséquences.

populations de lapins (*Oryctolagus cuniculus*) en Espagne suite à des épidémies de maladie hémorragique risquent de se répercuter gravement sur le lynx Pardelle (*Lynx pardinus*) et l'aigle ibérique (*Aquila adalberti*), prédateurs spécialisés sur cette espèce (Ferrer et Negro, 2004; Calvete *et al.*, 2006; Delibes-Mateos *et al.*, 2007).

Si certaines infections sont aujourd'hui suffisamment bien connues pour être combattues efficacement, la complexité et la diversité des interactions hôtes/parasites rendent le plus souvent difficiles leur compréhension et par conséquent leur maîtrise. En particulier, le caractère *a priori* imprévisible de l'apparition de nouvelles maladies ou de l'évolution des maladies supposées connues, mais qui se révèlent sous des formes inédites, complique considérablement la mise au point de mesures pertinentes pour cette lutte. Dans ce contexte, la modélisation mathématique, qui d'une part permet de tester des hypothèses pour améliorer la compréhension des interactions hôte/parasite, et d'autre part représente un outil de prédiction efficace dans ces systèmes complexes, est devenue incontournable.

Le travail présenté dans ce manuscrit a été motivé par le besoin de mieux comprendre la dynamique des maladies infectieuses à l'échelle des populations d'hôtes. Le contexte de cette étude est exposé dans la **partie II**, composée de trois chapitres. Le premier chapitre présente différents aspects de l'interaction entre hôtes et parasites intervenant dans le processus d'infection et/ou dans l'expression de la maladie. Ces bases nous semblent indispensables à la construction d'une réflexion sur les mécanismes d'émergence des maladies infectieuses, objet du deuxième chapitre – et problématique au coeur de ce travail de thèse. Outre un bref aperçu des idées les plus fréquemment rencontrées dans la littérature spécialisée, nous y présentons certains concepts plus originaux qui ont donné lieu à deux publications, rapportées en Annexe. Nous discutons au troisième chapitre des moyens d'action envisageables pour contrôler les maladies infectieuses, et des écueils à éviter, en lien avec les informations délivrées précédemment. Cette partie bibliographique est complétée par la **partie III**, composée d'un unique chapitre introductif à la modélisation en épidémiologie.

Les travaux de modélisation réalisés pendant cette thèse constituent les parties IV et V du manuscrit. Nous nous intéressons à la façon dont la vulnérabilité d'une population hôte vis-à-vis d'une infection ou d'une maladie peut être affectée par la circulation de l'agent infectieux, à travers ce que l'on appelle l'immunité de groupe. Nous proposons

dans la **partie IV** de tester si des variations dans l'expression d'une infection peuvent être expliquées par la seule stochasticité démographique de l'hôte et ses effets en termes de persistance de l'agent infectieux. Cette hypothèse, que nous avançons pour expliquer l'émergence de la maladie de Carré chez les lions (*Panthera leo*) du Serengeti, est testée sur ce système à l'aide d'un modèle simple. Ce travail a été publié en 2007, l'article correspondant étant reporté en Annexe. La **partie V** approfondit cette même thématique, puisque nous y étudions l'impact que peut avoir sur le patron épidémique la circulation de plusieurs souches d'un agent infectieux, sous l'hypothèse qu'elles induisent chez leur hôte une protection partiellement croisée. Le Chapitre 6 traite du cas d'une petite population homogène. Le Chapitre 7 prend en compte la structure spatiale de la population hôte, notamment dans le but de tester si celle-ci peut expliquer les dynamiques épidémiques et de succession de souches observées dans les systèmes lagomorphes/lagovirus.

La dernière partie (**partie VI**) est consacrée à une discussion générale, tant des résultats que de la méthodologie employée et des perspectives dégagées par l'ensemble de ce travail.

Deuxième partie

CAUSES DES MALADIES INFECTIEUSES
ET MOYENS DE LUTTE

L'objectif général de ce travail de thèse a été de dégager de nouvelles pistes de réflexion pour expliquer le déclenchement d'épidémies, voire l'émergence ou la réémergence de maladies infectieuses. Il paraît donc dans un premier temps indispensable de décrire brièvement les caractéristiques de l'interaction hôte/parasite, et les facteurs susceptibles d'agir sur ces propriétés à l'échelle de l'individu hôte. Cet aperçu de ce qui module les risques d'infection et l'expression de la maladie permettra dans un second temps de dégager des mécanismes d'émergence de maladies infectieuses. Ces mécanismes sont pour certains déjà bien connus ; d'autres, établis plus récemment, sont moins fréquemment évoqués. Leur prise en compte apporte un éclairage nouveau sur les maladies infectieuses, et peut impliquer des modes de gestion jusque là inédits de ces maladies et des menaces qu'elles représentent. Ce dernier point fera l'objet d'un troisième chapitre, consacré aux moyens de lutte, de leurs principes aux dangers qu'une mauvaise gestion ou une mauvaise compréhension des systèmes en jeu peuvent entraîner.

Dans toute cette partie, les exemples seront fréquemment choisis parmi les maladies humaines, en raison des nombreuses études dont celles-ci ont fait et font encore l'objet, et de la longue histoire de la médecine qui fournit une multitude d'exemples. Il paraît cependant important de souligner que les mécanismes en jeu peuvent souvent être les mêmes chez l'homme et chez l'animal. Si l'enjeu sanitaire est très différent, ce qui implique des modes de gestion différents, nous tenons à ne pas dissocier systèmes humains et animaux dans les deux premiers chapitres de cette partie. Certaines maladies animales seront donc prises comme références ou exemples, par exemple lorsque des manipulations expérimentales, impossibles chez l'homme pour des raisons éthiques, ont permis pour ces systèmes une meilleure compréhension des interactions hôtes/parasites et de leur dynamique.

1. L'INTERACTION HÔTE/PARASITE

1.1 *Qu'est-ce qu'un parasite ?*

Autrefois réservé aux protozoaires ou métazoaires induisant une parasitose, le terme « parasite » désigne aujourd'hui tous les organismes qui puisent au moins une partie de leurs ressources auprès d'un autre organisme, appelé **hôte** (Combes, 2001). Ceux-ci sont répartis entre micro- et macroparasites, selon leur taille et, bien que de façon moins systématique, selon la possibilité ou non d'une multiplication rapide au sein de l'organisme hôte (Combes, 2001). Les maladies infectieuses, sujet de notre étude, sont la conséquence des dommages causés chez leur hôte par des microparasites. Ces organismes, qui regroupent virus, bactéries, champignons et protistes, auxquels on ajoutera les prions¹, vont donc être au coeur de nos préoccupations. Plus exactement, nous allons nous intéresser à leur interaction avec leurs hôtes, puisque les maladies sont le résultat de ces associations, dans lesquelles chacun des deux partenaires joue un rôle déterminant.

1.2 *Interaction entre parasite et individu hôte*

Une maladie ne peut se développer chez un hôte que sous certaines conditions, permettant d'une part la formation d'une association durable, d'autre part l'apparition de symptômes caractéristiques. Nous allons rappeler ici les différentes étapes au cours desquelles l'interaction hôte/parasite se met en place, agit et peut finalement se révéler. Le vocabulaire qui sera utilisé dans la suite est défini dans l'Encadré 1.

¹ protéines pouvant altérer la fonctionnalité d'autres protéines ; pour plus d'informations, voir Prusiner 1998.

Encadré 1 : Anticipation sur le vocabulaire employé

Le succès des différentes étapes nécessaires pour qu'un agent infectieux déclenche une maladie chez un hôte fait intervenir diverses caractéristiques de l'interaction hôte/parasite. En raison de leur complexité, et surtout de leurs interdépendances, qu'elles soient démontrées ou simplement supposées (voir Encadré 5), le vocabulaire relatif à ces caractéristiques est parfois ambigu, quand il ne fait pas polémique (voir par exemple Poulin et Combes 1999). Afin d'éviter toute confusion, nous proposons dès ici de clarifier le sens que nous donnerons aux différents termes utilisés dans la suite.

Nous utiliserons indifféremment les termes **parasite**, microparasite, germe ou agent infectieux pour désigner un organisme pouvant être à l'origine d'une infection, qu'elle se manifeste par des signes cliniques (il s'agit alors d'une **maladie** ou pathologie) ou non. Les expressions **agent pathogène** ou agent étiologique seront réservées aux cas où l'infection se traduit par une maladie.

Les états de l'individu hôte

- **Sensibilité** : on appellera **sensible** un individu pouvant se faire infecter par le parasite. Les hôtes sensibles peuvent aussi être qualifiés de « susceptibles » ou « sains ». Nous n'utiliserons pas cette dernière désignation dans ce contexte, mais nous la réserverons pour qualifier les individus **non malades**, état qui n'implique pas nécessairement l'absence d'infection. Soulignons que la sensibilité est définie ici par rapport à l'infection. Lorsque nous voudrions parler de sensibilité – ou vulnérabilité – à la maladie, cela sera explicite.
- **Infectivité** : les individus **infectieux** sont ceux qui peuvent transmettre le germe, le plus souvent en tant qu'**infectés**, c'est-à-dire porteurs de l'agent infectieux, qu'ils excrètent. Ils peuvent alors être malades, convalescents ou apparemment sains (avant déclaration des symptômes, ou lors d'une maladie passée inaperçue). Lorsque le germe se transmet de façon indirecte, on est amené à parler de support ou de vecteurs infectieux.
- **Résistance** : on appelle généralement **résistants** les individus ne pouvant pas être infectés par le parasite. Dans notre travail, nous insisterons sur le caractère potentiellement partiel de la résistance. Nous utiliserons donc ce terme pour désigner des individus de **moindre sensibilité** à l'infection. Comme précédemment concernant la sensibilité, nous distinguerons résistance à l'infection, que nous appellerons simplement résistance, et la résistance à la maladie, qui est la capacité à développer une maladie moins grave, voire une infection asymptomatique ; ces deux propriétés pourront être liées.

Les caractéristiques de l'agent infectieux

- **Infectiosité** : également appelée infectivité, ou transmissibilité, il s'agit du pouvoir infectant du microparasite, *i.e.* son aptitude à être transmis.
- **Virulence** : initialement considérée comme l'aptitude d'un microparasite à vivre et se multiplier dans les tissus de son hôte, la virulence est aujourd'hui le plus souvent assimilée à son pouvoir pathogène, et définie comme la capacité d'un parasite à provoquer des dommages chez son hôte (Poulin et Combes, 1999). Il existe de nombreuses façons de quantifier cette grandeur : par exemple, par la proportion d'infections morbides ou mortelles, l'intensité des symptômes, la durée moyenne de l'infection ou encore ses conséquences à plus long terme sur l'hôte (par exemple, réduction de sa fertilité) (Lipsitch et Moxon, 1997; Galvani, 2003). Nous utiliserons le terme virulence dans le sens très large de la baisse de performance de l'hôte induite par l'infection, en relation avec l'intensité des symptômes.

On considère souvent qu'il y a une relation positive entre infectiosité et virulence. Par exemple on soupçonne dans certains systèmes qu'elles résultent toutes deux de la réplication du microorganisme dans l'hôte (Lipsitch et Moxon, 1997) ; il arrive aussi que les symptômes puissent favoriser la transmission (voir Encadré 5). Nous verrons plus loin que cette relation peut avoir des conséquences importantes pour l'évolution de l'agent infectieux (sections 2.3.2 et 4.2.3).

Dans un souci de simplicité, nous avons ici séparé caractéristiques « de l'hôte » et caractéristiques « de l'agent infectieux ». Cette dissociation s'avère par exemple utile pour comparer des agents de même type, idéalement vis-à-vis d'un même hôte ; par exemple, le grade des souches de myxomavirus exprime leur virulence pour le lapin de garenne, en termes de mortalité et de durée de l'infection moyennes induites (Fenner et Ratcliffe, 1965). Nous rappelons cependant que ces caractéristiques sont celles d'une **interaction** entre hôte et agent infectieux (Poulin et Combes, 1999). Il est bien nécessaire de garder à l'esprit qu'un agent est plus ou moins infectieux **pour un hôte**, tout comme un hôte peut être plus ou moins résistant **vis-à-vis d'un agent infectieux** (Lipsitch et Moxon, 1997).

1.2.1 La contamination

La première condition pour qu'il y ait maladie est la pénétration du germe infectieux dans l'organisme d'un hôte. Cette étape, que l'on appelle **contamination**, nécessite d'une part le contact avec le germe, d'autre part une voie d'entrée dans l'hôte. En outre, toute contamination ne conduit pas nécessairement à l'infection : le type de contact infectieux qui la permet, appelé contact à risque, définit le mode de transmission de l'infection.

Le contact infectieux

Les microparasites sont omniprésents : on en retrouve dans des supports souillés (dans l'eau de consommation, sur des objets de la vie courante...), dans des particules en suspension dans l'air (aérosols), ou portés par des conspécifiques, voire des animaux d'autres espèces (Nicolle, 1939). Ces sources potentielles d'infection sont directement liées aux caractéristiques du parasite : son aptitude à survivre à l'extérieur d'un hôte (*e.g. Clostridium tetani*, agent du tétanos) ; sa ou ses voie(s) de sortie de cet organisme (*e.g.* dans les fécès pour *Vibrio cholerae*, agent du choléra, ou dans la salive pour *Myxovirus parotidis* ou *Bordetella pertussis*, agents des oreillons et de la coqueluche) ; ou encore l'existence d'hôtes alternatifs, voire d'un cycle complexe (*e.g. Toxoplasma gondii*, agent de la toxoplasmose, a pour hôtes intermédiaires des rongeurs, proies du chat *Felis silvestris catus*, son hôte définitif), détermineront les occasions de rencontre.

Lors de ces rencontres entre hôte potentiel et parasite, les barrières naturelles, essentiellement la peau et les muqueuses, représentent un obstacle à la contamination. Différentes voies d'entrées du parasite dans l'organisme hôte se présentent, selon la nature des contacts infectieux : les germes présents dans des aérosols passent essentiellement par la voie respiratoire (*e.g.* coqueluche, pneumonie) ; l'ingestion de nourriture souillée conduit à des infections par voie digestive (*e.g.* choléra, fièvre typhoïde) ; des sécrétions vaginales ou du sperme infectieux permettent l'introduction de l'agent par voie génitale (*e.g.* SIDA, blennorragie) ; enfin, les germes réalisant une partie de leur cycle dans des arthropodes piqueurs peuvent pénétrer par voie intra-veineuse (*e.g.* dengue, chagas, malaria).

Le mode de transmission

Ces différentes voies d'entrée ne sont pas toutes adaptées à un agent infectieux donné, dans le sens où certaines contaminations donneront difficilement lieu à une infection. Par exemple, malgré une bonne survie de *T. gondii* dans le sol, les cas humains de toxoplasmose seraient plus souvent dus à la consommation de viande d'animaux infectés qu'à l'inhalation de poussières infectieuses (Hill et Dubey, 2002). L'issue de la contamination peut dépendre de caractéristiques de l'agent infectieux (en particulier, l'infectivité), ou de la quantité de micro-organismes lors du contact (Schmid-Hempel et Frank, 2007). Ce dernier point, appelé **effet dose**, peut expliquer les cas humains de grippe provoqués par un virus aviaire en Asie, vraisemblablement dus à une forte exposition au virus (Beare et Webster, 1991;

Claas *et al.*, 1998). On appellera **contact à risque** d'un hôte avec un microparasite le type de contacts infectieux possibles et potentiellement suivis de l'infection. Ces contacts à risque définissent le ou les principaux modes de transmission dans le système hôte/parasite considéré. D'un point de vue épidémiologique, on peut distinguer quatre « familles » de modes de transmission, qui impliquent des contacts à risque de natures très différentes.

La transmission directe : l'agent infectieux est transmis lorsqu'un individu sensible à l'infection est directement en contact avec un hôte infectieux, quelle que soit la nature de ce contact. Par exemple, la tuberculose est transmise directement, d'homme à homme, par inhalation de gouttelettes infectieuses excrétées lors de toux (Fennelly *et al.*, 2004); les infections sexuellement transmissibles sont également transmises directement, puisque par définition elles nécessitent un rapport intime avec un individu infectieux.

La transmission indirecte : les individus sensibles ne s'infectent pas directement auprès d'un hôte infectieux, mais par contact avec un support souillé. Dans ces cas-là, il arrive que toute une population puisse s'infecter à la même source, comme lors d'épidémies de choléra en Grande-Bretagne au 19ème siècle, provoquées par la consommation d'eau contaminée (Smith, 2002). De façon générale, l'eau peut être à l'origine de nombreuses infections (*e.g.* poliomyélite, fièvre typhoïde, gastro-entérites, Ashbolt 2004). D'autres supports peuvent être impliqués dans ce type de transmission, par exemple le sol lorsqu'un agent infectieux peut y survivre longtemps; des infections sont alors possibles, par inhalation de poussières infectieuses (*e.g.* pour le parvovirus, Berthier *et al.* 2000, ou le hantavirus, Sauvage *et al.* 2003) ou par leur ingestion lors de la paissance (*e.g.* toxoplasmose chez les herbivores, Buxton 1990).

La transmission à vecteur : l'agent infectieux est transmis à un hôte sensible par l'intermédiaire d'un individu d'une autre espèce. Lorsque le vecteur est un insecte piqueur (*e.g.* moustique, puce) il rend de plus possible la transmission par voie intraveineuse, par exemple par l'injection de salive infectée pendant la piqûre (*e.g.* maladie de Lyme transmise par les tiques *Ixodes*, Crippa *et al.* 2002, ou dengue par le moustique *Aedes aegypti*, Salazar *et al.* 2007), ou par des excréments pondus sur la peau de l'hôte qui pénètrent lorsque celui-ci se gratte (*e.g.* typhus transmis par le pou de corps *Pediculum humanum corporis*, Baxter 1996; maladie de Chagas par la punaise *Mepraia spinolai*, Botto-Mahan

et al. 2006). Les virus ayant pour espèces vectrices des arthropodes sont appelés arbovirus (de l'anglais « arthropod-borne virus »), et causent des infections qualifiées d'arboviroses.

La transmission verticale : l'agent infectieux est transmis des parents aux enfants, le plus souvent par la mère, pendant la gestation par voie transovarienne ou transplacentaire, lors de la naissance ou pendant l'allaitement par le colostrum ou le lait (De Cock *et al.*, 2000). Contrairement aux trois modes de transmission évoqués précédemment, appelés **transmissions horizontales**, la transmission verticale nécessite donc un lien de parenté direct entre infectieux et sensible. **Ce type de transmission et les systèmes dans lesquelles il est le seul possible ne font pas l'objet de notre étude.**

Il est à noter que certains agents présentent plusieurs modes de transmission. Ainsi, le virus d'immuno-déficience humaine (VIH, responsable du SIDA) peut être transmis par voie sexuelle, sanguine, ou verticalement (pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement, De Cock *et al.* 2000). De même, le virus de la maladie hémorragique du lapin (rabbit hemorrhagic disease, ou RHD), généralement transmis par voie fécale-orale, pourrait présenter un mode de contamination par piqûre de puces ou de moustiques (Henning, 2003). La maladie du sommeil, à transmission généralement vectorielle, serait occasionnellement transmise par voie sexuelle (Thrall *et al.*, 1998). Enfin, différentes souches d'un même agent infectieux peuvent présenter des modes de transmission différents ; ainsi, le myxomavirus, responsable de la myxomatose chez le lapin de garenne, présente des souches à transmission vectorielle et d'autres transmises par contacts directs (Barcena *et al.*, 2000).

1.2.2 L'infection

Une fois introduit dans l'organisme hôte, le parasite doit encore l'envahir et y persister afin de s'y développer, éventuellement s'y reproduire, et, lorsque cela est possible, se créer de nouvelles occasions de transmission (Combes, 2001). Cette étape, qui correspond à l'**infection** à proprement parler, nécessite pour le parasite de contrer efficacement les défenses de l'hôte. Celles-ci seront abordées ici uniquement comme les stratégies de l'hôte permettant d'éviter l'infection ou la maladie (voir aussi section 1.2.3).

Exemples de systèmes de défense de l'hôte

Parmi les principales défenses des vertébrés contre l'invasion de leur organisme par des microparasites, qui peuvent leur être délétères, on trouve une grande diversité génétique, permettant l'existence de génotypes résistants, et une immunité adaptative, récemment complétée par la vaccination (Combes, 2001; Martcheva *et al.*, 2008).

Résistance génétique de l'hôte La résistance d'un hôte à un type d'infection peut être fortement dépendante de ses caractéristiques génétiques. Par exemple, la forme mineure de la drépanocytose, anomalie génétique, confère une résistance contre le paludisme, vraisemblablement en limitant la pénétration de *Plasmodium falciparum* dans les globules rouges (Williams *et al.*, 2005). Ces facteurs génétiques peuvent intervenir à divers niveaux de l'interaction hôte/parasite : par exemple dans l'efficacité de la réponse immune, en jouant sur la détection de l'agent infectieux (Thrall et Burdon, 2003; Nuismer et Otto, 2004), ou dans la fixation de ce dernier sur les cellules de l'hôte, en codant pour la présence ou l'absence de récepteurs (Tan et Jiang, 2005; Le Pendu *et al.*, 2006) (voir Encadré 2). Il est de plus souvent admis que les hétérozygotes sont plus résistants aux infections (Reid *et al.*, 2003), en raison d'une plus large gamme d'agents infectieux contre lesquels ils seraient capables de se défendre ; les résultats obtenus par Penn *et al.* (2002) sur des souris (*Mus domesticus*) exposées à des bactéries *Salmonella* semblent aller dans ce sens.

Même lorsqu'elle est codée génétiquement, la résistance d'un individu peut changer au cours de sa vie. Ainsi, lorsque les récepteurs nécessaires à la fixation de l'agent infectieux ne sont pas présents à la naissance mais apparaissent progressivement, les individus qui, adultes, seront sensibles à l'infection peuvent, jeunes, être résistants. C'est ce qui expliquerait la résistance des très jeunes lapins à la maladie hémorragique (Morisse *et al.*, 1991; Ruvöen-Clouet *et al.*, 2000; Guillon *et al.*, 2009).

Mémoire immunitaire Une autre forme de résistance à diverses infections peut avoir été acquise par chaque individu au cours de son histoire infectieuse, *i.e.* au fil de ses rencontres avec différents germes. Parmi les mécanismes à l'origine de cette résistance acquise, on peut citer les immunités spécifiques induites par la plupart des microparasites et certains macroparasites (Combes, 2001). Les maladies dites infantiles, telles que la rougeole, la varicelle ou les oreillons confèrent ainsi après guérison une protection qui

limite généralement les risques de récurrence, même beaucoup plus tard (Garnett, 2005). Elles sont par conséquent essentiellement observées chez les enfants, qui ne bénéficient pas encore de cette protection, contractant l'infection pour la première fois.

Certaines circonstances peuvent réduire voire annihiler l'immunité acquise, de façon temporaire ou définitive. Ainsi, certains individus immuno-déprimés, tels que les personnes âgées, femmes enceintes, patients greffés ou atteints du SIDA, sont plus vulnérables à certaines infections (Weinberg, 1984; Cohen, 2000; Taylor-Robinson, 2002; Renaud *et al.*, 2005). La prise de médicaments ou de drogues, le stress, ainsi que diverses conditions environnementales (pollution, basses températures...) peuvent aussi réduire l'efficacité de cette protection (Burrows *et al.*, 1994; Fenner et Fantini, 1999). En outre, l'immunité peut perdre en efficacité au cours de l'existence de l'hôte si celui-ci n'est pas remis en contact avec l'agent infectieux (Galazka *et al.*, 1995; Helfand *et al.*, 1998; Cherry, 2005). Ainsi, la diminution de l'immunité acquise suite à une varicelle peut expliquer la réactivation du virus chez l'hôte des années plus tard, qui conduit alors à une autre forme sévère de la maladie, appelée zona (Brisson *et al.*, 2002).

La protection induite par la mémoire immunitaire est à la base du principe de la vaccination. Notons toutefois que cette immunité acquise, de façon naturelle ou artificielle par administration d'un vaccin, ne prévient pas nécessairement l'infection, mais dans certains cas agit essentiellement sur les symptômes induits (Garnett, 2005) (voir aussi section 3.2.2).

Encadré 2 : Systèmes de correspondance hôte/parasite

Deux principaux types d'interaction entre génotypes hôte et parasite ont été envisagés pour comprendre les phénomènes de résistance. Le premier type d'interaction, appelé **gene-for-gene**, repose sur le postulat qu'il existe une correspondance entre des gènes de « *résistance* » au parasite chez l'hôte, et des gènes d'« *agressivité* », qui permettent ou non de surmonter cette éventuelle résistance, chez le parasite. L'infection est alors impossible s'il existe un couple de gènes hôte-parasite pour lequel l'allèle hôte permet la résistance, et l'allèle parasite ne permet pas de la surmonter (allèle « non-agressif ») (Thrall et Burdon, 2003). Dans un tel système, un parasite qui ne présente que des allèles agressifs peut surmonter l'éventuelle résistance de l'hôte sur chacun des gènes considérés, *i.e.* est capable d'infecter tout hôte (voir ci-dessous, Table (a) pour un système à deux gènes, présentant chacun deux allèles). Dans ce type d'interaction, on suppose généralement que le portage des allèles avantageux (résistance chez l'hôte, agressivité chez le parasite) a un coût, qui permet le maintien de la diversité allélique (Agrawal et Lively, 2003).

Encadré 2 (suite)

Le second modèle, appelé **matching-allele** (ou « clé-serrure »), est basé sur la reconnaissance de l'agent infectieux par l'hôte, qui permet la mise en place rapide d'une réponse adaptée. Il n'y a pas chez le parasite d'allèle de camouflage universel, mais chacun des allèles permet le camouflage vis-à-vis d'un allèle hôte donné. L'infection est alors impossible quand il existe un couple de gènes hôte-parasite pour lequel l'allèle de camouflage du parasite n'est pas adapté à l'allèle de reconnaissance de l'hôte (Nuismer et Otto, 2004). Dans un tel système, une souche du parasite infecte un seul type d'hôtes (celui dont les allèles de reconnaissance sont déjoués par les allèles de camouflages du parasite), tandis qu'un hôte résiste à plusieurs souches ; le parasite peut alors être symbolisé par une clé, tandis que l'hôte serait une serrure, qu'une unique clé peut faire jouer (voir ci-dessous, Table (b) pour un système à deux gènes présentant chacun deux allèles).

Ces formes de correspondance entre génotypes hôte et parasite peuvent s'appliquer à d'autres mécanismes que ceux proposés ci-dessus. Ainsi, le modèle matching-allèle décrit assez bien l'interaction entre hommes et norovirus (causes de gastro-entérites), dont la liaison des différentes souches dépend de la présence chez l'homme de récepteurs, codée génétiquement (Tan et Jiang, 2005; Le Pendu *et al.*, 2006). Les interactions hôte/parasite pourraient en outre être plus complexes que celles décrites ici ; en particulier, il est vraisemblable que les systèmes de défense de l'hôte puissent être une combinaison de ces deux types de correspondance (Agrawal et Lively, 2002, 2003). Certaines interactions proches du « gene-for-gene » ont cependant été observées dans des systèmes plantes/pathogènes (Keen *et al.*, 2000; Sasaki, 2000), et le « matching-allele » serait assez réaliste pour des systèmes où l'hôte est un vertébré (Agrawal et Lively, 2002).

Table (a) : Modèle « gene-for-gene »

P \ H	× ×	× ×	× ×	× ×
● ●	● ●	● ×	× ●	× ×
● ●	● ●	● ●	× ●	× ●
● ●	● ●	● ×	● ●	● ×
● ●	● ●	● ●	● ●	● ●

Allèles du parasite Allèles de l'hôte
 ● : non-agressivité × : non résistance
 ● : agressivité × : résistance

 : cas où l'infection est possible

Table (b) : Modèle « matching-allele »

P \ H	× ×	× ×	× ×	× ×
● ●	● ●	● ×	× ●	× ×
● ●	● ×	● ●	× ×	× ●
● ●	× ●	× ×	● ●	● ×
● ●	× ×	× ●	● ×	● ●

Allèles du parasite Allèles de l'hôte
 ● : type 1 × : type 1
 ● : type 2 × : type 2

 : cas où l'infection est possible

Exemple de système de correspondance entre génotypes hôte (H) et parasite (P). Ici, on considère deux gènes, représentés côte-à-côte (le gène de gauche chez le parasite correspondant au gène de gauche chez l'hôte), et deux allèles possibles pour chacun d'eux (voir légende). La possibilité ou non d'infection est déterminée par les couples d'allèles hôte-parasite pour chacun des deux gènes : lorsqu'une croix apparaît, l'infection n'est pas possible.

Les armes de l'agent infectieux

Face à ces stratégies de défense mises en place par les hôtes, les micro-organismes présentent quant à eux des taux de mutation élevés, de grandes tailles de population et des générations courtes (Combes, 2001; Martcheva *et al.*, 2008), qui doivent faciliter leur adaptation aux caractéristiques des hôtes. Une large diversité génétique de l'agent infectieux, si elle permet l'existence et donc la sélection de souches compatibles avec le génotype hôte, peut alors donner lieu à des dynamiques de co-évolution hôte/parasite où chacun cherche à contrer les armes de l'autre. C'est ce que l'on appelle la course aux armements² (Dawkins et Krebs, 1979). D'autre part, l'évolution rapide de l'agent après infection, dans l'organisme hôte, peut lui permettre de contourner la réponse immune, obstacle majeur à sa survie au sein de l'hôte. Certains variants, qui échappent à cette réponse, sont en effet sélectionnés, et prolongent la présence de l'agent jusqu'à la mise en place d'une nouvelle réponse qui leur soit adaptée, et à laquelle de nouveaux variants sauront à leur tour se dérober (Recker *et al.*, 2004). Certains virus, par exemple le VIH chez l'homme, présentent ainsi une rapide évolution au sein de leur hôte, vraisemblablement rendue possible par des forts taux de mutation et des possibilités de recombinaison ou d'échange de matériel génétique; cette évolution intra-hôte leur permettrait d'éviter ou de retarder leur élimination (Nowak *et al.*, 1990; Goulder *et al.*, 1997).

Retenons que tous les individus d'une espèce hôte ne sont pas égaux devant l'infection. Cette hétérogénéité peut avoir des conséquences importantes pour l'interaction hôte/parasite à une plus large échelle, par exemple celle de la population. Insistons de plus sur le fait que la résistance d'un hôte se définit par rapport à un agent infectieux (voire une souche de celui-ci) donné(e) : il s'agit d'un **phénotype croisé**, dépendant à la fois des caractéristiques hôte et parasite (Combes, 2001). Enfin, il est probable que la résistance à l'infection ne soit généralement pas ou totale ou nulle (Gandon, 2000); **nous nous intéresserons dans la partie V aux conséquences d'une résistance partielle sur le patron épidémique.**

² Cette course aux armements s'inscrit dans la « théorie de la Reine rouge », du nom du personnage de Lewis Carroll qui expose dans son roman « De l'autre côté du miroir » la nécessité de courir le plus vite possible pour rester à la même place (Woolhouse et Webster, 2000).

1.2.3 La maladie

La maladie est couramment envisagée comme un processus de type « tout ou rien », le « rien » étant le plus souvent assimilé à l'absence d'infection. Cette vision très schématique est remise en question aujourd'hui, et l'on (re)découvre la possibilité de maladies atténuées, voire d'infections asymptomatiques (Helfand *et al.*, 1998). Cette idée n'est pourtant pas nouvelle, puisqu'au début du 20^{ème} siècle Charles Nicolle parlait déjà des infections sans symptômes, selon l'espèce hôte mais aussi selon l'individu, invoquant l'exemple de la grippe. Loin d'être déconcerté par les divers degrés de gravité qu'une maladie peut présenter, ce médecin, Prix Nobel de médecine en 1928, y trouvait une multitude d'explications :

« Il faudrait tenir compte, en outre, dans ce tableau sans fin, des nombreux facteurs susceptibles de modifier l'évolution de la maladie individuelle : une moindre résistance du sujet, due tantôt aux conditions défavorables du moment (froid, maladies associées), tantôt à un état physiologique antérieur (misère, famine, dépression nerveuse, maladies chroniques débilitantes, diabète) ; ou bien une résistance accrue, au contraire, telle qu'a pu la produire une atteinte antérieure du même mal, une vaccination incomplète ; sans compter l'action du traitement lequel, entre des mains inexpertes, peut faire pis que le mal. » (Nicolle, 1939)

Nous apportons ici quelques éclaircissements quant aux différentes expressions possibles d'un même type d'infection. Ceux-ci ne se veulent bien sûr pas exhaustifs ; notre objectif est de donner un aperçu de la grande diversité des facteurs potentiels de la gravité des maladies.

Pouvoir pathogène de l'agent infectieux

L'hypothèse la plus intuitive, et la plus couramment évoquée lorsqu'il s'agit d'expliquer le polymorphisme d'une maladie, ne fait pas intervenir la condition de l'hôte lui-même. Il s'agit en effet de la variabilité génétique de l'agent infectieux, qui peut impliquer une variabilité phénotypique de l'interaction hôte/parasite. Le myxomavirus chez le lapin de garenne en présente une illustration parmi les plus classiques : ses différentes souches sont classées selon 5 grades, en fonction de la gravité de la maladie, notamment en termes de mortalité induite chez l'hôte (Fenner et Ratcliffe, 1965). Concernant les maladies humaines, les virus de la dengue sont répartis en plusieurs sérotypes présentant une large

variabilité de souches, dont certaines provoqueraient plus fréquemment des fièvres hémorragiques (Cologna *et al.*, 2005; Miagostovich *et al.*, 2006). Des différences génétiques ont également été mises en évidence entre les souches Chikungunya impliquée dans l'épidémie ayant sévi à l'île de la Réunion en 2006, et les souches africaines dont elles sont vraisemblablement issues par mutation; ces différences auraient permis une meilleure transmission, et peut-être un plus grand pouvoir pathogène, ce qui expliquerait l'amplitude et la gravité de l'épidémie (un tiers de la population réunionnaise touchée en quelques mois) (Schuffenecker *et al.*, 2006).

Conditions de l'infection

L'expression de la maladie, même dans ces systèmes, ne dépend cependant pas de la seule souche de l'agent infectieux. Des moustiques infectés sur des individus apparemment sains peuvent transmettre des formes cliniques de dengue (Nicolle, 1939), prouvant que plusieurs pathologies peuvent être provoquées par un même agent. Les circonstances de l'infection font partie des facteurs qui peuvent expliquer ces différences d'expression observées d'un individu hôte à l'autre. Par exemple, l'**effet dose**, évoqué précédemment dans le processus de contamination, pourrait aussi intervenir dans l'issue de l'infection provoquée. Il a ainsi été suggéré qu'une exposition à une faible dose de VIS (virus d'immuno-déficience simienne) pourrait procurer à des macaques (*Macaca fascicularis*) une protection contre une infection ultérieure, sans qu'ils développent la maladie (Shearer et Clerici, 1996). Cette observation reste cependant controversée (Mäkitalo *et al.*, 2001). Raoult (1999) parle d'un effet dose pour les infections digestives. Enfin, la fréquence d'inoculation de *Leishmania major* par piqûres de vecteurs infectés pourrait expliquer la taille des lésions cutanées développées, les défenses de l'hôte se trouvant débordées face à des attaques fréquemment répétées (Bahi-Jaber et Louzir, en prep.).

La localisation de l'agent infectieux dans l'organisme hôte est pour certains systèmes étroitement liée aux symptômes que sa présence peut provoquer. Ainsi, la liaison du virus de grippe « aviaire » H5N1 avec les récepteurs humains, situés le long de la voie respiratoire, entraîne une maladie respiratoire sévère (Subbarao *et al.*, 1998). Les organes montrant les principaux dysfonctionnements chez les malades du Chikungunya sont ceux dans lesquels le virus est le plus présent et actif (Couderc *et al.*, 2008). Lorsqu'un unique agent infectieux peut admettre différentes localisations dans l'organisme hôte, la mala-

die provoquée peut revêtir différentes formes. Par exemple, des cas de peste bubonique peuvent évoluer vers une forme secondaire pulmonaire de l'infection si les poumons de l'hôte sont colonisés par la bactérie en cause, *Yersinia pestis* (Dennis *et al.*, 1999; Gani et Leach, 2004).

La voie d'entrée du germe dans l'organisme, lorsqu'elle joue un rôle dans la localisation ou la dissémination de l'agent, peut alors intervenir dans le déroulement de la maladie; ainsi, la durée de la période entre l'infection par *C. tetani* et l'apparition des symptômes dépend de la localisation de la plaie contaminée, qui détermine le temps que les toxines mettront pour atteindre le système nerveux de l'hôte (Sanford, 1995). Ce facteur de gravité de l'infection est utilisé depuis longtemps en médecine vétérinaire, dans laquelle il est courant de provoquer des maladies atténuées non seulement grâce à un choix judicieux du virus, mais aussi de la zone d'inoculation (Nicolle, 1939). En corollaire, le type de transmission impliqué dans l'infection, lorsque le parasite en admet plusieurs, peut également avoir un effet sur son issue : les hommes infectés par *Y. pestis* par voie aérosol, mode de transmission direct rendu possible à partir d'une forme pulmonaire de la maladie, développeront eux aussi une peste pulmonaire, et non sa forme bubonique, toujours provoquée par la piqûre d'un insecte infectieux (Dennis *et al.*, 1999; Gani et Leach, 2004).

Vulnérabilité de l'hôte à la maladie

Nous avons abordé la notion de résistance de l'hôte en termes de résistance à l'infection. Le même type de facteurs (génétiques ou immuns) peut agir sur la résistance à la maladie, c'est-à-dire sur l'apparition des symptômes et leur gravité (Ebert et Hamilton, 1996; Helfand *et al.*, 1998). Ainsi, l'immunité spécifique acquise après guérison de la rougeole n'empêche par la réinfection, mais celle-ci est atténuée, sans éruption (Helfand *et al.*, 1998).

Divers facteurs peuvent interférer avec ceux-ci, modulant la protection de l'hôte au cours de sa vie. Par exemple, l'allaitement permet le passage d'anticorps de la mère à l'enfant, chez lequel certaines maladies pourront alors être moins graves que chez un adulte ne bénéficiant pas d'une telle protection (Zinkernagel, 2001). L'âge est souvent un facteur de risque pour les maladies graves; certaines variables physiologiques diffèrent chez le nouveau-né, le rendant particulièrement vulnérable à certaines maladies infectieuses (par exemple au Chikungunya, Couderc *et al.* 2008), tandis que les défenses immunitaires

diminuent avec l'âge, ce qui explique la très grande fragilité des personnes âgées (Raoult, 1999). La condition physique de l'hôte, le stress ou encore les perturbations hormonales peuvent avoir un effet immuno-dépresseur (Cohen, 2000). Ainsi, la mortalité induite par la rougeole est en partie corrélée à l'état de nutrition du malade, qui conditionne l'état des défenses superficielles et profondes (Raoult, 1999). Les maladies apparaissant sous leur forme grave essentiellement chez les individus immunodéprimés sont qualifiées d'opportunistes.

Enfin, une infection passée ou présente peut avoir des répercussions sur l'expression d'une maladie causée par un autre agent infectieux. La tuberculose, maladie opportuniste, est une des principales causes de décès chez les individus atteints du SIDA (Cohen, 2000). D'autres interactions, dont les mécanismes pourraient être plus spécifiques, ont été présumées : par exemple, le virus de la grippe aurait contribué à l'expression de pneumopathies bactériennes, elles-mêmes en partie responsables de la forte mortalité enregistrée pendant la pandémie de grippe espagnole en 1918-19 (Morens *et al.*, 2008). Ces deux exemples illustrent une interaction synergique, un premier agent favorisant l'expression du second. D'autres interactions peuvent être antagonistes, comme dans l'exemple de l'infection par le virus de l'hépatite C (GBV-C) qui semble ralentir la progression du SIDA (Stapleton *et al.*, 2006).

1.3 En conclusion

Ce chapitre avait pour objectif de rappeler les différentes phases de l'interaction hôte/parasite susceptibles de conduire à la maladie, à savoir le contact infectieux, l'infection et son expression, afin de poser les bases sur lesquelles reposera le prochain chapitre. Bien que la « liste » des facteurs pouvant agir lors de ces trois étapes soit loin d'être exhaustive, et que nous n'ayons pas pu (ni souhaité) expliquer ces interactions dans le détail, nous espérons que les exemples abordés ont su donner un aperçu de la grande diversité de ces facteurs, dont les variations seront à l'origine de l'émergence de maladies infectieuses. Nous souhaitons en outre attirer l'attention du lecteur sur quelques points qui ressortent de cette étude, et qui prendront une grande importance dans la suite de ce travail.

1.3.1 La grande diversité des interactions hôte/parasite

Les formes d'interaction entre hôte(s) et pathogène(s) sont multiples, et difficiles à prévoir. Par exemple, une forte immunité d'un hôte peut entraîner l'élimination rapide de l'agent infectieux. D'un autre côté, la forte pression de sélection que cette immunité exerce sur l'agent peut conduire à une évolution rapide de ce dernier dans l'organisme hôte, éventuellement à l'origine d'une infection chronique (Recker *et al.*, 2004; Alizon et van Baalen, 2008). Finalement, les stratégies suivies par un unique agent peuvent être multiples, dépendre de la souche considérée (*e.g.* certaines souches de la bactérie responsable de la diphtérie produisent une toxine qui favorise leur reproduction et leur transmission, tandis que d'autres souches moins transmissibles causent une infection beaucoup moins sévère, Soubeyrand et Plotkin 2002) ou varier dans le temps (*e.g.* les virus de l'herpès, portés à vie par leurs hôtes, sont régulièrement réactivés, Van de Perre *et al.* 2008). La pluralité des stratégies pouvant être mises en place par les divers agents infectieux rend difficile toute généralisation, et par conséquent toute prédiction sur les systèmes mal connus. Il nous paraît indispensable d'insister sur ce point : nous serons amenée dans la suite, comme c'est souvent le cas en modélisation, à formuler des hypothèses, parfois fortes, sur les propriétés de l'interaction. Ces choix rendront nos études parfois très spéculatives, même si une discussion développée des résultats donnera des informations quant à la pertinence de ces hypothèses.

1.3.2 Le concept de pathocénose

Nous avons d'autre part évoqué le rôle que pouvait jouer un agent infectieux dans le succès d'une infection par un autre agent ou dans l'expression de celle-ci. Cette interaction peut concerner deux microparasites (ou plus) auxquels l'hôte est exposé ou par lesquels il est infecté à la même période, mais peut aussi se faire par le biais de son histoire infectieuse, une infection antérieure pouvant par exemple avoir modifié la réponse immunitaire.

Ce phénomène, qui n'est pris en considération que depuis récemment (Maillard et Gonzalez, 2006; Seabloom *et al.*, 2009), peut jouer un rôle capital dans l'apparition de maladies ou dans les événements épidémiques. Une bonne compréhension de la dynamique de propagation et d'expression des infections passe par conséquent par l'intégration dans la réflexion de l'ensemble des agents infectieux avec lesquels les hôtes sont susceptibles d'avoir été en contact. L'historien de la médecine Mirko Gmerk a ainsi proposé le terme

pathocénose, par analogie à la biocénose, pour désigner la communauté des maladies en équilibre dynamique dans une population hôte donnée à un instant donné (Grmek, 1969). Ce concept, élargi à la communauté des agents infectieux, qu'ils soient visibles ou non, sera repris dans le prochain chapitre, où nous traiterons de l'émergence des maladies infectieuses.

1.3.3 Une approche originale

Soulignons enfin que si les notions de contact infectieux et de succès d'infection sont souvent prises en compte dans l'étude des systèmes hôtes/parasites, il est assez rare de voir considéré un gradient dans la gravité des infections provoquées par un même agent, présentant les mêmes caractéristiques intrinsèques (*i.e.* de même virulence). Intégrer la variabilité de l'expression d'une infection, quels qu'en soient les mécanismes, remet en question certaines conceptions de l'interaction hôte/agents infectieux ; en particulier, cette approche n'est pas compatible avec la définition ou caractérisation de l'agent infectieux par son action globale ou pathogène, qui d'après C. Nicolle devrait faire sa spécificité (Nicolle, 1939). Ce point est pourtant capital dans la compréhension de ces interactions, et donc des maladies infectieuses. Les conditions d'apparition de symptômes, souvent oubliées ou négligées, apparaissent aussi importantes que celles du contact infectieux ou du succès de l'infection : seuls les cas où ces trois étapes sont franchies conduiront à la maladie. Réciproquement, l'absence de maladie ne signifie pas nécessairement qu'il n'y a pas infection. Cet aspect présente une originalité de notre démarche, qui sera particulièrement présente dans la recherche de mécanismes expliquant l'émergence des maladies infectieuses.

2. MÉCANISMES D'ÉMERGENCE DES MALADIES INFECTIEUSES

2.1 *Le concept d'émergence et l'approche choisie pour son étude*

2.1.1 *L'ambivalence du terme « émergence »*

« Emergence : apparition plus ou moins soudaine dans un série d'événements [...]. »

« Emerger : se manifester, apparaître plus clairement ; se distinguer [...]. »

(Petit Robert 2009)

Selon l'échelle d'observation à laquelle on se place, l'émergence d'une maladie infectieuse peut traduire différents types de processus, parmi lesquels l'apparition de la maladie sous une nouvelle forme (échelle de l'individu), l'augmentation de son incidence (échelle de la population) ou l'étendue de son domaine de diffusion (échelle de l'espèce) (Schrag et Wiener, 1995; Mayer, 2000; Morens *et al.*, 2004). De façon générale, on peut considérer comme émergente **une maladie dont les conséquences augmentent sensiblement**, le cas *a priori* trivial étant le passage d'un état où la maladie est absente à celui où elle est observée.

Selon cette définition, l'émergence repose en grande partie sur la détectabilité de la maladie. Ce constat mène à deux types de réflexion. Premièrement, paradoxalement, une augmentation des cas de maladie détectés ne nécessite pas un changement dans l'interaction hôte/parasite : certaines maladies déclarées comme émergentes peuvent avoir été présentes à la même fréquence et sous la même forme, mais masquées jusque là. Des agents infectieux ou souches peuvent par exemple se révéler en raison de la disparition d'autres agents ou souches plus visibles, suite à des campagnes de vaccination (Martcheva *et al.*, 2008). Lorsque l'émergence correspond à l'identification nouvelle d'une pathologie ancienne (Morse, 1995; Satcher, 1995; Mayer, 2000), elle peut en outre être expliquée par l'amélioration des techniques de diagnostic. Ces cas très particuliers ne sont pas ceux qui nous intéresseront dans cette étude. Nous nous attacherons au contraire à expliquer **les modifications des relations hôte/parasite, et de quelle façon celles-ci peuvent**

conduire à l'émergence.

Deuxièmement, cette définition pose la question de l'échelle à laquelle la maladie doit être visible pour être détectée. Concernant les maladies humaines ou celles des animaux domestiques, le suivi sanitaire est généralement individuel et les diagnostics la plupart du temps fiables. L'apparition de symptômes peut donc suffire à la détection, donc à l'émergence d'une maladie. En revanche, les espèces sauvages, lorsqu'elles sont étudiées, le sont habituellement à l'échelle de la population. Les maladies peuvent être plus difficilement visibles à cette échelle, par exemple par un effet « dilution » : lorsque la prévalence d'une maladie est très faible et que les cas sont répartis sur l'année, il est possible qu'ils passent inaperçus. L'émergence correspond alors souvent à des événements épidémiques, au cours desquels l'expression de l'infection autant que le nombre d'animaux touchés ont été suffisamment impressionnants pour attirer l'attention des gestionnaires.

La simultanéité des cas de maladie comme cause de détection des infections va particulièrement nous intéresser dans notre étude (parties IV et V). Nous jugeons par conséquent utile de définir ici deux termes que nous serons amenée à utiliser dans la suite : l'épidémie et l'endémie.

« Par *endemios*, [Hippocrate] designait les maladies qui s'observent de façon à peu près constante dans chaque population sans débordement excessif, mais sans rémission ; par *epidemios*, il désignait cette allure particulière des maladies qui envahissent brusquement certaines populations, par périodes courtes, mais qui frappent à la fois un grand nombre d'individus. » (L. Massé et G. Massé, *Introduction à l'épidémiologie*, Paris EDISEM-Maloine, 1977, dans Allamel-Raffin et Leplège 2008)

Bien qu'il soit tentant d'assimiler l'épidémie à un grand nombre d'individus malades, nous soulignerons son caractère brusque et bref, qui s'oppose au caractère constant de l'endémie. Il nous semble essentiel de retenir que l'épidémie est ce qui s'écarte par valeurs supérieures de l'endémie, celle-ci pouvant déjà être caractérisée dans certains systèmes par une prévalence élevée de la maladie. Nous pensons que c'est précisément cet écart à la normalité qui est généralement détecté, l'infection pouvant rester discrète pendant les phases endémiques malgré la survenue de cas de maladies.

2.1.2 Facteurs et mécanismes d'émergence

Finalement, toute émergence se traduit soit par une augmentation en incidence d'une infection (le point de départ pouvant être son absence), soit par un changement dans son expression, ces deux événements n'étant bien sûr pas exclusifs. Deux explications à ces variations sont généralement évoquées pour expliquer les émergences : le changement d'une part de la **fréquence et nature des contacts** infectieux (qui, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, peuvent avoir un effet aussi bien sur la probabilité d'infection que sur la maladie développée), d'autre part des **propriétés de l'agent** infectieux (transmissibilité ou virulence, qui peuvent respectivement jouer sur l'incidence ou la gravité de la maladie). Nous insisterons sur un troisième type de modification, concernant la **vulnérabilité des hôtes** à l'infection ou à la maladie. Ce dernier point, bien que parfois évoqué (Morens *et al.*, 2004; Murphy, 2008), n'est que rarement considéré lors de la recherche d'explications, et sa prise en compte se limite alors aux phénomènes d'immuno-dépression.

Nous rapportons à la Figure 2.1 ces trois facteurs-clés de l'interaction hôte/parasite, et quelques-uns de leurs aspects, déjà discutés au Chapitre 1, dont une modification peut conduire à l'émergence de maladies. Cette figure a pour objet d'en mettre en évidence les mécanismes, en explicitant l'enchaînement d'événements qui peut conduire d'une perturbation environnementale à l'émergence. Elle permet en outre de souligner que la circulation d'un (ou plusieurs) agent(s) infectieux dans une population d'hôtes peut également être responsable de modifications des propriétés de l'agent, des contacts infectieux ou de la vulnérabilité des hôtes. Nous insisterons sur ce point au cours de ce chapitre.

Cette approche mécanistique a été au coeur de notre travail. Elle vise à compléter l'approche corrélative, jusqu'à récemment souvent privilégiée dans les études épidémiologiques, et dont l'objectif est d'identifier des facteurs de risque pour l'apparition de maladies (par exemple, Taylor *et al.* 2001). Tout comme les maladies à l'échelle de l'individu ont longtemps été considérées d'un point de vue statique (*i.e.* comme un état) avant qu'on ne les envisage enfin d'un point de vue dynamique (c'est-à-dire en tant que processus) (Allamel-Raffin et Leplège, 2008), leur étude au niveau populationnel voire communautaire a en effet d'abord été essentiellement descriptive.

Malgré leur nature nécessairement dynamique, la réflexion menée sur les émergences semble parfois encore imprégnée par cette démarche ; il nous semble alors voir énumérés les

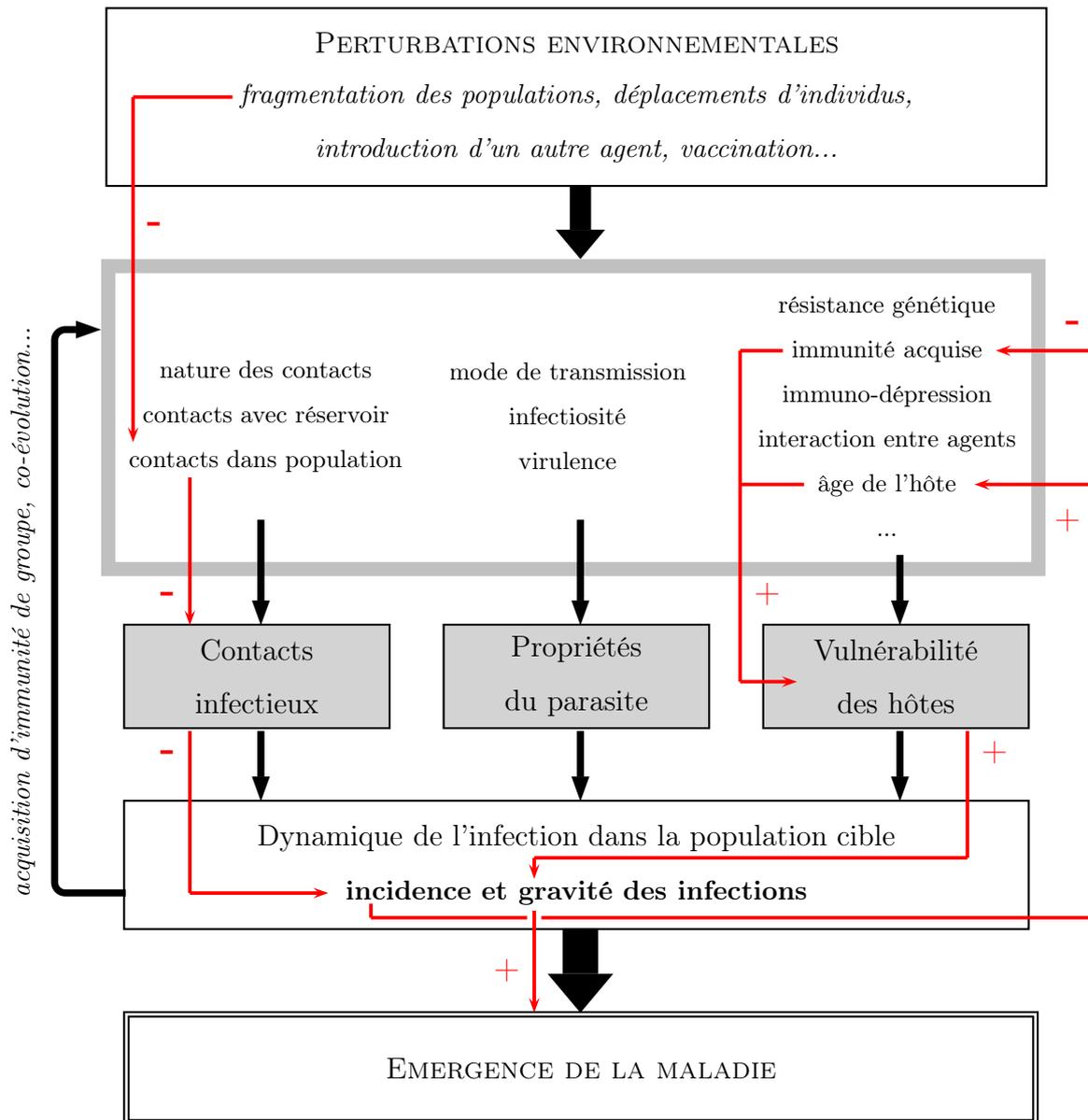


Fig. 2.1: Facteurs d'émergence (sur fond gris, et dont différents aspects sont explicités dans le cadre gris) et mécanismes pouvant conduire de perturbations environnementales à une variation en incidence ou en gravité des cas de maladies (flèches noires). L'immunité de groupe est définie à la section 2.4.2. Les flèches rouges représentent le processus qui conduit à l'apparition des maladies sévères dans (Fouchet *et al.*, 2007). Dans cet article, les auteurs montrent à l'aide d'un modèle dynamique que la fragmentation de l'habitat, en réduisant la fréquence des contacts à risque dans la population hôte, réduit l'incidence de l'infection. La proportion d'hôtes immunisés suite à la guérison se trouve alors réduite, et l'âge de la première infection augmenté. Dans ce système, les mères immunisées transmettent des anticorps à leurs jeunes, qui en cas d'infection acquièrent alors une immunité propre sans développer la maladie. Si les hôtes immunisés sont moins nombreux, la transmission d'anticorps est moins fréquente; de plus, les individus infectés plus tardivement ont plus de chance d'avoir perdu la protection maternelle, qui n'est que temporaire. Les hôtes infectés sont donc plus vulnérables à la maladie, qui se révèle plus fréquemment sous sa forme grave : l'enchaînement de ces événements conduit finalement à l'émergence.

facteurs supposés favoriser l'émergence (par exemple, la sensibilité de la population hôte, ou – de manière indirecte – un habitat fragmenté) plutôt que le décryptage du mécanisme conduisant à l'augmentation de l'impact de la maladie (ex : la perte d'immunité de groupe, qui découle de la rupture des contacts à risque, elle-même résultat de la fragmentation – voir flèches rouges sur la Figure 2.1).

Ce mélange entre facteurs (statiques) et mécanismes (dynamiques) peut de notre point de vue être source de confusion. D'une part, identifier des facteurs de risque repose implicitement sur l'idée que ceux-ci agissent toujours dans le même sens sur l'émergence, au moins pour la maladie considérée. Ainsi, les facteurs favorisant la transmission sont souvent considérés comme responsables d'un risque accru de maladie (Cohen, 2000). Nous verrons dans la suite que ce raisonnement peut être trompeur. D'autre part, cette approche conduit à considérer comme alternatives des explications à l'émergence qui sont en réalité interdépendantes ; ainsi, Schrag et Wiener (1995) opposent aux facteurs d'émergence évolutifs des facteurs écologiques, sans relever que ces derniers jouent précisément un rôle important dans l'évolution des agents infectieux (Antia *et al.*, 2003). Un point de vue mécanistique, qui s'intéresse à la dynamique du système, met au contraire en exergue le rôle des perturbations environnementales dans la modification des pressions de sélection subies par le parasite.

Ce chapitre est consacré à l'étude des émergences de maladies infectieuses, à travers les modifications de trois facteurs-clés de l'interaction hôte/parasite : les contacts infectieux, qu'il s'agisse de leur nature ou de leur fréquence, les propriétés du parasite vis-à-vis d'un type d'hôte donné, et enfin la vulnérabilité des hôtes vis-à-vis de l'agent infectieux considéré lors de ces contacts. Ces modifications sont liées à divers autres facteurs (par exemple environnementaux), dont nombre d'entre eux ont déjà été largement évoqués dans la littérature spécialisée. Nous essayerons de resituer clairement le niveau de l'interaction hôte/parasite auquel ceux-ci interviennent, et d'expliciter certains mécanismes qui conduisent jusqu'à l'émergence. Il ressortira en outre de plusieurs des exemples qu'en plus des perturbations environnementales, la circulation des agents infectieux dans la population hôte peut elle-même jouer un rôle très important dans ce type d'événement. Ce dernier point est encore relativement peu abordé dans la littérature traitant de ces problématiques.

2.2 Fréquence et nature des contacts avec l'agent infectieux

L'émergence d'une maladie infectieuse est souvent imputée à un changement dans les contacts infectieux de la population hôte avec l'agent pathogène (Morse, 1995; Schrag et Wiener, 1995; Mayer, 2000). Lorsque la maladie est observée pour la première fois, il est tentant de penser qu'elle résulte de l'établissement d'un contact jusque là inédit avec l'agent infectieux, ou d'une exposition accrue de la population à cet agent. Quand l'émergence correspond à une augmentation en prévalence d'une infection déjà présente, une augmentation des contacts à risque au sein de la population peut être en cause. Dans tous les cas, un changement dans la nature ou la fréquence des contacts avec l'agent infectieux peut conduire à l'augmentation de la fréquence de contamination ou d'infection, mais aussi à un changement dans l'expression ou la sévérité de la maladie, notamment en vertu d'un éventuel effet dose (voir Chapitre 1 section 1.2.3).

2.2.1 Nouveau type de contact avec un agent infectieux

Nous avons vu au chapitre précédent (section 1.2.1) que la possibilité d'infection d'un hôte par un agent infectieux dépendait en partie du type de contact établi entre eux. Il est donc vraisemblable que de nombreux micro-organismes co-existent avec divers hôtes potentiels, sans que des infections soient observées, faute de contacts les permettant. L'activité humaine, par les innovations technologiques ou une évolution des moeurs par exemple, peut créer de nouveaux types de contacts infectieux, offrant aux microparasites de nouvelles voies d'entrée vers les organismes de ces hôtes potentiels. Ces nouvelles formes d'exposition peuvent en outre modifier l'expression d'une infection déjà possible, notamment lorsqu'elles rendent accessibles au parasite des tissus qui lui sont particulièrement vulnérables. Ainsi, l'utilisation de nouveaux aliments pour nourrir les élevages industriels ont mis les animaux en contact avec des agents infectieux nouveaux, ou anciens jusque là incapables de pénétrer dans leur organisme. Ce mécanisme est à l'origine des cas de trichinose observés chez des chevaux ayant probablement consommé des rats porteurs du germe, ou encore des cas d'encéphalite bovine spongiforme par transmission du prion lors de la consommation de farines animales par les vaches (Morens *et al.*, 2004). De la même façon, ces maladies peuvent être transmises à l'homme par consommation de la viande d'animaux malades (trichinose, Creutzfeld-Jacob) (Osterhaus, 2001; Wolfe *et al.*, 2007). L'émergence de la légionellose est due à certaines techniques de climatisation, qui

en créant des aérosols à partir d'eau potentiellement infectée rend accessibles à la bactérie *Legionella pneumonia* les voies respiratoires humaines (Schrag et Wiener, 1995; Lebarbenchon *et al.*, 2008). L'utilisation de tampons périodiques superabsorbants a rendu possible la multiplication de staphylocoques dorés (*Staphylococcus aureus*) dans le vagin de leurs utilisatrices et peut-être facilité la production par la bactérie des toxines provoquant le syndrome de choc toxique (Schrag et Wiener, 1995; Raoult, 1999). Certains actes médicaux (perfusions, endoscopies) facilitent le passage par le micro-organisme des barrières naturelles à l'infection, ce qui explique en partie l'émergence de nombreuses maladies nosocomiales observée ces dernières années (septicémies, hépatites C) (Raoult, 1999; Renaud *et al.*, 2005). La transfusion, largement sur-utilisée dans les années 1970, est un autre exemple de l'apparition de nouveaux risques infectieux liée aux progrès médicaux (Raoult, 1999). Ces contacts d'une nouvelle nature ne sont cependant pas toujours observés dans un contexte médical, puisqu'à la fin du 20ème siècle la banalisation de la consommation de drogues administrées en intraveineuse a aussi grandement facilité la transmission du HIV et des virus hépatiques par l'usage de seringues infectées (Schrag et Wiener, 1995; Renaud *et al.*, 2005).

De façon générale, une vigilance particulière doit être exercée en périodes d'innovations, car celles-ci peuvent permettre l'apparition de risques nouveaux (Raoult, 1999; Lebarbenchon *et al.*, 2008).

2.2.2 Exposition de la population hôte à l'agent infectieux

L'identification d'une nouvelle infection dans une population hôte peut en outre être simplement due à une plus fréquente exposition de celle-ci à l'agent infectieux. Afin d'éviter toute ambiguïté, nous devons distinguer ici les contacts à risque que les individus de la population entretiennent à l'extérieur de celle-ci, grâce à la présence de supports, populations ou espèces **réservoirs** de l'agent infectieux (voir Encadré 3), de ceux qu'ils entretiennent entre eux au sein de la population. Alors que le premier cas (transmission inter-populations, que nous allons traiter immédiatement) peut conduire à la première introduction du parasite dans la population, le second (transmission intra-population) n'a bien sûr de sens que sous la condition que la population est déjà infectée et que l'agent est transmissible entre les individus de cette population. Ce second point sera traité juste après.

Encadré 3 : Supports, populations et espèces réservoirs

La notion de réservoir inclut tout support, qu'il soit vivant ou inanimé, capable de conserver le germe (Nicolle, 1939). Par exemple, le sol peut être réservoir de certains agents infectieux qui peuvent y survivre pendant des années, tels que les bactéries *Bacillus anthracis* et *C. tetani*, causes respectives de l'anthrax et du tétanos (Cook *et al.*, 2001; Maldonado-Arocho *et al.*, 2009), ou tels que les parvovirus (Berthier *et al.*, 2000). Cependant, le terme réservoir désigne le plus souvent des populations animales. Celles-ci peuvent être d'une espèce différente de la population à laquelle elles risquent de transmettre le germe, et qu'on qualifiera de **cible** (Haydon *et al.*, 2002a). Les maladies transmises à l'homme à partir d'un réservoir animal sont appelées **anthropozoonoses**. Réciproquement, l'homme peut être réservoir pour des infections animales (Cleaveland *et al.*, 2001), qualifiées de **zooanthropozoonoses**. L'existence de cette terminologie, qui différencie les infections humaines de celles des autres animaux, est le signe manifeste d'un clivage entre médecines humaine et vétérinaire, et du caractère souvent anthropocentrique des études sur les maladies infectieuses. Nous retiendrons essentiellement de ces concepts l'idée que la transmission entre espèces est un événement relativement commun : en 2002, 62% des maladies infectieuses humaines étaient des zoonoses (*i.e.* des infections animales) (Haydon *et al.*, 2002a). Enfin, il peut exister au sein d'une même espèce des populations réservoirs, qui alimentent régulièrement en infection les autres populations, localement ou à une très large échelle. Ainsi, jusqu'au milieu de 20ème siècle l'Inde était le réservoir mondial de *V. cholerae*, bactérie responsable du choléra (Smith, 2002).

Fréquence et intensité des contacts entre la population et un agent « extérieur »

Nous ne ferons pas ici de différence entre l'établissement d'un premier contact avec un agent infectieux et l'augmentation de la fréquence de ces contacts. Il est en effet difficile de discriminer ces deux situations, les mécanismes y conduisant ainsi que leurs conséquences étant globalement les mêmes. D'après Murphy (2008), les facteurs d'émergence qui permettent le franchissement de barrières inter-espèces sont parmi les plus importants. Les contacts entre population cible et agent étiologique de la maladie émergente sont alors ceux, directs ou indirects, que la cible entretient avec les réservoirs et/ou vecteurs, d'une espèce différente de celle-là. Schrag et Wiener (1995) proposent que ces franchissements

sont le plus souvent causés par une perturbation écologique. De nombreuses émergences sont ainsi le résultat d'un rapprochement géographique entre l'hôte cible et le réservoir : l'exploration de nouveaux territoires a mis l'homme en contact avec des animaux et leurs infections alors inconnues (Schrag et Wiener, 1995; Cohen, 2000). Le déplacement d'animaux infectés a apporté des germes dans des zones jusque-là indemnes : par exemple, l'épidémie humaine de « monkeypox » (variole du singe) observée en 2003 aux Etats-Unis résulte très probablement de l'importation de rongeurs en provenance d'Afrique, où le virus est endémique (Bernard et Anderson, 2006). Le déplacement des espèces vectrices, par exemple dû au réchauffement climatique, explique l'émergence de certaines maladies (*e.g.* épidémies de dengue en Amérique centrale et en Asie du Sud-Est dues à une plus large distribution de *A. aegypti*, Osterhaus 2001).

De plus, les contacts à risque entre espèces peuvent être favorisés par une augmentation des effectifs ou densités de l'une ou l'autre population (Morens *et al.*, 2004; Murphy, 2008). Ainsi, l'émergence en Europe de l'Ouest de la néphropathie épidémique provoquée par le hantavirus *Puumala* est vraisemblablement étroitement liée à la démographie de son réservoir, le campagnol roussâtre (*Myodes glareolus*), et en particulier aux pics de natalité qui sont suivis d'une forte contamination virale de l'environnement (Sauvage *et al.*, 2003). Lorsque le réservoir peut être constitué de différentes espèces, une modification de la composition de la communauté peut en outre avoir un effet sur le contact infectieux, par exemple si les espèces les plus compétentes pour la transmission se retrouvent alors mieux représentées (Johnson *et al.*, 2008). Ainsi, l'émergence de la maladie de Lyme en Amérique du Nord aurait été favorisée par une augmentation des effectifs d'un réservoir particulièrement compétent pour la transmission (la souris à pattes blanches *Peromyscus leucopus*), à la faveur de la disparition d'espèces compétitrices (LoGiudice *et al.*, 2003).

Enfin, certains changements du paysage peuvent favoriser les contacts inter-spécifiques. Par exemple, la proximité avec la forêt des maisons de banlieue aux Etats-Unis ou encore l'augmentation de la surface boisée en France ont conduit à une plus grande fréquence des morsures de tiques, qui a contribué à l'émergence de la maladie de Lyme (Mayer, 2000). Les changements des modes d'élevage en Thaïlande, en favorisant le développement des populations de vecteurs (*Culex spp*) par des méthodes d'irrigation et en procurant au virus des hôtes intermédiaires (en particulier des porcs, *Sus scrofa domesticus*), sont probablement impliqués dans la propagation des cas humains d'encéphalite japonaise en

Asie (Solomon *et al.*, 2000).

Soulignons toutefois que s'il arrive que le franchissement d'une barrière inter-espèces conduise à des épidémies meurtrières (Osterhaus, 2001), il est probable que très souvent il ne conduise à rien de particulier ; la transmission inter-espèces n'est alors tout simplement pas observée (Read, 1994). D'autre part, rappelons que le réservoir n'est pas nécessairement une population d'une espèce différente de la cible (Haydon *et al.*, 2002a). Que ce soit au sein d'une même espèce ou d'une communauté, l'intensification des déplacements (animaux, lors d'échanges commerciaux ou pour le repeuplement, ou humain, en particulier pour le tourisme) a considérablement réduit le nombre de populations totalement isolées, et permis l'émergence de maladies dans des régions où le risque était quasi-nul (*e.g.* cas de SRAS observé à Toronto, importé d'Asie en avion par un passager infecté, Morens *et al.* 2004 ; large propagation du virus de grippe aviaire H5N1 entre 2004 et 2006, vraisemblablement imputable au commerce avicole, Gauthier-Clerc *et al.* 2007).

Fréquence et intensité des contacts au sein de la population cible

Au sein même de la population cible, la fréquence des contacts à risque peut se trouver modifiée. Ces modifications peuvent être provoquées par des perturbations, environnementales ou sociales : fragmentation de populations et changement de comportements en sont les exemples les plus classiques. Afin de comprendre quelles conséquences ces perturbations peuvent avoir dans l'incidence de l'infection, nous allons commencer par exposer le rôle que jouent les caractéristiques de la population hôte dans la circulation de l'agent infectieux.

Caractéristiques de la population hôte et propagation de l'infection La propagation d'un agent infectieux au sein de la population dépend de la présence d'individus disponibles pour l'infection. En particulier, lorsque les individus sensibles sont rares, les micro-organismes risquent de perdre leur pouvoir infectieux (guérison de l'hôte infectieux, mort des vecteurs infectés ou mort de l'agent lui-même dans un support infecté) avant d'avoir été transmis et risquent donc de disparaître. Ce constat a conduit au concept de **taille de communauté critique**, ou « Critical Community Size » (CCS), taille de la population en-dessous de laquelle la persistance de l'infection sans réintroduction à partir d'un réservoir est impossible (Bartlett, 1960; Keeling et Grenfell, 1997).

La fréquence avec laquelle ces individus sensibles rencontrent l'agent infectieux dépend bien sûr du mode de transmission de l'infection : une transmission par vecteurs sera facilitée par un grand effectif et une intense activité de ceux-ci ; une transmission indirecte nécessite des comportements qui permettent la contamination de supports d'une part, et le contact des sensibles avec les supports infectieux d'autre part. Enfin, la propagation d'une infection à transmission directe dépend fortement de la structure spatiale et sociale de la population hôte, en fonction de la nature des contacts à risque. Par exemple, lorsque la transmission se fait essentiellement par aérosols, donc localement entre individus très proches spatialement, son efficacité dépend de la densité des hôtes : ainsi, il a été mis en évidence aux Etats-Unis que le risque de tuberculose augmentait avec la taille de la population (Aparicio *et al.*, 2000). Lorsque la transmission d'une infection exige un comportement plus particulier que la simple mise en présence d'infectieux et de sensibles, la structure sociale de la population peut jouer un rôle décisif dans les occasions d'infection (Keeling, 1999). De plus, certains individus seront amenés à avoir plus que les autres des comportements à risque vis-à-vis de l'infection ; non seulement ils auront de plus grandes chances d'être infectés, mais ils pourront aussi jouer un rôle déterminant dans sa propagation (voir figure 2.2). Ainsi, la circulation d'infections sexuellement transmissibles dépend directement de la structure des contacts sexuels dans la population, et de la présence des individus les plus actifs (par exemple, les prostituées en Afrique et les homosexuels et bisexuels dans les pays développés auraient joué un rôle important dans la propagation du SIDA, May et Anderson 1988; May *et al.* 2001). Dans la même idée, la prévalence du virus d'immuno-déficience féline (VIF) dans les populations de chats dépend directement des comportements agressifs entre mâles, le virus étant transmis par morsure lors de combats. Les mâles dominants, impliqués dans la majorité de ces combats, représentent alors un « noyau » de porteurs du virus principalement responsables de sa transmission au reste de la population (Bahi-Jaber, 2003; Bahi-Jaber *et al.*, 2008). De façon générale, une classe d'individus qui jouent un rôle central dans le processus de propagation est appelée **core-group** (Blanchard, 2002).

Modification de la structure de population et émergence de maladies Diverses perturbations, pour la plupart d'origine socio-économique, peuvent être à l'origine d'un changement dans la structure, et par conséquent dans la fréquence des contacts (Martcheva *et al.*, 2008). L'augmentation de la densité de population favorise la transmission de nombreuses

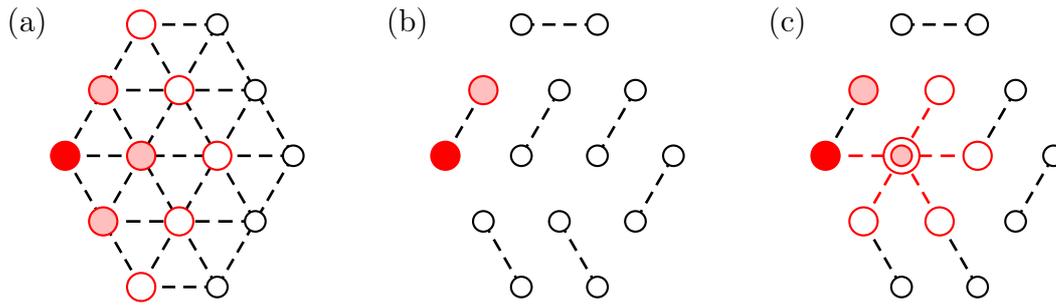


Fig. 2.2: Exemples de structures de contacts à risque. Les tirets relient les individus en contact ; le disque rouge représente un individu infecté au temps $t=0$, les disques roses les individus susceptibles d'être infectés à $t=1$, et les cercles rouges les individus susceptibles d'être infectés à $t=2$. (a) : transmission locale (de type aérosols); (b) : transmission nécessitant un contact plus spécifique (par exemple, transmission sexuelle); (c) : même type de transmission que (b), mais avec un individu entretenant de nombreux contacts à risque (double cercle).

infections, en particulier lorsqu'elles sont transmissibles par aérosols : ainsi, l'émergence de la tuberculose au 18ème siècle a été largement favorisée par l'urbanisation et les importantes densités de population qui ont accompagné la révolution industrielle (Armelagos *et al.*, 2005) ; les aires protégées pourraient être particulièrement propices à l'émergence de maladies animales (Lebarbenchon *et al.*, 2007). Dans les populations structurées en métapopulations (groupes plus ou moins fortement connectés entre eux), une forte connectivité aide à la circulation du parasite (Fouchet *et al.*, 2007). Enfin, les changements comportementaux qui favorisent les contacts à risque modifient les chances d'émergence de la maladie (Schrage et Wiener, 1995). Ainsi, chez l'homme, la banalisation de l'usage de la pilule contraceptive dans les années 1970 a sans doute raréfié le recours aux préservatifs mécaniques, ce qui peut expliquer la recrudescence des maladies sexuellement transmissibles dans les années 1980 aux Etats-Unis (Raoult, 1999). L'âge moyen du premier rapport sexuel a baissé, et le nombre moyen de partenaires a augmenté, ce dernier phénomène multipliant les risques d'infections sexuellement transmissibles (Raoult, 1999).

2.3 Propriétés de l'agent infectieux

Outre un changement dans les contacts à risque, une seconde explication très fréquemment proposée au phénomène d'émergence est la modification des caractéristiques de l'interaction hôte/parasite, supposée due à une variation génétique de l'agent infec-

tieux (Schrag et Wiener, 1995; Antia *et al.*, 2003; Murphy, 2008). Celle-ci peut concerner l'**aptitude d'un microparasite à infecter un hôte et à être retransmis** par lui, qui permet la transmission entre espèces, populations et individus (Antia *et al.*, 2003; Martcheva *et al.*, 2008). On appellera « compatibilité » cette propriété du couple hôte/parasite. Une telle modification, qui joue un rôle essentiel dans l'incidence de l'infection, peut être invoquée pour expliquer qu'un agent infectieux connu provoque pour la première fois des épidémies dans une espèce ou population donnée (Morell, 1996). Lorsqu'il est reconnu que l'agent infectieux circulait déjà sans causer de dommages dans la population cible, on explique souvent l'apparition soudaine de la maladie par un changement de **pouvoir pathogène**, le plus souvent sous la forme d'une augmentation de la virulence vis-à-vis de son hôte (Mayer, 2000; Morens *et al.*, 2004).

Nous verrons que ces deux aspects de l'interaction – gamme des hôtes avec lesquels l'agent est compatible et propriétés, en particulier pathogènes, de l'agent – sont nécessairement liés. Les hôtes représentent le principal environnement des agents infectieux ; c'est donc à travers eux (en tant qu'individus, populations ou même espèces) que s'exercent les pressions de sélection sur ces micro-organismes (voir Encadré 4). La compatibilité entre hôtes et agents infectieux, qui détermine en partie la circulation de l'agent au sein de la population, a donc des répercussions sur les stratégies d'exploitation optimales des hôtes par les parasites, elles-mêmes liées à l'expression de l'infection.

2.3.1 Compatibilité d'un agent infectieux avec un hôte

Nous avons vu au chapitre précédent que la mise en contact d'un agent infectieux avec un hôte potentiel ne conduisait pas systématiquement à l'infection (section 1.2.2). Certaines contraintes, par exemple l'absence de récepteurs permettant sa fixation, ou une réponse immune innée conduisant à son élimination rapide, peuvent en effet enrayer la mise en place de l'interaction hôte/parasite (Timms et Read, 1999). D'autre part, en cas d'infection on peut distinguer deux types d'interaction entre un parasite et son hôte : celles qui permettent une transmission de l'agent infectieux par l'hôte infecté, et celles qui ne la permettent pas (Woolhouse *et al.*, 2001). Dans ce second cas de figure, l'hôte constitue une impasse épidémiologique : l'agent ne pourra pas être transmis plus loin au sein de la population. Lorsque cette propriété est vérifiée quel que soit l'hôte dans la population (voire dans l'espèce) considérée, toute nouvelle infection est nécessairement due

à une transmission *via* l'extérieur, *i.e.* par un réservoir.

Encadré 4 : Principaux traits d'un agent infectieux soumis à sélection

La condition de survie d'un microparasite sur le long terme n'est pas de se multiplier dans l'hôte autant que possible, mais de s'assurer de pouvoir le faire des années, voire des siècles plus tard (de Jong *et al.*, 2000). La transmission, grâce à laquelle l'agent infectieux peut prolonger son existence au-delà de celle d'un unique hôte, va par conséquent en grande partie déterminer le succès évolutif de ce micro-organisme (Lipsitch et Moxon, 1997; Bahi-Jaber *et al.*, 2008). Les occasions de transmission sont dépendantes d'une part des **contacts à risque** existant entre les hôtes (intra- et inter-populations, voire espèces), qui représentent donc le contexte dans lequel vont s'exercer les pressions de sélection, et d'autre part de l'**infectiosité** de l'agent pour son hôte et de la **durée de la période pendant laquelle la transmission sera possible**, qui sont les principaux traits soumis à sélection.

Soulignons que la structure des contacts entre hôtes, caractéristique de l'interaction hôte/parasite, peut évoluer avec l'agent infectieux : parce que les contacts infectieux/sensibles peuvent être modifiés par l'apparition de symptômes (voir section 2.3.2 de ce chapitre), mais aussi parce que le mode de transmission lui-même est un trait d'histoire de vie, donc soumis à sélection (Bahi-Jaber *et al.*, 2008). Par exemple, des indices laissent penser que la syphilis n'a pas toujours été transmise par voie sexuelle, mais pourrait avoir été originellement transmise par aérosols (Knell, 2004; Armelagos *et al.*, 2005).

C'est ce qui est observé pour les maladies à hantavirus, transmises accidentellement à l'homme depuis les différents rongeurs qui constituent leurs réservoirs (par exemple, les virus Sin nombre ou Puumala, abrités respectivement par les souris sylvestres *Peromyscus maniculatus* et les campagnols roussâtres) (McCaughey et Hart, 2000).

Acquisition par le parasite de la capacité à infecter et à être transmis Des variations génétiques d'un micro-organisme peuvent permettre l'acquisition de ces compétences d'infection ou de transmission par une nouvelle espèce (Woolhouse *et al.*, 2001). Il est souvent perçu que cette capacité de colonisation est plus grande lorsque les hôtes habituels du micro-organisme sont phylogénétiquement proches du nouvel hôte : les maladies des primates, et en particulier du chimpanzé (*Pan troglodytes*), seraient souvent transmissibles à l'homme (Wolfe *et al.*, 1998; Osterhaus, 2001; Wolfe *et al.*, 2007). L'adaptation d'un agent peut ainsi se faire au sein d'hôtes « intermédiaires », proches à la fois de la cible

et du réservoir. Un exemple classique de ce type de mécanisme est le réarrangement de virus de grippe aviaire chez le porc, qui permet l'apparition de virus capables non seulement d'infecter les humains, mais aussi de se transmettre d'homme à homme (Scholtissek *et al.*, 1985). Dans ce cas de figure, l'adaptation peut donc être facilitée par la mise en contact des espèces cibles et réservoirs avec une espèce chez laquelle une telle évolution est probable. De façon générale une grande fréquence des contacts augmente les occasions de mutation ou l'avantage des variants adaptés au nouvel hôte, et peut donc faciliter l'adaptation (voir par exemple les résultats de modélisation et la discussion dans Antia *et al.* 2003).

Généralisme vs spécialisme Certains agents infectieux, que l'on appelle généralistes, gardent en outre la capacité à infecter et être retransmis par plusieurs espèces hôtes (Woolhouse *et al.*, 2001). Cette qualité, qui leur permet *a priori* une meilleure persistance grâce à leur présence dans de plus nombreuses populations d'hôtes, peut pourtant présenter des inconvénients. En particulier, il est admis que les microparasites ne peuvent pas avoir une fitness maximale dans tous les différents habitats que représentent pour eux les organismes de leurs divers hôtes (Timms et Read, 1999) ; ainsi, leur transmissibilité peut grandement varier selon l'espèce de l'hôte infecté (Ebert, 1998; Woolhouse *et al.*, 2001; Johnson *et al.*, 2008).

De l'autre côté, la survie d'un microparasite spécialiste n'est possible que lorsque sa circulation au sein d'une population de son espèce hôte suffit pour assurer sa persistance. Ainsi, l'apparition – et la persistance – de maladies strictement humaines, telles que la variole, la rougeole ou la varicelle, aurait été rendue possible il y a 10000 ans par le changement de taille et de structure des populations humaines, passant de faibles effectifs concentrés en petits groupes, à de grandes populations sédentarisées (Armelagos *et al.*, 2005; Wolfe *et al.*, 2007). Lorsque l'agent présente un cycle complexe ou une transmission par vecteur, les espèces intermédiaires peuvent en outre jouer un rôle important dans le processus de spécialisation. Une spécialisation à l'espèce humaine n'est par exemple jamais observée chez les germes transmis par les tiques, car il n'y a pas de tique dont l'hôte soit l'homme, qu'elles piquent par hasard (Raoult, 1999).

Le caractère spécialiste ou généraliste des agents infectieux est extrêmement important, dans la mesure où il joue un rôle primordial dans les pressions de sélection s'exerçant sur l'agent, comme on va le voir immédiatement.

2.3.2 Evolution de la virulence

L'expression de l'infection, à travers la forme de la maladie ou l'intensité des symptômes développés, peut elle-même évoluer avec l'agent infectieux. Ainsi, l'existence de souches de différentes virulences a été établie pour *Escherichia coli* (Cohen, 2000). Des souches hautement pathogènes de cette bactérie, très commune et jusque là inoffensive pour l'homme, sont apparues aux Etats-Unis, au Japon et dans une moindre mesure en Europe, provoquant des émergences de gastro-entérites et de méningites (Raoult, 1999). Si l'arrivée d'un mutant, par exemple plus virulent, relève en grande partie du hasard, certains facteurs sont susceptibles de la favoriser ou de faciliter la survie du nouveau variant, à plus ou moins long terme. Nous nous intéressons ici aux divers processus qui, en orientant la sélection des souches, peuvent conduire à l'apparition de maladies sévères.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la transmission joue un rôle central dans la propagation et la survie des souches (voir Encadré 4). Leur sélection dépend en outre du spectre d'hôtes compétents : lorsqu'un agent est pleinement dépendant d'un seul type d'hôtes, son impact sur celui-ci peut avoir des répercussions très importantes sur sa propre survie. L'expression de la maladie correspondant aux caractéristiques optimales de l'agent infectieux traduit alors un compromis entre une **bonne infectiosité**, une **longue période infectieuse** et le **maintien de contacts à risque** dans la population hôte. C'est généralement dans ce contexte d'un seul type d'hôtes que les pistes de réflexion abordées ici ont été dégagées. L'existence de plusieurs hôtes rend plus complexe la prévision de la direction d'évolution, qui dépend alors de l'efficacité de transmission vers et par chacune des espèces et des relations qu'elles entretiennent (contacts, mais aussi compétition éventuelle par exemple) (Murphy, 2008). Ce second cas de figure, bien que très intéressant dans le contexte de notre étude, ne sera pas spécifiquement traité ici.

Conventional wisdom Il a longtemps été considéré que l'évolution d'une interaction hôte/parasite devait aller vers une moindre virulence, que celle-ci soit assimilée à de forts symptômes (*i.e.* temporairement handicapants), ou à une maladie aiguë (*i.e.* de très courte durée). L'« intérêt » du parasite semble en effet d'être porté par un individu à même de le garder longtemps et de le transmettre efficacement. Les contacts infectieux sont généralement d'autant plus fréquents que les hôtes sont mobiles et actifs (Lipsitch et Moxon, 1997), et d'autant plus nombreux que la période infectieuse est longue, ce qui nécessite la

survie de l'hôte malgré l'infection. L'importance de ces deux paramètres (fréquence des contacts infectieux et durée de la période pendant laquelle la transmission est possible) dépend bien sûr du mode de transmission de l'agent infectieux, en particulier à travers la structure de la population hôte du point de vue des contacts à risque. Par exemple, une longue période infectieuse sera avantageuse pour les agents transmissibles essentiellement par voie sexuelle, comme le VIH, car elle leur procurera un grand nombre d'occasions de transmission, au fur et à mesure des rencontres des individus infectieux avec de nouveaux partenaires, potentiellement sensibles (Read et Keeling, 2006). De plus, une moindre virulence, si elle se traduit par une maladie moins visible et moins handicapante, limitera la réduction de l'attractivité et par conséquent de l'activité sexuelle des infectieux. Cela peut expliquer la rapide évolution de la syphilis vers une maladie nettement atténuée par rapport à la forme observée immédiatement après son introduction en Europe (Knell, 2004). Cette théorie, appelée « conventional wisdom », a été mise à mal par plusieurs observations, qui ne semblent pas aller dans le sens ainsi prédit. Par exemple, leur passage successif dans des hôtes d'une même espèce augmente la virulence de certains agents infectieux (*e.g. Plasmodium knowlesi* chez l'homme, Ewald 1983; Ebert 1998), laissant penser que d'autres mécanismes sont en action dans ce processus d'évolution.

Existence d'un compromis évolutif (ou « théorie du trade-off ») Parmi les mécanismes pouvant expliquer que les processus évolutifs ne conduisent pas nécessairement à une moindre virulence, on peut supposer l'existence d'une relation positive entre virulence et réplication du microparasite au sein de son hôte, que la baisse de performance de son hôte n'est pas ou peu délétère pour l'agent infectieux (par exemple, pour les infections transmises par vecteur, Ewald 1983), ou même que les symptômes peuvent faciliter la transmission (voir Encadré 5). Ces considérations conduisent à envisager le résultat de l'évolution comme un équilibre permettant la multiplication de l'agent infectieux en limitant la destruction de son habitat, compromis évolutif entre une reproduction rapide, à l'intérieur de l'organisme hôte ou en terme de nouvelles infections (Galvani, 2003; Restif et Grenfell, 2006), et le maintien des opportunités de transmission à plus long terme. La direction de l'évolution est alors déterminée par la forme des relations que la virulence entretient avec la compétitivité intra-hôte des souches, l'infectivité des individus porteurs du germe, la durée de la période infectieuse et enfin les comportements à risque des hôtes malades (Ewald, 1983; Ebert, 1998; Ganusov et Antia, 2003; Frank et Schmid-Hempel,

2008). Ce processus peut encore être compliqué par la circulation d'autres agents infectieux, pouvant interférer dans la compétition entre souches à l'échelle de l'hôte ou de la population.

Encadré 5 : La virulence : un effet indésirable ou un avantage pour le parasite ?

La virulence a-t-elle toujours un coût pour le parasite ? On considère souvent (et nous avons nous-mêmes plusieurs fois fait implicitement cette hypothèse) qu'une plus grande virulence, en entraînant une maladie aiguë, implique aussi une durée de période infectieuse courte (Gandon, 2000). On retrouve par exemple une relation négative entre durée de maladie et efficacité de transmission (elle-même possiblement liée positivement à la virulence) pour diverses infections sexuellement transmissibles, telles que le chancre mou, la blénnorragie ou la chlamydie (Blanchard, 2002). Le nombre d'occasions de transmission peut alors s'en trouver diminué. Cette relation n'est toutefois pas systématiquement observée, et dans certains systèmes (par exemple, concernant l'hépatite B) on observe qu'un plus fort taux de réplication, qui induit une plus forte virulence, rallonge la durée de la maladie grâce à l'évitement de la réponse immunitaire par l'agent infectieux (Lipsitch et Moxon, 1997; Frank et Schmid-Hempel, 2008). Une forte virulence peut alors être avantageuse pour l'agent infectieux.

Quand la virulence traduit une bonne compétitivité de l'agent infectieux Les symptômes qui se déclarent suite à une infection sont souvent dus à la réplication du pathogène au sein de l'organisme hôte. Par exemple, des relations positives ont été mises en évidence entre réplication et dommages causés à l'hôte par le VIH (Lipsitch et Moxon, 1997), ou encore entre charge virale et gravité de la dengue (Vaughn *et al.*, 2000). Lorsque les souches du microparasite ont d'autant plus de chances de s'imposer au sein d'un organisme hôte que leur capacité à se reproduire rapidement est grande, les souches sélectionnées à cette échelle peuvent donc être celles de plus grande virulence.

D'autre part, une forte réplication peut augmenter les chances de transmission lors d'un contact infectieux (Lipsitch et Moxon, 1997), conduisant à une corrélation positive entre transmissibilité et virulence. Une telle relation a été vérifiée en nature (sur des isolats de myxomavirus ou de bacille pyocyanique *Pseudomonas aeruginosa*), et en laboratoire, la sélection de souches plus transmissibles ayant conduit à celle de souches plus virulentes (Lipsitch et Moxon, 1997).

Dans ces situations où il y a corrélation positive avec la réplication microbienne, les avantages qui accompagnent une forte virulence (meilleure résistance aux défenses hôtes, compétitivité face à d'autres souches du même pathogène au sein de l'organisme hôte et plus grande transmission instantanée) peuvent compenser, voire surpasser les inconvénients induits par la maladie (Lipsitch et Moxon, 1997).

Encadré 5 (suite)

Une virulence parfois utile à l'agent infectieux Il arrive en outre que les symptômes jouent un rôle dans la transmission. Ainsi, la toux ou les éternuements aident à la transmission par aérosols (tuberculose, pneumonie), les diarrhées aux transmissions fécales-orales (choléra, gastro-entérites). Le comportement de l'hôte infecté lui-même peut se trouver modifié : par exemple, les individus atteints de la rage sont plus agressifs, ce qui facilite les occasions de transmission par morsures. Si, dans cet exemple, la relation avec la baisse de performance de l'hôte (donc avec la virulence telle que nous l'avons définie) n'est pas évidente^a, elle l'est dans d'autres systèmes, notamment dans le cas extrême où la mort de l'hôte peut faciliter la transmission. Certains parasites à cycle complexe facilitent l'infection de leurs hôtes définitifs en aidant à la prédation d'hôtes intermédiaires (Lefèvre *et al.*, 2008a) : c'est le cas de *T. gondii* qui annihile le comportement craintif de certains rongeurs (Webster, 2001). La virulence peut également être avantageuse lorsque la transmission se fait par consommation de cadavres infectés (le Kuru est transmis entre hommes par cannibalisme, Ewald 1983; Will 2003), ou pour des infections, comme la peste, transmises par certaines puces qui quittent plus facilement un hôte mort pour coloniser un nouvel hôte, potentiellement sensible (Keeling et Gilligan, 2000b).

De plus, à l'échelle de la population, si la guérison procure une immunité, les pathogènes avirulents risquent plus que les autres l'extinction en raison d'un « effet de groupe » suite à l'immunisation de la population (Read et Keeling, 2006) (voir section 2.4.2). Dans ces cas de figure, les souches les plus virulentes, qui conduisent plus rapidement ou plus sûrement leur hôte à la mort, peuvent être avantagées en terme de transmission et donc être sélectionnées.

^a voir aussi Lefèvre *et al.* 2008b, qui proposent d'envisager les changements comportementaux de l'hôte induits par l'infection comme le résultat d'un compromis entre les stratégies de l'hôte et du parasite.

L'expression du germe issu du processus évolutif se situe finalement entre une maladie aiguë, due à une forte virulence qui implique une multiplication rapide, une forte infectiosité mais une maladie courte (ex : variole, ou formes gravissimes de la grippe) et l'infection chronique, voire quasi-silencieuse, pendant laquelle la réduction en fitness de l'hôte est limitée au maximum viable pour l'agent infectieux (ex : lèpre, ou virus de l'herpès qui présentent des phases de « dormance »).

2.4 Vulnérabilité des hôtes vis-à-vis de l'agent

Les contacts infectieux et les caractéristiques du microparasite, tant en termes d'infectivité que de virulence, ne suffisent pas au déclenchement de maladies, si les conditions liées à l'hôte lui-même n'y sont pas favorables. Il est bien évident que, tout comme les pouvoirs infectieux ou pathogène d'un microparasite, la vulnérabilité de l'hôte est en réalité une caractéristique de l'interaction hôte/parasite. Pourtant, lorsqu'elle est envisagée pour expliquer l'émergence d'une maladie infectieuse, la modification de cette interaction est la plupart du temps abordée sous l'angle d'une modification génétique de l'agent infectieux. Nous souhaitons insister ici sur le fait que les perturbations agissant sur les populations hôtes doivent également être prises en compte lors de la recherche d'explication aux phénomènes d'émergence.

Nous allons traiter de la vulnérabilité des hôtes, que ce soit à l'infection (qui joue sur l'incidence) ou à la maladie (qui joue sur la gravité des infections). Les facteurs modulant l'une ou l'autre sont difficiles, voire, dans certains cas, impossibles à différencier. Il nous paraît cependant indispensable de garder à l'esprit que ces deux aspects de la protection des hôtes sont distincts : nous verrons en effet qu'ils peuvent avoir au final des effets antagonistes sur l'incidence des maladies graves, et par conséquent sur l'émergence.

2.4.1 Hétérogénéité génétique des sensibilités individuelles

Nous avons vu que certains mécanismes de résistance des individus hôtes pouvaient, au moins partiellement, être codés génétiquement (Chapitre 1, section 1.2.2). La structure génétique de la population hôte détermine donc en partie la propagation de l'infection. En particulier, il est communément admis qu'une forte diversité génétique de la population hôte entraîne un moindre risque épidémique (Altizer *et al.*, 2003). Certains hôtes montreront une meilleure résistance à l'agent infectieux, dont le pool de sensibles potentiels se trouvera du coup diminué. Formulé d'un point de vue évolutif : cette hétérogénéité réduit les chances pour qu'il existe un génotype parasite adapté à l'ensemble de la population hôte (Ebert et Hamilton, 1996). Pearman et Garner (2005) ont ainsi mis en évidence une plus grande fragilité face à un ranavirus de populations de grenouilles *Rana latastei* dont la diversité génétique était moindre.

Les perturbations provoquant une réduction de la diversité génétique d'une population (fragmentation des populations, mais aussi événements épidémiques dus à un autre agent

infectieux) peuvent donc conduire à une fragilisation de celle-ci vis-à-vis des maladies (Ebert et Hamilton, 1996; Pearman et Garner, 2005; Maillard et Gonzalez, 2006). D'autre part, la résistance génétique d'une population peut évoluer au fil des épisodes épidémiques qu'elle subit. Ainsi, lorsqu'une infection exerce sur les hôtes une forte pression de sélection (par exemple, si elle est mortelle ou réduit le succès reproducteur), les génotypes hôtes les plus résistants peuvent augmenter en fréquence, réduisant la sensibilité globale de la population. Ce phénomène a notamment été observé dans les populations de lapins australiennes suite à l'introduction de la myxomatose (Kerr et McFadden, 2002), et a été invoqué pour le système homme/*Y. pestis* (Stephens *et al.*, 1998). Il peut en outre expliquer la large représentation des allèles associés à la drépanocytose, mortelle sous sa forme grave mais protectrice contre le paludisme sous sa forme bénigne, sur le continent africain où ce dernier sévit (Raoult, 1999).

Réciproquement, les populations qui n'ont jamais été en contact avec un agent infectieux y seraient *a priori* plus vulnérables que d'autres populations de la même espèce qui ont pu acquérir une résistance, et où l'impact de l'infection est par conséquent limité (Ewald, 1983); ce point de vue va à l'encontre de celui défendu par Ebert et Hamilton (1996), qui considèrent que l'adaptation à une population conduit l'agent infectieux vers une plus grande virulence pour ces hôtes, et une moindre virulence pour les génotypes hôtes différents de ceux auxquels il est adapté.

2.4.2 Immunité, protection et effet de groupe

D'autre part, l'incidence d'une infection autant que son expression sont fortement conditionnées par le statut immunitaire des individus (Murphy, 2008). Lorsque l'agent infectieux induit chez ses hôtes une immunité durable après guérison, le nombre d'individus sensibles peut se trouver diminué au fur et à mesure de leur infection et de leur immunisation naturelle qui en découle. Il apparaît alors une forme de protection de la population face à l'infection, appelée **immunité de groupe** ou, en anglais, « herd immunity ». Cette notion, redéfinie en 2000 par John et Samuel comme « la proportion des sujets bénéficiant d'une immunité dans une population donnée », englobe l'immunité acquise aussi bien naturellement que par prophylaxie (par exemple vaccination) (John et Samuel, 2000). On élargit ce concept à celui de **protection de groupe**, dont la nature n'est pas nécessairement immunitaire.

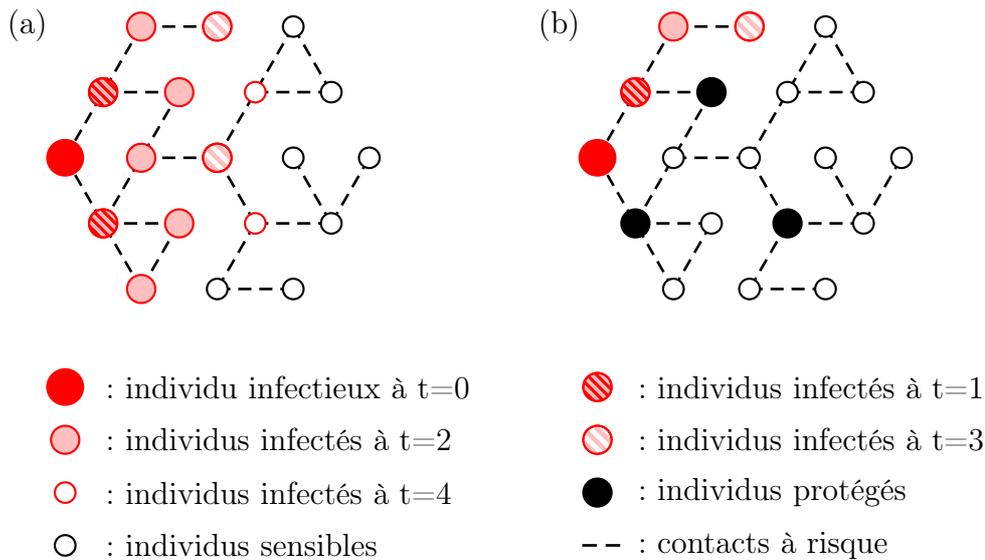


Fig. 2.3: Exemples de propagation d'une infection pour une même structure de contacts à risque, sans (a) et avec (b) effet de groupe. Dans le cas où il y a des individus protégés contre l'infection (b), les individus qui restent sensibles bénéficient indirectement de cette protection, car sont moins exposés. La transmission est donc freinée par rapport au cas sans protection (a), voire interrompue.

Lorsque cette protection agit contre l'infection de certains individus, ou au moins réduit leur potentiel infectieux en cas d'infection (*i.e.*, lorsqu'il ne s'agit pas d'une protection uniquement contre la maladie), ceux-ci représentent autant de sources potentielles d'infection en moins. En diluant, voire bloquant ainsi la force d'infection, la protection de quelques-uns confère aux autres individus une protection indirecte (Lipsitch et Moxon, 1997; Garnett, 2005) (Figure 2.3). Cet effet, qui est d'autant plus grand que la proportion d'individus directement protégés est forte, est appelé **effet de groupe**, ou « herd effect »¹ (John et Samuel, 2000).

Dans une population présentant une forte immunité de groupe, l'incidence des maladies sévères est faible : soit parce que les infections sont rares, lorsque l'immunité empêche

¹ Cette désignation est relativement récente, et il n'est pas rare de voir plutôt la désignation « herd immunity », en raison du rôle direct que joue généralement celle-ci dans cet effet. Nous éviterons l'emploi de cette expression dans ce contexte, non seulement pour éviter toute confusion, mais aussi parce que cet effet doit être envisagé comme une conséquence potentielle de toute forme de protection dont bénéficie indirectement la population qui n'est pas directement protégée (ex : moustiquaires, traitement des maladies détectées qui réduirait aussi la transmission...).

l'infection ou la transmission, soit parce qu'elles conduisent le plus souvent à des maladies atténuées, voire à des infections asymptomatiques, lorsque l'immunité protège contre la maladie. L'introduction d'individus non protégés dans ce type de population peut alors rendre apparente une infection qui circulait de façon silencieuse, ou conduire au développement d'une maladie différente de celle habituellement rencontrée. Par exemple, on observe dans les zones d'endémie de la malaria que les immigrés, mais aussi les natifs qui se sont absentés pendant plusieurs années, développent une forme plus grave de maladie que les autochtones, à qui le contact régulier avec les différentes souches du parasite procure une protection contre celle-ci (Taylor-Robinson, 2002). De la même façon, des cas de leishmaniose viscérale, maladie touchant essentiellement les enfants de moins de 5 ans en Irak, ont été observés chez les militaires américains, immunologiquement naïfs, envoyés au Moyen-Orient (Weina *et al.*, 2004).

La réduction du niveau d'immunité de groupe, en fragilisant la population hôte, rend donc les conditions plus favorables à l'émergence de la maladie. Ainsi, paradoxalement, la disparition provisoire de l'agent infectieux, si elle est suivie d'une baisse significative de l'immunité de groupe, peut avoir comme conséquence le déclenchement d'une épidémie importante, voire la (ré)émergence de la maladie, lorsque l'agent est réintroduit. **Ce mécanisme d'émergence fait l'objet de la Partie IV.** Ceci est valable quel que soit le mode d'acquisition de l'immunité. Antia *et al.* (2003) suggèrent que l'arrêt de la vaccination contre la variole, efficace à 85% contre le monkeypox, et l'absence de contact avec cet agent disparu, conduisent à une diminution du niveau de protection des populations humaines qui rendrait possible l'émergence d'une nouvelle maladie provoquée par le monkeypox ou une forme de ce virus adaptée à l'homme.

D'autre part, il est bien connu que l'immuno-dépression augmente les risques épidémiques (Murphy, 2008). Le phénomène actuel d'émergence de maladies nosocomiales (pneumocystose, tuberculose) est ainsi largement facilité par la présence, voire le regroupement dans certains services hospitaliers de patients immuno-déprimés (par exemple sidéens), permettant la transmission aisée et l'expression sévère de ces infections (Raoult, 1999; Renaud *et al.*, 2005; Lebarbenchon *et al.*, 2008). De façon comparable, la circulation dans la population hôte de micro-organismes à effet immuno-dépresseur peut être impliquée dans les événements d'émergence; ainsi, les épidémies de maladie de Carré au

Serengeti pourraient avoir été favorisées par la coinfection des grands carnivores par des hémoparasites (East *et al.*, 2008; Munson *et al.*, 2008).

D'autres interactions entre agents infectieux, plus spécifiques que l'immuno-dépression, peuvent également modifier la vulnérabilité des hôtes, et donc l'expression ou l'issue des infections induites. Lorsqu'ils interagissent en synergie, l'introduction d'un agent peut conduire à l'émergence d'une maladie provoquée par un autre agent ; lorsqu'au contraire l'interaction est du type antagoniste, une telle introduction peut amener à la disparition d'une autre maladie. On soupçonne ainsi que l'apparition de la tuberculose aurait contribué à l'extinction locale de la lèpre, peut-être en raison d'une immunité croisée entre les agents (Lietman *et al.*, 1997), ou d'une plus grande fragilité des lépreux à la tuberculose, cette seconde infection ayant ainsi fortement réduit le nombre de lépreux, jusqu'à la disparition de la lèpre (Donoghue *et al.*, 2005). **L'étude de l'apparition de maladies à la lumière de la co-circulation de divers agents infectieux a fait l'objet d'une publication (voir Annexe : Gonzalez *et al.* soumis).**

Enfin, la vulnérabilité d'un individu variant dans le temps, et en particulier avec son âge, la date de rencontre de l'hôte avec l'agent infectieux peut être déterminante dans l'infection ou le déclenchement de la maladie. Ainsi, l'introduction du lait en poudre en Afrique noire dans les années 1960 et l'utilisation d'eau souvent infectée pour sa dilution dans les biberons a conduit à de multiples épidémies, l'infection précoce de jeunes enfants par des microbes habituellement rencontrés plus tard dans la vie ayant conduit à des maladies sévères (Raoult, 1999). Finalement, les risques d'émergence peuvent dépendre de la distribution des âges des individus (Murphy, 2008). Le vieillissement des populations dans les pays développés a permis l'apparition de maladies de sénescence (Olshansky *et al.*, 2005). Les personnes âgées, dont le système immunitaire est moins performant, souffrent en outre de formes graves d'infections habituellement bénignes (Renaud *et al.*, 2005).

2.5 Des mécanismes en réalité plus complexes

2.5.1 Une origine plurifactorielle

L'émergence d'une maladie infectieuse est un processus complexe, auquel participent généralement plusieurs des facteurs que nous avons évoqués, et dans lequel s'imisce une large part de hasard (Nicolle, 1939; Murphy, 2008). Il peut par conséquent être difficile de

prévoir quelles circonstances vont certainement conduire à l'apparition ou la réapparition d'une maladie, tout comme il peut être difficile d'identifier l'ensemble des événements qui ont permis une émergence.

Si ce caractère plurifactoriel est vraisemblablement commun à tous les événements d'émergence, il peut être particulièrement bien illustré par certaines situations extrêmes qui réunissent un grand nombre de conditions favorables. Par exemple, en temps de guerre, le déplacement d'individus, souvent loin de leur région d'origine, peut les exposer à de nouveaux agents ; les plaies représentent une voie d'entrée pour les micro-organismes ; la promiscuité peut être grande et les conditions d'hygiène pauvres, favorisant la prolifération de poux ou de rats, vecteurs d'infections, et la contamination de l'eau potable ; enfin, les individus sont moins résistants en raison du stress, et de conditions climatiques ou d'alimentation auxquelles ils n'ont pas été habitués. L'ensemble de ces perturbations, qui agissent à la fois sur le contact infectieux et la vulnérabilité des hôtes, conduisent fréquemment à de violents événements épidémiques, voire à l'émergence de maladies (*e.g.* peste, typhus, ou encore grippe espagnole).

De la même façon, l'émergence des maladies nosocomiales s'explique par un contexte où de nombreuses conditions favorables sont réunies. Les hôpitaux abritent de nombreux patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies, volontairement (chez les patients greffés pour éviter le rejet du greffon), comme effet secondaire de traitements (tels que la chimiothérapie), ou en raison d'une maladie immunodépressive (par exemple le SIDA). Les diverses interventions chirurgicales ouvrent aux microparasites de nouvelles voies d'accès aux organismes hôtes. Le regroupement de malades entraîne leur exposition à une large gamme d'agents infectieux, permettant de multiples interactions. Enfin, la médication peut exercer une pression de sélection favorisant la sélection de souches résistantes (par exemple de *Mycobacterium tuberculosis*, Mayer 2000). Au final, malgré les précautions prises par le personnel pour éviter ce type d'événement, l'hôpital reste un milieu particulièrement propice à l'émergence de maladies infectieuses.

2.5.2 Interactions entre les différents facteurs

Il est d'autre part capital de relever que les trois aspects de l'interaction identifiés comme déterminants pour l'apparition de maladies ou le déclenchement d'épidémies, à savoir les contacts infectieux, les propriétés du microparasite et la vulnérabilité des hôtes,

sont inextricablement liés.

Evolution de l'agent & contacts infectieux. Si une grande part de hasard intervient dans l'apparition de variants présentant de nouvelles propriétés, les opportunités d'évolution se font plus importantes lorsque les infections augmentent en incidence ; la fréquence du contact infectieux autant que la sensibilité de l'hôte à l'infection jouent donc un rôle essentiel dans ce processus (Schrag et Wiener, 1995; Antia *et al.*, 2003). De plus, la structure des contacts de la population hôte peut jouer de façon importante sur la direction d'évolution de ce dernier (Lebarbenchon *et al.*, 2008). Ainsi, la transmission par morsure du VIF, seule observée en nature, pourrait s'expliquer par la structure en métapopulation des populations de chats, dans lesquelles ce mode de transmission permet une meilleure persistance du virus que les modes alternatifs (par voie sexuelle ou allaitement), observés uniquement dans les conditions de laboratoire (Bahi-Jaber *et al.*, 2008). D'autre part, lorsqu'elle joue de façon antagoniste sur l'invasion et la persistance, la virulence des souches sélectionnées peut elle aussi dépendre de la structure de la population. En effet, celle-ci détermine largement l'importance de chacun de ces deux traits pour une persistance à long terme du micro-organisme (Galvani, 2003). Ainsi, dans une population où la transmission à distance est aisée, une forte capacité d'invasion sera plus avantageuse qu'une bonne persistance locale. En revanche, dans des populations où la transmission est plus difficile (par exemple, populations très fragmentées) un agent infectieux qui ne persiste pas localement n'aura que peu de chances de se transmettre plus loin ; on s'attend à ce que les souches sélectionnées soient moins invasives mais plus persistantes dans ce second cas (Boots et Sasaki, 1999; Van Baalen, 2002b; Fouchet *et al.*, sous presse).

Réciproquement le mode de transmission de l'agent conditionne évidemment la structure des contacts à risque. Comme nous l'avons vu plus haut, l'expression de l'infection (donc sa virulence) peut également y jouer un rôle non négligeable. C'est le cas lorsque les symptômes favorisent la transmission ou lorsque l'infection induit une modification de comportement chez les infectieux (Lefèvre *et al.*, 2008a), voire chez les sensibles (éviterment des individus visiblement malades, par exemple mise à l'écart des lépreux au Moyen Age, Covey 2001). L'impact de la maladie sur la démographie de l'hôte peut en outre modifier l'intensité de la transmission et la structure des contacts entre individus, par exemple par la mort d'individus infectés qui peut conduire à une fragmentation de la population hôte.

Contacts infectieux & vulnérabilité des hôtes. Nous avons vu que la vulnérabilité des hôtes était étroitement liée à l'exposition à l'agent infectieux et aux propriétés de celui-ci. Ainsi, l'infection et la guérison progressives d'une large part de la population conduisent à l'acquisition d'une immunité de groupe, qui peut à son tour réduire la fréquence des contacts infectieux par ce que l'on appelle l'effet de groupe. Cette protection peut dépendre de façon plus fine des caractéristiques de l'agent infectieux ; par exemple, s'il existe une relation positive entre gravité d'une maladie et protection induite contre la réinfection (Nicolle, 1939), une plus forte virulence peut entraîner une plus forte protection de groupe.

La fréquence des contacts infectieux conditionne également l'âge de première rencontre avec un agent ; une transmission intense confronte les individus très tôt à l'agent infectieux, ce qui peut être délétère si les jeunes sont très vulnérables (c'est par exemple le cas pour la coqueluche, Aguas *et al.* 2006). En revanche, lorsqu'ils sont plus résistants que les adultes (par exemple parce qu'ils bénéficient d'une protection par des anticorps maternels), c'est une réduction de la transmission qui, en augmentant l'âge de première infection, risque d'augmenter la fréquence des maladies sévères (Zinkernagel, 2001; Fouchet *et al.*, 2006, 2007).

Enfin, nous avons vu que lorsqu'elle réduit la performance des individus infectés (en termes de survie ou de reproduction), la circulation de l'agent infectieux peut faire augmenter en fréquence les individus de génotypes résistants (exemple de la myxomatose et des lapins en Australie, Kerr et McFadden 2002). Cette tendance sera alors d'autant plus nette que l'avantage de ces derniers sur les individus sensibles est grand, c'est-à-dire que le microparasite est virulent. Paradoxalement, le niveau de virulence moyen vis-à-vis de cette population hôte s'en trouvera finalement diminué (Ebert et Hamilton, 1996).

L'idée d'une vulnérabilité des hôtes d'autant plus grande que les contacts avec l'agent infectieux ont été rares peut être illustrée par les épidémies qui ont suivi la découverte du Nouveau Monde, à la fin du 16^{ème} siècle. L'introduction de virus européens en Amérique a en effet conduit à des épidémies de rougeole et de variole extrêmement meurtrières (>90%) pour les Amérindiens. Ceux-ci, isolés des Européens et de leurs virus depuis plus de quinze mille ans, n'avaient aucune histoire infectieuse commune avec ces virus. Il est probable que l'absence d'évolution de ces hôtes au contact des agents infectieux, ajoutée à l'absence de protection de groupe qui a facilité la diffusion de ces virus, a joué un rôle déterminant dans l'expression extrêmement virulente de ces maladies (Raoult, 1999;

Armelagos *et al.*, 2005). De la même façon, les premières infections de syphilis chez les Européens à cette même époque ont provoqué des maladies bien plus graves que celles qui furent observées ne serait-ce qu'un siècle plus tard (Knell, 2004).

Vulnérabilité des hôtes & évolution de l'agent. Enfin, comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, l'environnement d'un microparasite est en grande partie constitué par ses hôtes, et en particulier par l'organisme hôte qui l'abrite. Ses caractéristiques sont donc nécessairement importantes pour la survie et l'évolution de l'agent. Ainsi, dans des organismes d'hôtes partiellement résistants, où la réplication parasitaire est fortement réduite, seules les souches présentant de forts taux de réplication seront aptes à survivre et éventuellement se transmettre. La présence d'individus résistants peut donc permettre la sélection de souches capables de contourner leurs mécanismes de résistances (Mackinnon et Read, 2004). On assiste donc à une coévolution hôte/parasite sans fin, où chacun des deux protagonistes doit pour se maintenir présenter de nouvelles solutions permettant de dépasser celles qui lui sont opposées par son adversaire (c'est la course aux armements, ou théorie de la Reine rouge (Dawkins et Krebs, 1979; Woolhouse et Webster, 2000), déjà évoquée au Chapitre 1 section 1.2.2).

L'hétérogénéité de la résistance des hôtes peut jouer un rôle important dans la sélection de souches à l'échelle de la population (Altizer *et al.*, 2003) : par exemple, la présence d'individus totalement résistants, qui freine la transmission de l'agent infectieux, peut d'une part réduire la fréquence des infections multiples, et donc la compétition entre souches intra-hôte (Gandon, 2000), d'autre part avantager les souches qui persistent plus longtemps (Ewald, 1983; Fouchet *et al.*, sous presse). Dans ces deux cas, on aura une évolution vers une moindre virulence.

Soulignons que les pressions de sélection exercées par la résistance de l'hôte sur l'agent infectieux ne concernent pas seulement la résistance génétique, mais aussi les protections apportées par la médecine (vaccination ou traitements antibiotiques, Gandon *et al.* 2001; Lebarbenchon *et al.* 2008).

2.5.3 Conséquence : des mécanismes d'émergence parfois contre-intuitifs

Cette réflexion conduit au constat suivant : une modification subie par l'un des trois « facteurs d'émergence » peut avoir des répercussions sur les deux autres. Plus important

encore, les conséquences de ces répercussions peuvent être antagonistes à celles directement dues à la première modification. Certaines perturbations environnementales peuvent alors avoir des conséquences contre-intuitives en terme d'apparition ou de disparition de maladies.

Ainsi, d'après Boots et Sasaki (1999), l'intensification des déplacements humains à grandes distances (par exemple grâce au développement du transport aérien) pourrait non seulement permettre une plus large propagation des agents infectieux, voire l'infection d'individus vulnérables car mis en contact pour la première fois avec ces agents, mais aussi favoriser la sélection de souches plus transmissibles et éventuellement plus virulentes. Les moyens de lutte mis en place contre des agents peuvent, paradoxalement, être en partie responsables de l'émergence ou la réémergence de maladies. Ainsi, les traitements contre l'infection ou la transmission exercent une forte pression de sélection qui favorise les souches résistantes ; le traitement contre la syphilis sélectionne les souches les moins détectables et les plus transmissibles (Knell, 2004). La vaccination, lorsqu'elle n'empêche pas complètement l'infection et la transmission, peut modifier la compétition des souches au sein de l'organisme hôte : si les souches les plus performantes dans ce nouvel environnement sont aussi plus virulentes pour les individus non vaccinés, on peut assister à l'apparition d'une maladie anormalement grave chez ceux-ci (Gandon *et al.*, 2001). Enfin, on s'attendrait à ce que la réduction des contacts infectieux réduise l'impact causé par l'agent, en faisant baisser le nombre d'infections observées. Pourtant, une telle diminution dans l'intensité de la circulation du parasite peut se répercuter sur la vulnérabilité des hôtes mis à son contact. Une plus faible immunité de groupe (Guiserix *et al.*, 2007), ou un âge de première infection plus élevé, auquel l'infection est plus grave (Fouchet *et al.*, 2006), peuvent ainsi conduire à l'émergence de la maladie. Cette dynamique de transmission peut en outre être perturbée par la circulation d'autres agents infectieux. Ainsi, l'introduction de la RHD dans des populations de lapins de garenne peut retarder le pic épidémique annuel induit par la myxomatose, qui touche alors des individus plus âgés, potentiellement plus vulnérables (Mutze *et al.*, 2002; Fouchet *et al.*, 2006).

2.6 En résumé

Parmi les mécanismes d'émergence généralement évoqués, la variation des propriétés de l'agent infectieux revient très fréquemment (Schrag et Wiener, 1995; Antia *et al.*, 2003;

Morens *et al.*, 2004; Murphy, 2008). Cette explication, quoique souvent vraisemblable, est malheureusement difficile à tester ; de plus, si l'arrivée d'un mutant relève en grande partie du hasard (Mayer, 2000), nous avons vu que certains facteurs pouvaient la favoriser, et surtout orienter la sélection des souches. Il nous paraît par conséquent indispensable d'une part d'explorer d'autres pistes que le changement de propriétés de l'agent lorsque celui-ci n'a pu être clairement établi, d'autre part de s'intéresser aux éventuels facteurs qui ont pu y conduire s'il est avéré. Ce dernier point a pris une grande importance dans les études en épidémiologie au cours des dernières années, tant au niveau expérimental que théorique (Mackinnon et Read, 2004; Frank et Schmid-Hempel, 2008; Lebarbenchon *et al.*, 2008), et représente un domaine de recherche très prometteur, notamment pour une meilleure gestion des maladies (Gandon et Day, 2003) (voir Chapitre 3).

De nombreuses études ou revues expliquent les émergences de maladies infectieuses par des perturbations environnementales. En réalité, le mécanisme sous-jacent généralement impliqué dans les systèmes étudiés est une augmentation des contacts à risque, qu'il s'agisse de l'apparition d'un nouveau type de contact infectieux ou de l'intensification des contacts avec un réservoir ou au sein de la population cible (Morse, 1995; Schrag et Wiener, 1995; Raoult, 1999). A de rares exceptions près (Murphy, 2008), la vulnérabilité des hôtes à l'agent infectieux auquel ils sont exposés n'est pas prise en compte, ou uniquement sous la forme d'une immuno-dépression (Morens *et al.*, 2004).

De notre point de vue, la plupart des études conduites sur les émergences de maladies infectieuses présentent certaines limites. Parmi elles, l'absence de prise en compte des interactions fortes existant entre contacts infectieux, propriétés de l'agent et vulnérabilité de l'hôte peut conduire à un raisonnement biaisé ; par exemple, l'idée selon laquelle l'augmentation de l'exposition à l'agent infectieux favorise nécessairement l'émergence. Pourtant, lorsqu'une plus forte incidence permet une meilleure résistance de la population à la maladie, c'est la raréfaction des contacts à risque qui peut conduire à l'apparition de la maladie (Fouchet *et al.*, 2007). La circulation des agents infectieux au sein de la population hôte joue un rôle majeur dans les interactions entre ces trois facteurs (Galvani, 2003). Cet aspect, rarement pris en compte dans les études traitant des maladies émergentes, devrait être envisagé dans la recherche des causes d'émergence, au même titre que les perturbations environnementales.

Nous insisterons enfin sur l'importance d'étudier non seulement la dynamique de cir-

culatation de l'agent infectieux responsable de la maladie qui nous intéresse, mais aussi celle de l'ensemble des agents infectant ou susceptibles d'infecter la population, voire la communauté, d'hôtes ciblée par l'étude. En effet, des interférences entre agents (qu'elles soient synergiques ou antagonistes, à l'échelle de l'individu ou de la population) peuvent être impliquées dans des variations concernant l'expression de la maladie ou le contact infectieux. Le concept de pathocénose (voir Chapitre 1 section 1.3.2) peut alors se révéler fécond dans ce type d'étude. **L'émergence de maladies infectieuses causée par des perturbations dans la circulation des agents infectieux a fait l'objet d'une publication (voir Annexe : Pontier et al. 2009).**

Discerner de tels scénarios d'émergence, *a priori* contre-intuitifs, nécessite une vision mécanistique de ces processus, qui voit l'apparition de la maladie ou son augmentation en incidence comme le résultat d'une succession d'événements complexes et aux effets parfois antagonistes. Cette complexité rend difficile l'identification des causes, mais aussi l'anticipation des émergences ; l'histoire de chaque maladie est unique, et seule sa partie visible (*i.e.* les cas de maladies effectivement détectés) nous est accessible pour construire notre réflexion. Pourtant, les mécanismes en jeu sont potentiellement communs à de nombreuses infections (Schrag et Wiener, 1995) ; ce constat doit nous donner l'espoir, si ce n'est de les prévoir, au moins d'être suffisamment clairvoyant pour pouvoir juguler de futures épidémies.

3. QUAND ET COMMENT INTERVENIR ?

La plupart des études épidémiologiques sont motivées par la recherche d'explication à l'apparition, la circulation ou la disparition des maladies infectieuses, dans le but de mieux les gérer. Les objectifs de cette gestion peuvent être très différents selon sa cible : alors que les mesures prises en santé humaine doivent tenir compte des intérêts individuels, c'est rarement le cas en santé animale, qu'il s'agisse d'animaux domestiques (élevages) ou sauvages (populations menacées, emblématiques ou d'intérêt cynégétique). **La prise en compte du parasitisme dans la gestion des populations animales a fait l'objet d'une publication (voir Annexe : Guitton et al. soumis).** Si dans ce dernier cas l'objectif est généralement de limiter l'impact d'une infection sur la population ou l'espèce considérée, il arrive que le parasitisme soit au contraire utilisé pour contrôler une espèce invasive qui menace la biodiversité : la myxomatose, puis la RHD ont ainsi été introduites en Australie pour limiter les ravages provoqués par le lapin de garenne (Angulo et Cooke, 2002). Nous nous focalisons ici sur le cas où la présence d'un agent infectieux peut être délétère, que la cible considérée soit une population humaine ou animale.

L'efficacité des mesures mises en place et l'échelle à laquelle elles devront l'être dépendent fortement de l'histoire de l'infection. Blanchard (2002) met l'accent sur la nécessité pour une gestion efficace de distinguer les phases de croissance (début d'épidémie ou émergence), d'endémie et de déclin ; Mayer (2000) note que les moyens de lutte sont différents selon que l'infection ciblée est réellement nouvelle ou seulement nouvellement diagnostiquée ; Nicolle (1939), enfin, insistait déjà sur le fait qu'une des grandes difficultés rencontrées dans la lutte contre les maladies réside dans le grand nombre des représentants de l'agent pathogène, lorsque la maladie est déjà installée. Il paraît par conséquent essentiel d'une part de connaître au mieux les caractéristiques mais aussi l'histoire des maladies infectieuses (ce qui motive la plupart des études épidémiologiques), d'autre part d'agir au plus tôt lorsqu'un risque d'émergence a été identifié. Un effort de veille continu et des techniques performantes de diagnostic sont alors nécessaires à l'anticipation ou la

détection précoce des cas de maladies (Murphy, 2008). Ils sont complétés par des actions visant à enrayer les épidémies ou à réduire l'impact des maladies lorsque celles-ci sont déjà installées, par une réduction de la transmission, de la vulnérabilité des hôtes à la maladie ou encore du caractère pathogène de l'agent infectieux. Nous avons vu au chapitre précédent que de telles mesures pouvaient pourtant avoir des conséquences imprévues, voire s'avérer contre-productives ; nous évoquerons les difficultés qui peuvent être rencontrées lors de la mise en place de ces diverses mesures et empêcher leur bon déroulement.

3.1 Détection des risques

Une gestion des maladies sera d'autant plus efficace que les mesures visant à les empêcher seront prises rapidement, l'idéal étant de les prévenir. Nous évoquons dans cette section quelques pistes pour l'anticipation ou la détection précoce des cas de maladie, nécessaires pour éviter ou limiter les émergences et recrudescences.

3.1.1 Anticiper l'épidémie ou l'émergence

L'anticipation des émergences et des recrudescences est extrêmement difficile. Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, il est déjà difficile de comprendre rétrospectivement quel enchaînement d'événements a pu conduire à l'apparition ou à l'augmentation en incidence d'une maladie ; il est donc *a fortiori* difficile d'anticiper ces émergences. Ce constat conduit à une vision fataliste, selon laquelle « les maladies infectieuses vont continuer d'émerger et de réémerger, conduisant à des épidémies imprévisibles » (Morens *et al.*, 2004).

Pourtant, certains de ces événements doivent pouvoir être évités, par une plus grande vigilance dans des périodes identifiées comme particulièrement à risque. Par exemple, certaines infections montrent des patrons cycliques (*e.g.* multiannuels pour la dengue, Corwin *et al.* 2001 ; la rougeole, Grenfell et Harwood 1997 ; ou la coqueluche, Cherry 2005). Lorsque le cycle est régulier, il est parfois possible d'estimer à quelles périodes les risques de résurgence seront importants. Des campagnes de vaccination auprès des personnes âgées, les plus à risque, sont ainsi conduites chaque automne en France, où les épidémies de gripes sont annuelles (Simonsen, 1999). Certaines observations ont permis d'établir des relations entre un type d'événement et l'apparition de certaines maladies ; par exemple, les inondations sont très souvent suivies d'une augmentation en incidence

des maladies transmises par l'eau, en raison de la contamination d'eau potable et de la dégradation des installations sanitaires (Conly et Johnston, 2005). Les nouvelles habitudes de déplacement, qu'il s'agisse de populations humaines ou animales, permettent la transmission d'infections à l'échelle de la planète; cette observation a notamment conduit à une nouvelle spécialité médicale, la médecine des voyages, qui se superpose à la médecine tropicale (Raoult, 1999). Enfin, certains indices laissent présager une plus grande vulnérabilité des individus susceptibles d'être exposés : une faible immunité de groupe face à une infection, par exemple liée à l'absence prolongée de l'agent dans la population (*e.g.* les rats sont plus vulnérables à *Y. pestis* lorsque leur séroprévalence est faible, Keeling et Gilligan 2000b), ou une forte homogénéité génétique dans des petites populations animales fortement consanguines (Acevedo-Whitehouse *et al.*, 2003) (comme la population de lions du Cratère du Ngorongoro, Kissui et Packer 2004), doivent faire redoubler de vigilance.

De plus, il paraît extrêmement utile d'avoir une idée des agents infectieux qui circulent à une période donnée sur un territoire donné. Cette information est souvent disponible lorsque les infections conduisent à des maladies humaines; elle l'est beaucoup moins concernant les maladies animales et les infections asymptomatiques – humaines ou non. Celles-ci sont pourtant d'un grand intérêt : les populations animales peuvent constituer des réservoirs importants pour l'agent infectieux (par exemple, 75% des maladies infectieuses émergentes de l'homme sont des zoonoses, Taylor *et al.* 2001), et les infections asymptomatiques peuvent menacer de se révéler brutalement, ou permettre l'expression d'autres agents infectieux lorsque les microparasites interagissent, directement ou indirectement (voir Chapitre 1 section 1.3.2). La détection des circulations discrètes, voire silencieuses, d'agents infectieux et la détermination du rôle des porteurs sains¹ représentent donc un enjeu important. La mise en place ou le suivi de sentinelles, plus sensibles à la maladie, peut permettre de détecter certains agents avant qu'ils ne deviennent visibles dans la population cible. Par exemple, les infections humaines par le virus du West Nile sont généralement précédées de la mort massive de corvidés, en particulier de corneilles d'Amérique (*Corvus brachyrhynchos*), très sensibles à l'infection; l'observation d'un tel phénomène, qui peut donc traduire la circulation locale du virus, doit mettre en alerte et

¹ Il s'agit des individus porteurs du germe infectieux, mais non malades ou ne montrant pas de signes cliniques évidents (voir Encadré 1).

permettre d'anticiper les maladies humaines (Halliday *et al.*, 2007).

3.1.2 Détecter les premiers cas

S'il est souvent difficile d'agir sur de simples présomptions d'un risque épidémique (pour des raisons économiques aussi bien que sociales), il est indispensable de pouvoir réagir dès que celles-ci se trouvent confirmées. Il est donc extrêmement important de détecter dès ses prémices toute émergence ou épidémie.

Détection d'une maladie nouvelle Cette détection précoce est particulièrement difficile lorsqu'il s'agit d'une maladie, voire d'une infection nouvelle. Ainsi, pour reprendre les mots de C. Nicolle :

« Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine.[...] Comment les reconnâtrions-nous, ces maladies nouvelles, comment soupçonnerions-nous leur existence avant qu'elles aient revêtu leur costume de symptômes ? Il faut aussi bien se résigner à l'ignorance des premiers cas évidents. Ils seront méconnus, confondus avec des maladies déjà existantes et ce n'est qu'après une longue période de tâtonnements qu'on dégagera le nouveau type pathologique du tableau des affections déjà classées. » (Nicolle, 1939)

Des infections différentes peuvent avoir des expressions similaires, ce qui conduit à des diagnostic erronés. Par exemple, il est probable que le nombre de cas humains de grippe « aviaire » dus à un virus H5N1 ait été largement sous-estimé, en raison de confusions avec des cas de pneumonie, fréquents en Asie (Chotpitayasunondh *et al.*, 2005). De plus, la multitude des formes que certaines infections peuvent prendre rend difficile la définition de critères précis pour son identification (Allamel-Raffin et Leplège, 2008) ; cela a notamment été le cas pour la lèpre et pour la syphilis (Covey, 2001; Lautenschlager, 2006). Enfin, certaines infections, même graves, peuvent être masquées, par exemple par une autre cause de mortalité ; cela est sans doute plus particulièrement vrai dans les pays en voie de développement, où les co-infections chez l'homme peuvent être fréquentes et les techniques de diagnostic parfois rudimentaires (Simonsen, 1999; Chotpitayasunondh *et al.*, 2005). Finalement, le diagnostic des premiers cas est la plupart du temps rétrospectif, comme il l'a été pour le SIDA, détecté au début des années 1980 mais vraisemblablement déjà

présent dans les années 1970, et peut-être beaucoup plus ancien (Jaffe *et al.*, 1983; May *et al.*, 2001).

Détection d'une recrudescence L'augmentation en incidence d'une infection déjà connue est généralement plus facile à détecter. Il arrive cependant que la maladie apparaisse sous une autre forme, compliquant là encore le diagnostic (Knell, 2004). En particulier, l'atténuation de certaines maladies rend difficile leur observation (Senior, 2009). D'autre part, des difficultés d'ordre culturel peuvent se poser : le diagnostic de maladies sexuellement transmissibles (qualifiées de « maladies honteuses »), qui révèle des informations sur l'intimité, voire l'infidélité, est parfois dénié par le patient (Raoult, 1999). De même, en Amérique Latine le diagnostic du choléra, dite « maladie du chien », peut être extrêmement mal vécu, et donc refusé par le patient (Nations et Monte, 1996).

La détection précoce des émergences ou résurgence n'est possible qu'à la condition d'un effort de surveillance et de diagnostic important (Mayer, 2000; Morens *et al.*, 2004). Aux Etats-Unis, l'enregistrement strict des décès, de leurs causes et des cas de maladies permet de repérer précocément toute variation anormale dans ces statistiques ; l'efficacité de ce système a permis l'identification rapide de la légionnellose, de sa source et de son mode de transmission, lors de son émergence à Philadelphie en 1976 (Raoult, 1999). Les systèmes de veille sanitaire, par exemple mis en place par l'Organisation Mondiale de la Santé, représentent un outil majeur dans la détection de variations anormales dans les incidences de maladies humaines et dans leur impact. Ils permettent en outre une cartographie des cas, qui aide à anticiper l'apparition de maladies sur un territoire donné.

3.2 Moyens d'action

Lorsqu'un risque est clairement identifié, il est nécessaire d'agir afin d'enrayer une éventuelle épidémie, de limiter l'impact de la maladie, voire d'éliminer cette dernière. Il est possible d'agir sur trois aspects de l'interaction hôte/parasite : la **transmission** de l'infection, la **vulnérabilité** des individus **à la maladie**, ou les **propriétés pathogènes** de l'agent infectieux. Le type d'action envisagé dépend alors des objectifs que l'on s'est fixés, des moyens dont on dispose et des connaissances que l'on a des systèmes, parfois très complexes, qui sont en jeu (Morse, 1995). Nous en présentons ici les principes, quelques

exemples plus concrets, mais aussi les limites.

3.2.1 Réduire les contacts

Le moyen le plus simple d'enrayer une épidémie est sans doute d'éviter la propagation de l'infection, en réduisant les contacts entre les individus sensibles et les germes infectieux (Andrews et Langmuir, 1963). Cette idée n'est pas nouvelle : bien avant l'acquisition des connaissances permettant leur compréhension, l'observation d'associations entre certains comportements ou événements et des cas de maladie avait déjà abouti à des mesures empêchant la transmission. Ainsi, on relate dans l'ancien testament l'exclusion des lépreux (Covey, 2001). Les premières quarantaines datent du 14^{ème} siècle, avec une période temporaire de maintien à l'écart des individus supposés pouvoir apporter la peste (Gensini *et al.*, 2004). L'évitement du contact avec certains agents infectieux serait vraisemblablement à l'origine de certains tabous alimentaires. Par exemple, la quasi-absence de cannibalisme dans les populations humaines pourrait s'expliquer par les risques d'infection liés à cette pratique ; le Kuru, maladie neurologique causée par un prion, n'est ainsi observé chez l'homme qu'en Nouvelle-Guinée, où il était transmis par la consommation des corps des défunts, en particulier leurs cerveau et viscères – pratique aujourd'hui abandonnée (Will, 2003).

L'efficacité d'une telle mesure repose néanmoins sur la connaissance, si ce n'est directement de ses causes, du mode de transmission ou au moins de comportements à risque pour l'infection contre laquelle on lutte. Lorsque celle-ci est nouvelle, ils ne sont pas toujours aisément identifiables, notamment lorsque l'origine de la maladie est plurifactorielle, ou qu'il existe un long délai entre l'infection et la détection de symptômes (SIDA, syphilis). Le besoin d'identifier des facteurs de risque afin de limiter les risques d'infection ou de maladie a motivé de nombreuses études (par exemple Loeb *et al.* 2005, pour le West Nile).

Lorsque ces connaissances sont disponibles, les possibilités d'action sont diverses. Il est parfois possible d'agir sur le réservoir dans le but de réduire les risques de transmission à la population cible (Murphy, 2008). Par exemple, la vaccination des chiens du Serengeti District, identifiés comme réservoir pour la maladie de Carré dans cette région, a été mise en place dans le but de limiter les risques d'épidémie chez les grands carnivores du Parc du Serengeti (Packer, 1996; Cleaveland *et al.*, 2000). L'isolement ou une réduction en

densité des populations animales réservoirs peuvent aussi être envisagés pour réduire les contacts avec la population cible : ainsi, dans les zones où la peste porcine est endémique, l'abattage de sangliers (*Sus scrofa*) est souvent préconisé pour préserver les élevages de porcs (Laddomada, 2000).

Lorsque l'infection est transmise par vecteurs, il est parfois efficace d'agir sur ceux-ci. Ainsi, l'utilisation massive d'insecticides a permis l'extinction de la malaria en Italie, déclarée en 1970 (Romi *et al.*, 2001). La disparition des poux de corps et de puces dans les pays développés, en partie grâce à une amélioration de l'hygiène, a considérablement réduit les risques épidémiques de typhus et de peste, malgré la persistance de certains foyers (Raoult, 1999). L'introduction d'individus stériles (pour réduire leur succès reproducteur) ou modifiés génétiquement (*e.g.* résistants à l'infection) peut également être envisagée pour lutter contre ces vecteurs arthropodes (Sparagano et De Luna, 2008).

Les transmissions indirectes peuvent être limitées grâce à des actions de décontamination de supports infectieux. Des changements de comportement peuvent permettre d'éviter aussi bien les contacts à risque que la contamination des supports, faisant baisser de façon importante le risque d'infection (Fewtrell *et al.*, 2005; Murphy, 2008).

Enfin, lorsque la transmission est directe il est possible de réduire la transmission au sein même de la population cible. Le moyen le plus efficace semble être la mise à l'écart, voire l'élimination lorsqu'il s'agit d'animaux, des individus infectieux. La contagiosité n'est pourtant pas toujours détectable : l'apparition des symptômes est parfois postérieure au début de la phase infectieuse (*e.g.* SIDA ou lèpre, May et Anderson 1988; Covey 2001), et certaines infections chroniques sont souvent tardivement détectées (*e.g.* hépatite B, Lok et McMahon 2007). Des mesures de quarantaine peuvent alors être appliquées à tous les individus suspectés d'être porteurs de l'infection ; ce type d'action, bien que parfois contestable sur le plan éthique, a notamment permis d'endiguer l'épidémie de SRAS (Gensini *et al.*, 2004). Une réduction de la densité de sensibles par une réduction de la promiscuité, déjà identifiée au 19^{ème} siècle comme un facteur de risque épidémique (Monjaras, 1895), peut limiter la transmission. De plus, on peut chercher à créer un effet de groupe (voir Chapitre 2 section 2.4.2) par des mesures préventives qui bloquent l'infection ou la transmission : la vaccination d'une large part de la population réduit les risques épidémiques de rougeole (Van den Hof *et al.*, 2002), a largement contribué à l'éradication de la variole en 1977 (Satcher, 1995) et est actuellement employée à celle

de la poliomyélite (De Quadros *et al.*, 1992). Cibler les individus plus particulièrement à risque ou jouant un rôle particulièrement important dans la transmission peut de plus faire gagner en efficacité (Blanchard, 2002; Garnett, 2005).

Réduire la transmission est vraisemblablement un moyen très efficace d'enrayer une épidémie ou même, si ces mesures peuvent être mises en place rapidement, d'éviter l'émergence d'une maladie à une large échelle. Pourtant, le bilan pourrait être plus mitigé en ce qui concerne les maladies qui sont déjà installées dans la population cible. Si on a pu assister à de beaux succès (*e.g.* éradication locale de la malaria et globale de la variole), d'autres agents infectieux se sont avérés plus retors. Certaines maladies continuent de sévir (*e.g.* diphtérie ou rougeole, Galazka *et al.* 1995; Orenstein 2000), et dans certains systèmes les mesures mises en place ont eu à long terme un effet imprévu : l'augmentation de l'hygiène expliquerait la recrudescence de la poliomyélite chez les adultes (Zinkernagel, 2001), et la vaccination, parce qu'elle ne confère pas une protection totale à vie, serait à l'origine de la recrudescence de la coqueluche (Aguas *et al.*, 2006). Lorsque l'éradication de l'infection ne peut être atteinte, la maladie peut réapparaître dès que l'effort pour éviter son contact se relâche. Ainsi, la diminution de la proportion d'individus vaccinés contre la diphtérie explique en grande partie sa résurgence en Russie et en Ukraine (Galazka *et al.*, 1995). Enfin, la modification de la circulation d'un agent infectieux peut avoir des conséquences importantes sur la résistance des hôtes (voir Chapitre 2 sections 2.3 et 2.5.2). Ce paramètre est à prendre en compte, en particulier concernant les infections animales (Altizer *et al.*, 2003), où la gestion est avant tout celle des populations, plus encore que celle des individus. Avant de décider d'agir sur la transmission, il est donc nécessaire d'en étudier les conséquences notamment à plus long terme, afin de s'assurer que les mesures envisagées ne seront pas contre-productives, ou au moins de se préparer à ses éventuels « effets secondaires » (Rothman *et al.*, 1998).

3.2.2 Réduire la vulnérabilité des hôtes

L'infection n'est souvent délétère que par la maladie qu'elle induit. Les moyens de lutte peuvent donc être dirigés vers la maladie elle-même, et visent alors à augmenter la résistance de l'hôte face à la maladie, ou à réduire l'action pathogène de l'agent infectieux. Le bénéfice alors escompté est la protection de l'individu, bien que certaines de ces me-

sures puissent aussi empêcher l'infection ou diminuer l'efficacité de la transmission, donc se répercuter à l'échelle de la population (voir par exemple Encadré 6).

Encadré 6 : La vaccination préventive

Le but de la vaccination est de préparer une réponse immunitaire adaptative contre un agent infectieux donné, par la stimulation des défenses de l'hôte lors d'un contact avec un agent porteur d'antigènes. Elle procure ainsi à cet individu une protection, qui en cas de rencontre avec l'agent lui permettra au moins de lutter contre les symptômes les plus graves, au plus d'éviter l'infection (John et Samuel, 2000; Martcheva *et al.*, 2008). L'efficacité de la vaccination, mais aussi la durée de la protection induite dépendent notamment du type de vaccin utilisé (par exemple, vaccinations par un agent atténué ou par une toxine inactivée).

La vaccination présente l'avantage d'anticiper la maladie, donc de ne pas dépendre de l'identification de symptômes, ni de demander un changement de comportement de la part de l'individu potentiellement contaminé. En revanche, elle est généralement opérée sur des individus sains, ce qui nécessite un fort degré de sûreté (Garnett, 2005). Certaines polémiques autour d'éventuels effets secondaires du vaccin ont ainsi suivi plusieurs campagnes de vaccination systématique (par exemple concernant le vaccin contre l'Hépatite B, défendu dans Duclos 2003). Il est cependant évident que c'est pour l'amélioration des vaccins mis en cause, mais surtout pour la précaution de leur emploi, en particulier lorsqu'ils sont soupçonnés d'augmenter un risque sanitaire pour un groupe d'individus, que leurs « détracteurs » militent. Le principe de la vaccination n'est bien sûr pas remis en question.

Même lorsqu'elle n'empêche pas une infection *a priori* mortelle, la vaccination peut procurer des bénéfices à l'échelle de l'individu. Ainsi, des études sur le HIV montrent une relation entre la vitesse d'évolution de l'infection vers le SIDA et la réplication virale pendant la phase aiguë en début d'infection. Dans ce cas, un vaccin qui ne protégerait pas contre l'infection mais qui renforcerait la réponse immune dans cette première phase pourrait ralentir la progression de la maladie (Lipsitch et Moxon, 1997). D'autre part, il est fréquent qu'une vaccination à une large échelle ait des répercussions pour l'ensemble de la population, même lorsqu'elle ne bloque pas l'infection. Prévenir les symptômes peut réduire les risques de transmission : c'est ainsi que Lipsitch et Moxon (1997) expliquent la forte diminution du nombre de maladies diphtériques, supérieure à celle attendue par la protection des seuls enfants vaccinés, malgré le fait que la vaccination n'empêche pas la colonisation de l'organisme par les toxines diphtériques. De plus, en limitant la taille des épidémies, la vaccination peut limiter l'apparition de variants de l'agent infectieux, et par conséquent l'émergence de souches échappant à la réponse des hôtes (Boni *et al.*, 2004).

Une meilleure résistance des hôtes peut être obtenue par divers moyens : une meilleure qualité de vie, et notamment des apports nutritionnels suffisants, peuvent aider à une défense plus efficace contre les infections (Monjaras, 1895; Rothman *et al.*, 1998). Certains « traitements » ont été utilisés par l'homme bien avant qu'on n'en connaisse les mécanismes moléculaires : la consommation de piments, très commune dans les pays chauds où les risques de prolifération bactérienne sont importants, s'est révélée jouer un rôle antiseptique, et limiterait les infections (Raoult, 1999). Des traitements à base de plantes sont utilisés depuis des siècles, tels que la quinquina (*Chinchona calisaya* et *Chinchona succirubra*) contre le paludisme, au Pérou (Andrade-Neto *et al.*, 2003). Les progrès de la médecine réalisés depuis les premiers tâtonnements de la vaccination dus à Edward Jenner à la fin du 18ème siècle, et l'identification d'agents pathogènes par Louis Pasteur et Robert Koch à la fin du 19ème siècle (Satcher, 1995), ont apporté de nombreuses solutions pour lutter contre la maladie : la chimiothérapie (en particulier les antibiotiques, puis les antiviraux) et bien sûr la vaccination (Martcheva *et al.*, 2008) (voir Encadré 6) .

Nous avons vu que différents agents infectieux pouvaient interagir pour conduire à l'expression plus ou moins sévère de l'un d'eux (voir Chapitre 1 section 1.3.2). Il est dans ces cas de figure envisageable d'agir sur l'expression d'une infection en ciblant un autre agent que celui qui la cause. Par exemple, Van de Perre *et al.* (2008) ont observé qu'une infection par le virus HSV2 (cause d'herpès génital) semble faciliter l'acquisition et la transmission du VIH-1 ; ils proposent ainsi de supprimer la réactivation du HSV2 pour réduire la réplication du VIH-1, et par conséquent sa transmission ainsi que la progression de la maladie induite (Van de Perre *et al.*, 2008). Ce point de vue est toutefois modéré par Cheng et Nixon (2009), qui remettent en question la nature de l'interaction entre les deux virus.

3.2.3 Faire évoluer l'agent infectieux vers une moindre virulence ?

Les récentes avancées, empiriques autant que conceptuelles, réalisées dans l'étude de l'évolution des agents pathogènes ont ouvert de nouvelles pistes de réflexion pour la lutte contre les maladies infectieuses. En particulier, la « théorie du trade-off » pose la question sous un angle totalement nouveau : puisque transmission et virulence sont étroitement liées, pourquoi ne pas sélectionner les souches les moins virulentes en agissant sur la

transmission ? C'est l'idée proposée par P. Ewald, bientôt rejoint par de nombreux épidémiologistes et évolutionnistes enthousiastes (Zimmer, 2003). Par exemple, si l'on empêche la transmission indirecte du choléra (par des mesures d'hygiène qui évitent la contamination par consommation d'eau infectée), la transmission du bacille ne repose plus que sur des contacts directs, possibles uniquement si l'infection n'est pas trop handicapante pour l'hôte. Une telle mesure, en augmentant le coût de la virulence pour l'agent pathogène, devrait conduire à la sélection des souches moins virulentes (Ewald et De Leo, 2002). Plusieurs travaux théoriques établissent une corrélation positive entre le nombre d'individus accessibles à un agent infectieux et le degré de virulence vers lequel il évolue ; une réduction du nombre d'individus sensibles, par exemple par vaccination, ou une modification de la structure de la population hôte, par exemple qui impose une transmission locale, pourraient alors réduire la virulence sélectionnée (Ewald, 1983; Van Baalen, 2002b). De plus, lorsque les hôtes peuvent être infectés par plusieurs souches en même temps, il existe une forte compétition intra-hôte qui tend à favoriser les souches à forte répllication, souvent les plus virulentes (Ebert, 1998). On peut alors espérer qu'une moindre transmission, en limitant les infections multiples, réduira l'avantage des souches très virulentes et conduira à des maladies moins graves (Gandon et Day, 2003).

Plusieurs infections, telles que la diphtérie et la coqueluche chez l'homme, semblent effectivement avoir évolué vers une moindre pathogénicité suite à la mise en place de campagnes de vaccination (Soubeyrand et Plotkin, 2002). Pourtant, ce type de gestion de maladies s'est heurté à plusieurs difficultés, qui posent la question de sa faisabilité pour un grand nombre de systèmes hôte/parasite. La prévision d'une évolution vers une moindre virulence repose en particulier sur la relation entre transmission et virulence, qui n'est pas toujours évidente (Ebert et Bull, 2003) (voir aussi Chapitre 2 section 2.3.2). Une grande rapidité de la réponse aux pressions de sélection exercées est de plus essentielle, mais pas toujours réaliste, pour l'efficacité de telles mesures (Ebert et Bull, 2003). D'autre part, on pourrait imaginer que l'agent infectieux évolue vers des stratégies alternatives, par exemple qu'il reste mortel mais après une longue période infectieuse sans symptômes, comme ce qui est observé pour l'infection par le HIV. Enfin, les systèmes en jeu sont souvent complexes, et peuvent conduire à des effets inverses de ceux espérés : par exemple, négliger la dépendance en densité en hôtes de certains processus (mortalité ou transmission) peut conduire à des prévisions erronées (Dieckmann, 2002) ; une protection

seulement partielle contre l'infection, au lieu de réduire la virulence sélectionnée, pourrait la faire augmenter par la sélection des souches à forte répliation, capables d'infecter les individus partiellement protégés, et très virulentes pour les non-protégés (Gandon, 2000). Il y a ainsi un danger à jouer avec des systèmes complexes : il est dans ce contexte absolument indispensable de bien connaître le système afin de déterminer quelles pressions de sélection vont devoir être exercées pour que le pathogène évolue dans la direction souhaitée.

Aujourd'hui, la communauté scientifique reste partagée (Elliot, 2003; Gandon et Day, 2003; Ebert et Bull, 2003). Il est évident que la mise en pratique des méthodes de lutte contre les maladies infectieuses proposées par Ewald ne pourra être envisageable que pour un nombre de systèmes hôte/parasite très restreint, et qu'elle demandera de grandes précautions. Les nombreux travaux de modélisation motivés par cette idée depuis son émission devraient aider à y voir plus clair (Haraguchi et Sasaki, 2000; Alizon et van Baalen, 2005) (voir aussi l'ouvrage collectif « *Adaptative dynamics of infectious diseases : in pursuit of virulence management* », édité par Dieckmann *et al.* 2002).

3.3 *Les difficultés rencontrées dans le contrôle des maladies*

Finalement, la prise de décision visant à la gestion des maladies, mais aussi la mise en place des mesures décidées peuvent s'avérer complexes. Les objectifs autant que les moyens envisageables dépendent des caractéristiques de la population hôte ciblée. Certains conflits d'intérêt ou dilemmes déontologiques peuvent s'immiscer, et rendre difficile le choix de la politique sanitaire à suivre ou le respect des décisions par les personnes chargées de les mettre en pratique. Enfin, les effets des mesures envisagées doivent être considérés sur un long terme, bien au-delà de leurs effets immédiats.

3.3.1 *Gérer les spécificités de l'espèce ciblée*

Les moyens mis en oeuvre dépendent nécessairement de l'espèce ou de la population hôte sur laquelle s'exerce la gestion. Ainsi, le prélèvement d'animaux dans le but de réduire la transmission (intra-population ou entre le réservoir ou le vecteur et la cible) n'est bien sûr envisageable que si la population concernée n'est pas elle-même en danger. D'autre part, le traitement et la vaccination de la faune sauvage peuvent être difficiles, notamment lorsque leur administration nécessite la capture des animaux. Le succès de capture peut

en effet être insuffisant pour assurer le niveau de protection souhaité à l'échelle de la population. De plus, la manipulation des animaux sauvages peut causer la perte d'une partie des individus, qui peut être coûteuse voire contre-productive (Burrows *et al.*, 1994). La mise au point de vaccins par voie orale, comme celui utilisé pour éradiquer la rage, représente dans ce contexte une avancée importante pour la gestion des infections de la faune sauvage (Rupprecht *et al.*, 2004).

La structure des populations doit en outre être prise en compte dans la mise au point des protocoles. L'élimination locale d'une maladie peut être empêchée par la réintroduction de l'agent infectieux par les populations voisines. L'identification de populations, voire de noyaux d'individus, jouant un rôle important dans cette persistance à une large échelle spatiale devrait permettre l'élaboration de plans plus efficaces pour le contrôle de la maladie (Blanchard, 2002; Fouchet *et al.*, en prep.).

La gestion des maladies humaines rencontre quant à elle des difficultés d'ordre culturel ou économique. L'identification d'un risque épidémique peut déclencher des réactions de peur, et l'éloignement des individus de la zone à risque alors qu'ils sont potentiellement déjà infectés peut accélérer la propagation de l'infection (Raoult, 1999; Naphy et Spicer, 2003 dans Sauvage, 2004). Les croyances, notamment selon lesquelles les maladies sont envoyées comme punition par une puissance divine, frappent au hasard ou sont une fatalité, peuvent également représenter un obstacle majeur dans la lutte contre les infections (Covey, 2001). Enfin, certaines mesures sont mal comprises du grand public : il est parfois difficile de convaincre des porteurs sains qu'ils sont susceptibles de transmettre une infection (Raoult, 1999), et des différences dans les mesures prises d'un pays à un autre, par exemple quant aux modalités des mises en quarantaine, peuvent laisser les intéressés perplexes (Gensini *et al.*, 2004). La communication peut alors jouer un rôle très important dans le suivi des recommandations sanitaires par la population (Andrews et Langmuir, 1963; Nations et Monte, 1996).

D'autres problèmes peuvent venir d'une absence de réaction de la part des décideurs eux-même. Certains régimes ou religions nient les risques épidémiques, notamment lorsqu'ils sont incompatibles avec les pratiques autorisées. Ainsi, la prévalence du VIH est fortement sous-estimée dans certains pays musulmans (Rajabali *et al.*, 2008). De plus, plusieurs religions (*e.g.* islam, religion catholique) réproouvent l'utilisation du préservatif,

rendant difficile la prévention des maladies sexuellement transmissibles (Rajabali *et al.*, 2008). Enfin, certains intérêts économiques (*e.g.* commerce agro-alimentaire, tourisme, industrie pharmaceutique) ont pu conduire à la rétention d'informations concernant des risques sanitaires, ou orienter la distribution mondiale des moyens de lutte, hors de portée des pays pauvres et inondant les pays développés, jusqu'à la surprescription des traitements antibiotiques (Satcher, 1995).

3.3.2 Choisir entre l'intérêt de l'individu et celui de la population

L'intérêt de l'individu n'est pas toujours le même que celui de la population (Van Baalen, 2002a; Galvani, 2003). La modélisation de la dynamique intra-hôte de *P. falciparum* par Alizon et van Baalen (2008) a par exemple permis de montrer que les stades parasitaires devant être ciblés par le traitement pour réduire la transmission et la gravité de l'infection n'étaient pas les mêmes. On fait ici face à un conflit entre les intérêts de l'individu (réduire la gravité de l'infection) et ceux de la population (réduire la transmission pour limiter le nombre de cas de maladie). Le même type de dilemme peut être rencontré si la lutte contre les maladies graves mais rares se fait au détriment de celle contre les maladies moins graves mais plus répandues (Van Baalen, 2002a; Galvani, 2003). Lorsqu'il s'agit de maladies animales, l'intérêt de la population prévaut le plus souvent. En revanche, l'intérêt individuel est souvent privilégié lorsqu'il s'agit de maladies humaines, pour des raisons éthiques ou en raison de comportements individualistes.

3.3.3 Maîtriser les outils

Le choix des mesures à mettre en oeuvre doit également prendre en compte la maîtrise des outils disponibles pour le système hôte(s)/microparasite(s) à gérer. Certaines techniques, notamment lorsqu'elles sont relativement nouvelles, nécessitent d'être utilisées avec de grandes précautions. Ainsi, les vaccins transmissibles peuvent se révéler dangereux : la propagation mal contrôlée d'un vaccin développé sur des moutons d'Afrique du Sud, et une moindre résistance des races européennes vis-à-vis de la souche atténuée, expliqueraient au moins en partie des épidémies sévères de fièvre catarrhale (ou « bluetongue ») chez le mouton en Europe (Batten *et al.*, 2008).

De plus, la vaccination, lorsqu'elle protège essentiellement contre la maladie et non contre l'infection ou la transmission, peut permettre la circulation silencieuse (*i.e.* sans

maladie observable) de l'infection parmi les individus vaccinés (Savill *et al.*, 2006). Cette circulation entretient un risque épidémique, que ce soit pour une autre population ou espèce vis-à-vis de laquelle celle-ci fait office de réservoir, ou pour cette population elle-même, la maladie pouvant réapparaître en cas d'arrêt de la vaccination ou d'évolution de l'agent vers une souche capable de contourner la protection vaccinale. La présence d'individus sentinelles, plus vulnérables à la maladie, peut alors permettre de détecter la présence de l'agent et d'anticiper l'épidémie (Savill *et al.*, 2006; Halliday *et al.*, 2007).

3.3.4 Prendre en compte le court et le long termes

La prise de décision en vue de la gestion des maladies doit parfois se faire dans l'urgence, en particulier lorsqu'elle vise à juguler une épidémie ou l'émergence d'une maladie (Allamel-Raffin et Leplège, 2008). Pourtant, nous avons vu qu'il était indispensable de réfléchir non seulement aux effets à court terme, mais aussi aux conséquences que peuvent avoir certaines politiques de gestion sur un plus long terme (Morens *et al.*, 2004). Une diminution de la transmission peut ainsi conduire à des cas de maladie plus graves en raison d'un contact infectieux à un âge plus tardif, où l'hôte sera plus fragile (John et Samuel, 2000; Zinkernagel, 2001; Fouchet *et al.*, 2007). L'utilisation de traitements pour limiter les effets pathogènes peut avoir des conséquences importantes en termes d'évolution de l'agent infectieux; limiter l'effet négatif de la virulence sur la valeur sélective de l'agent peut en effet éliminer la contre-sélection qui s'exerçait sur les souches virulentes, et conduire à des maladies plus graves (Read, 1994; Zimmer, 2003).

De façon générale, nous avons vu que la relation supposée entre transmission et virulence pouvait avoir des répercussions considérables lors de la mise en place de mesures modifiant la sensibilité des hôtes ou la structure des contacts à risque dans la population (Chapitre 2 section 2.5.2). La vaccination peut changer la composition de la population de souches d'un agent infectieux (comme cela a été observé pour la grippe, la pneumonie, la méningite et la coqueluche), par exemple par une protection inégale contre les différentes souches ou une modification de la fréquence des co- ou superinfections² (Martcheva *et al.*, 2008). La sélection de souches résistantes, que ce soit suite à une campagne de vaccina-

² La coinfection est l'état d'un individu infecté au même instant par deux agents infectieux ou souches distincts, entre lesquels il peut y avoir compétition. La superinfection est l'infection d'un hôte déjà infecté par un autre agent ou une autre souche, qui prend le dessus sur celui déjà en place.

tion ou à l'utilisation massive de traitements, a déjà été évoquée plus haut (Chapitre 2 section 2.5.2). Elle concerne également les maladies animales, l'utilisation d'antibiotiques pouvant être importante dans les élevages (Witte, 2000). Enfin, il faut garder à l'esprit que des actions visant un agent infectieux peuvent avoir des conséquences sur l'ensemble de la communauté des agents infectieux en circulation dans la population, et déstabiliser ainsi l'ensemble de la pathocénose (voir sections 1.3.2 et 2.6). On peut alors assister à l'émergence d'une maladie causée par un agent jusque là discret. L'utilisation d'antibiotiques à très large spectre a ainsi conduit à une très nette augmentation en fréquence des infections dues à *Xanthomonas maltophilia*, germe résistant à ces médicaments (Khardori *et al.*, 1990).

3.4 Les points essentiels

Nous retiendrons de cette partie que la lutte contre l'émergence ou la ré-émergence de maladies infectieuses nécessite souvent une intervention rapide ; l'amélioration constante des techniques de diagnostic et un effort de veille continu des infections, qu'elles s'expriment par des symptômes ou non, jouent un rôle essentiel dans la détection précoce voire l'anticipation de ces événements (Wolfe *et al.*, 2007), ainsi que dans l'évaluation de l'efficacité des mesures déjà mises en place. De plus, le développement des transports – et donc des transmissions infectieuses – à l'échelle de la planète a rendu impossible toute gestion durable des maladies, humaines ou animales, à une plus petite échelle. Les stratégies de surveillance et de lutte contre les maladies infectieuses doivent être planifiées à l'échelle mondiale, et passent désormais par une coopération internationale³ (Andrews et Langmuir, 1963; Rothman *et al.*, 1998). Enfin, la communication auprès du grand public peut être déterminante, pour faire accepter et appliquer les mesures décidées par les autorités (Andrews et Langmuir, 1963; Nations et Monte, 1996; Murphy, 2008).

La recherche, qu'elle soit appliquée ou fondamentale, joue nécessairement un rôle crucial dans ce combat (Satcher, 1995). Elle aide par exemple à comprendre les origines des maladies majeures connues, afin de concevoir et développer de nouvelles stratégies

³ Colizza *et al.* (2007) ont notamment mis en évidence par la modélisation qu'une stratégie de distribution globale des traitements réduisait le risque de pandémie de grippe par rapport à une stratégie de type chacun-pour-soi, en bénéficiant bien sûr aux pays les plus pauvres, mais aussi aux pays les mieux préparés.

de lutte, mais aussi afin de saisir les mécanismes généraux en oeuvre dans d'autres systèmes hôte/parasite. Les études permettant l'identification de populations ou individus particulièrement à risque, ou jouant un rôle central dans la transmission, peuvent faire gagner en efficacité en dirigeant les efforts plus particulièrement vers eux. Enfin, la modélisation dynamique représente un outil majeur dans l'étude de ces systèmes complexes. En particulier, elle permet de prévoir le comportement des systèmes hôte/parasite, et par conséquent de comparer l'efficacité de différentes stratégies de lutte ainsi que leurs conséquences à long terme. Son utilisation présente donc un intérêt considérable pour la prise de décision et la mise au point de protocoles.

Troisième partie

LA MODÉLISATION DYNAMIQUE EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit s'inscrit bien sûr dans le domaine de la biologie. Nous nous sommes efforcée, tout au long de cette étude, de répondre à des questions biologiques, motivées par un besoin de comprendre les mécanismes impliqués dans l'émergence et l'impact des maladies infectieuses, que ce soit dans un but appliqué, pour la gestion de la faune sauvage, ou dans une perspective plus conceptuelle, afin de dégager de nouvelles pistes de réflexion pour aborder cette problématique. La conception et l'étude de modèles mathématiques représentent toutefois une large part du travail réalisé. Il nous semble par conséquent indispensable de consacrer une partie de cette introduction bibliographique à la modélisation, afin de présenter son importance dans cette discipline d'une part, et les difficultés auxquelles peut se heurter le modélisateur d'autre part.

Ce chapitre a pour but d'exposer la démarche du modélisateur en épidémiologie. Nous y rapportons quelques questions parmi les plus fréquemment posées dans ce type d'étude, et les grandes classes de modèles susceptibles d'y apporter une réponse. La présentation du type de modèle le plus classique (modèle déterministe en compartiments et en temps continu) nous permettra de voir un exemple de mise en équations d'un modèle simple, et d'aborder quelques résultats qu'il a permis de mettre en évidence, considérés aujourd'hui encore comme des avancées majeures dans ce domaine d'étude. Les limites de ce type de modèle nous amènera toutefois à en considérer les extensions ou alternatives possibles. Nous concluons sur les difficultés pouvant être rencontrées dans le travail de modélisation, et en particulier sur la nécessité d'un compromis entre simplicité et réalisme, quelle que soit la question posée.

4. LA MODÉLISATION : POURQUOI ET COMMENT ?

4.1 Démarche générale de modélisation en épidémiologie

4.1.1 Principe de la modélisation

Un modèle est une **représentation simplifiée de la réalité**, le plus souvent conçue pour faciliter son étude. Cette simplification **repose sur des hypothèses**, et en particulier celle selon laquelle la complexité qui n'est pas prise en compte ne modifierait pas de façon importante la réponse que l'on souhaite étudier. La conception d'un modèle réaliste nécessite donc de connaître les caractéristiques du système qui seront importantes pour le mécanisme étudié (Turner *et al.*, 2003).

Même sous cette forme simplifiée, il n'est pas toujours possible de conduire un raisonnement verbal pour comprendre le système étudié et répondre aux questions posées. L'outil mathématique représente alors un appui solide pour la pensée, quand celle-ci ne peut pas manier aisément la complexité des mécanismes en oeuvre. La **formalisation mathématique** des éléments du système et de leurs relations permet d'exprimer son comportement sous la forme d'un objet mathématique (par exemple des équations différentielles ou une suite récurrente), pour l'étude duquel des outils performants (analytiques ou de simulation) sont généralement disponibles.

4.1.2 Pourquoi avoir recours à la modélisation mathématique en épidémiologie ?

Nous avons vu que les interactions hôte/parasite pouvaient être appréhendées à différentes échelles, allant de la cellule à la métapopulation hôte, voire au-delà (espèces, ou même communautés d'hôtes et d'agents infectieux). L'échelle qui nous intéresse lors de l'étude d'une infection (par exemple, souvent celle de la population dans le cadre de la gestion de la faune sauvage) n'est cependant pas toujours celle où les informations nécessaires sont disponibles (Matthews et Haydon, 2007). De plus, l'extrapolation de ces informations de l'échelle où elles sont connues à celle où elles sont utiles n'est pas tou-

jours évidente. Ainsi, si les phénomènes observés à l'échelle de la population sont bien sûr le résultat d'interactions individu hôte/parasite, nous avons affaire à des processus non linéaires : les événements qui se produisent sur l'ensemble de la population ne sont pas la simple somme de ceux qui se produiraient sur chacun des individus hôtes pris isolément (Bahi-Jaber, 2003). Par exemple, l'efficacité de la transmission peut dépendre de la densité en hôtes infectieux au contact des individus sensibles. Les individus interagissent spatialement et/ou socialement, parfois de façon complexe, et cette structure de la population conditionne à la fois la transmission de l'agent infectieux et la détectabilité des cas de maladie. Les caractéristiques de l'interaction au niveau individuel ne suffisent alors pas à déterminer directement le patron épidémique qui sera finalement visible.

La modélisation mathématique permet de faire le lien entre ces différentes échelles de l'interaction hôte/parasite (Matthews et Haydon, 2007). Lorsque des suivis de populations fournissent des informations quant à la circulation d'un agent infectieux, la modélisation permet de tester si les hypothèses formulées sur les interactions individuelles peuvent effectivement conduire aux patrons observés (Taylor, 1992; May, 2004). Réciproquement, une bonne connaissance de l'interaction à l'échelle des individus et de la structure des contacts à risque rend possible l'étude des patrons de circulation de l'infection, et par exemple de prévoir le risque épidémique.

Dans toute cette partie, nous nous intéresserons essentiellement aux **modèles épidémiologiques dynamiques**, qui prennent en compte les interactions entre hôtes pour recréer le processus de transmission de l'infection.

4.1.3 Les questions que l'on se pose

La finalité des études épidémiologiques est le plus souvent appliquée, qu'il s'agisse de limiter l'impact d'une infection dans le but de protéger l'être humain (*e.g.* par le contrôle de la rage chez les renards roux *Vulpes vulpes*, Smith et Wilkinson 2003), certains intérêts économiques (*e.g.* estimer le risque d'infection du bétail par l'encéphalite spongiforme bovine, Ferguson et Donnelly 2003) ou une espèce menacée (*e.g.* empêcher l'extinction du loup d'Abyssinie *Canis simensis*, Haydon *et al.* 2002b), ou qu'il s'agisse au contraire d'utiliser le pouvoir pathogène d'agents infectieux pour contrôler des espèces invasives (*e.g.* introduction du feline panleukopenia virus pour gérer le chat sur les îles Marion, Berthier *et al.* 2000). Une bonne gestion des infections passe nécessairement par une

bonne connaissance de l'interaction hôte/parasite, pour comprendre mais aussi prévoir le comportement du système en jeu. La modélisation mathématique intervient à différentes étapes du processus d'acquisition de cette connaissance, pour répondre à différents types de questions (May, 2004).

Quels sont les mécanismes et acteurs majeurs en oeuvre dans le système ? Avant toute intervention, il est indispensable de comprendre les interactions au sein du système sur lequel on souhaite agir. La modélisation permet d'identifier les caractéristiques importantes de l'interaction : la formalisation mathématique de conjectures permet l'exploration de leurs conséquences, mises à l'épreuve par une confrontation aux patrons effectivement observés (Turner *et al.*, 2003; May, 2004). Les mécanismes en jeu peuvent de plus être très généraux, et motiver des études plus conceptuelles, par exemple afin de comprendre les implications qu'ont différentes caractéristiques de l'interaction hôte/pathogène pour les trajectoire épidémiques, ou tester le rôle de différentes classes d'individus (Haderler et Castillo-Chavez, 1995; Blanchard, 2002).

Quelles valeurs sont vraisemblables pour les paramètres ? Lorsque les mécanismes en jeu sont identifiés, et que le modèle conçu doit servir à un travail de prévision, il est dans un premier temps nécessaire de choisir les valeurs des paramètres les plus réalistes, afin d'obtenir des prévisions les plus proches possibles de la réalité. La détermination de ces valeurs passe le plus souvent par une analyse statistique des données recueillies sur le terrain ou par expérimentation, mais peut également faire appel à la modélisation dynamique (alliée à la statistique dans Fouchet *et al.* soumis). L'acquisition de ces données peut en outre avoir été motivée par, ou élaborée à l'aide de la modélisation (May, 2004).

Vers quel état va le système ? Un modèle prenant en compte l'ensemble des caractéristiques importantes de l'interaction hôte/parasite et dont on connaît une valeur réaliste des paramètres, peut reproduire de façon satisfaisante le monde réel (Turner *et al.*, 2003). Il est alors possible d'étudier le risque épidémique, et de prévoir son comportement à court terme mais aussi à plus long terme. En particulier, ce type d'étude permet de juger de la nécessité d'une intervention (en cas de risque épidémique élevé, ou d'effets désastreux sur la démographie de l'hôte), ou de prévoir l'évolution de l'agent infectieux, par exemple vers une plus grande virulence (Boots et Sasaki, 1999; Antia *et al.*, 2003).

Quelle efficacité peut-on attendre des stratégies envisagées ? En corollaire du point précédent, la modélisation permet d'étudier les conséquences d'une modification apportée au système (vaccination, réduction de la fréquence d'exposition ou introduction d'un autre agent infectieux, Gandon *et al.* 2001; Ewald et De Leo 2002; Huang et Rohani 2005; Ganusov et Antia 2006). La comparaison de l'impact de différentes stratégies d'intervention, à différentes phases de l'épidémie, présente ainsi un grand intérêt pour la prise de décision dans la gestion des maladies (Blanchard, 2002).

La démarche de modélisation, de la conception du modèle à son exploitation pour répondre à une question posée, est résumée à la Figure 4.1.

4.1.4 Les outils dont on dispose : les grandes classes de modèles

Une grande variété de modèles ont déjà été développés dans le cadre d'études en épidémiologie. Parmi ces modèles, on peut notamment distinguer deux classes : les **modèles en compartiments**, et les **modèles centrés sur l'individu**. Les premiers font l'approximation d'un système divisé en un nombre fini de compartiments, au sein desquels le sous-système est complètement homogène, et entre lesquels se produisent des échanges selon des lois clairement définies (Bartlett, 1956; Diekmann et Heesterbeek, 2000). Dans la majorité des études épidémiologiques, le « système » correspond à une population hôte, chaque « sous-système » à l'ensemble des individus hôtes dans un état donné (état défini notamment vis-à-vis de l'infection), et les échanges à des changements d'états. Dans chaque compartiment, les individus sont considérés comme strictement équivalents (*i.e.* sont « interchangeables »). On s'intéresse alors à l'évolution dans le temps de grandeurs caractérisant ces classes, généralement leur effectif ou leur densité. Les seconds modèles considèrent au contraire les entités modélisées (généralement les hôtes) individuellement : elles ne sont plus « interchangeables » (DeAngelis et Mooij, 2005). De la même façon que précédemment, l'état des individus change selon des lois bien définies. Cette seconde classe de modèles présente une plus grande souplesse que la précédente, dans la mesure où le nombre d'états possibles n'est pas nécessairement fini. Elle repose en outre sur la caractérisation de l'« individu », unité indivisible du modèle, mais qui peut représenter par exemple un ensemble d'hôtes (Keeling et Gilligan, 2000a).

Les modèles développés peuvent être **déterministes** ou **stochastiques** (Nasell, 1995).

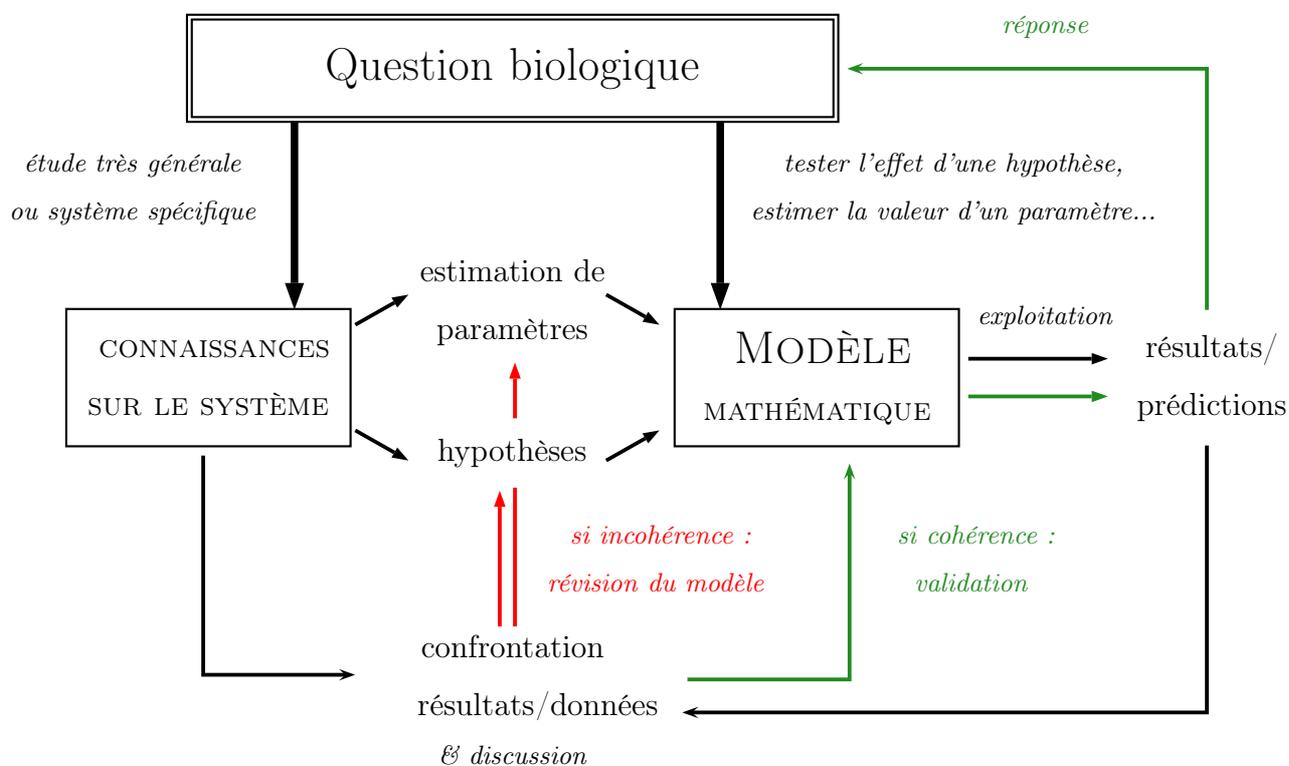


Fig. 4.1: Démarche de modélisation. La question biologique détermine le système étudié (modèle biologique pour une question générale, ou système particulier, par exemple population hôte à gérer) et le modèle développé, qui doit permettre de répondre à la question posée. Les données biologiques accessibles sur le système permettent de proposer des hypothèses dont la formulation mathématique participe à la conception du modèle, et d'estimer, au moins grossièrement, les valeurs de ses paramètres. L'exploitation du modèle donne alors des prédictions sur l'état du système, qui doivent être confrontées à la réalité. Si les résultats sont incohérents, le modèle ne reproduit pas la réalité, soit parce que les hypothèses ne sont pas correctes (par exemple parce qu'un aspect important de l'interaction hôte/parasite a été négligé), soit en raison d'une mauvaise estimation des paramètres. S'ils sont cohérents, cela permet de considérer que le modèle est une bonne approximation de la réalité, et ses résultats peuvent être exploités, pour prédire l'évolution du système ou tester l'efficacité de différentes stratégies de gestion de la maladie, par exemple. Il est toutefois bon de garder à l'esprit que le modèle n'est qu'une reproduction très simplifiée de la réalité, et que ses résultats ne sont en général valables que sous des hypothèses, parfois très fortes (voir par exemple section 4.2.4). Il est donc indispensable d'utiliser avec précaution ces résultats.

Les résultats en sortie d'un modèle déterministe sont complètement déterminés par les conditions initiales et les valeurs des paramètres du modèle. Au contraire, le comportement d'un modèle stochastique dépend de la réalisation d'événements, suivant des lois de probabilités ; pour des conditions initiales et des valeurs de paramètres identiques, on peut alors obtenir des trajectoires différentes. **L'approche stochastique, sur laquelle nous reviendrons plus loin (section 4.3.2), est celle que nous avons suivie lors des études présentées dans ce manuscrit (parties IV et V).**

Enfin, l'étude de l'évolution du système peut se faire **en temps discret** ou **en temps continu** (Mollison, 1995; Daryl *et al.*, 2001; Allen *et al.*, 2002). Dans le premier cas, on considère que les changements d'états ne peuvent se faire qu'à des dates fixes, le plus souvent à un intervalle de temps constant, et entre lesquelles il ne se passe rien ; parmi les modèles déterministes en temps discret, on trouve par exemple les matrices de Leslie. Ce type d'approche, souvent pertinent pour la modélisation de processus très brefs et périodiques (*e.g.* épidémies saisonnières), n'est pas toujours adapté pour saisir la dynamique de systèmes où la durée entre deux événements successifs est très variable sur la période de temps étudiée. Le modélisateur peut alors privilégier la modélisation en temps continu, qui permet aux changements d'état de se produire à n'importe quel instant, voire en continu (*e.g.* modèle sous la forme d'équations différentielles). **Les modèles dont nous traitons dans la suite, dans ce chapitre mais aussi dans les suivants, sont des modèles en temps continu.**

Le choix des caractéristiques du modèle dépend d'une part des spécificités du système à modéliser (par exemple, une petite ou une grande population d'hôtes), d'autre part de la question biologique posée (*e.g.* étude d'un comportement moyen ou de la variabilité des trajectoires pouvant être obtenues). Ces caractéristiques déterminent l'ensemble des outils adaptés à l'étude du modèle (*e.g.* équations différentielles traitées analytiquement, ou études par simulations numériques). Nous allons en voir un exemple immédiatement, à travers les modèles en compartiments déterministes en temps continu.

4.2 Les modèles en compartiments déterministes en temps continu

Ce type de modèle a été proposé pour la première fois en 1766 par Bernoulli pour estimer l'impact de la variole sur l'espérance de vie (Dietz et Heesterbeek, 2002). Réapparu au début du 20ème siècle grâce à Kermack et McKendrick (Diekmann *et al.*, 1995), son

utilisation en épidémiologie s'est largement généralisée depuis les années 1950, notamment grâce aux travaux de Bartlett (Bartlett, 1956, 1960) puis d'Anderson et May (Anderson et May, 1979; May et Anderson, 1988). Nous allons présenter ici ces modèles sous leur forme la plus simple, qui permet d'aborder facilement certains concepts devenus fondamentaux dans les études épidémiologiques. Le système modélisé dans la suite (voir Figure 4.2) sera une population d'hôtes dans laquelle circule une infection à transmission directe.

4.2.1 La construction du modèle

Un modèle en compartiments Comme nous l'avons vu plus haut, les modèles en compartiments sont basés sur une répartition des individus en différentes classes, selon leurs propriétés vis-à-vis des processus à modéliser. En épidémiologie des maladies infectieuses, où l'on doit nécessairement modéliser la transmission de l'agent infectieux, on distinguera au moins deux classes d'individus : les **sensibles**, à qui l'agent peut être transmis, et les **infectieux**, qui le transmettent. Les deux compartiments correspondants sont respectivement désignés par les lettres S et I . Ce modèle de base peut être complexifié afin de prendre en compte d'autres catégories d'individus hôtes, selon les caractéristiques de l'interaction hôte/parasite étudiée. On représente à la Figure 4.2 le diagramme d'un modèle à 3 compartiments, où en plus des sensibles et des infectieux on trouve des individus rétablis, provisoirement protégés contre l'infection (R). D'autres déclinaisons sont envisageables, pour modéliser d'autres états vis-à-vis de l'infection (*e.g.* infection sans transmission – généralement appelée E pour désigner les individus « exposés », protection partielle, maladie plus ou moins sévère, infection par une souche différente), éventuellement liés à des facteurs sociaux, génétiques ou démographiques (*e.g.* groupe plus exposé, génotype plus résistant, âge), ou d'autres acteurs de l'infection (*e.g.* compartiments correspondant à d'autres populations, à un vecteur ou encore à un support souillé).

La dynamique de l'infection est appréhendée dans ce type de modèle grâce à l'étude des grandeurs caractérisant certains de ces compartiments. Ces variables, fonctions du temps, sont généralement l'effectif ou la densité d'hôtes dans les classes considérées.

Les échanges entre compartiments Les entrées et sorties de chaque compartiment correspondent à des changements d'états que peuvent subir les individus de la population. Sur la Figure 4.2, les événements qui induisent ces changements d'états sont spécifiés. Dans ce

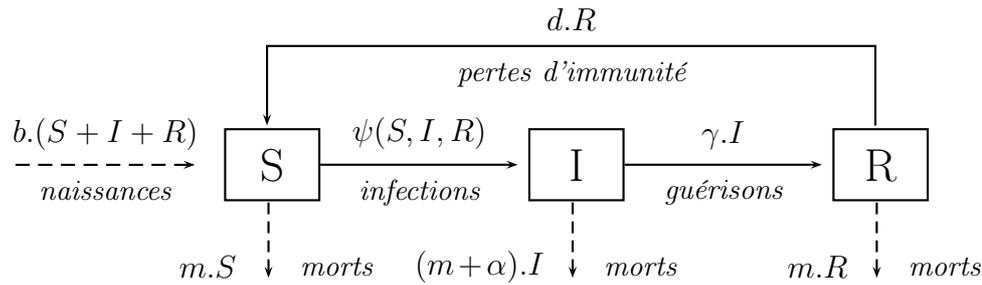


Fig. 4.2: Diagramme d'un modèle en compartiments de type *SIRS*. Les cases représentent les différentes classes entre lesquelles sont répartis les membres de la population hôte. Les flèches indiquent les passages d'une classe à une autres, correspondant aux changements d'états des individus. Les événements biologiques que traduisent ces changements d'états et l'expression mathématique de ces flux sont spécifiés; ici, on tient compte de la démographie des hôtes (flèches discontinues). b : taux de natalité, m : taux de mortalité naturelle, ψ : fonction d'incidence, α : taux de mortalité induite par l'infection, γ : taux de guérison et d : taux de perte de la protection acquise.

système, les naissances apportent des individus sensibles (il n'y a pas de protection transmise verticalement ou de vaccination à la naissance); les individus sensibles (S) peuvent mourir de mort « naturelle » (*i.e.* non liée à l'infection), ou s'infecter et devenir immédiatement infectieux (I); les individus infectieux peuvent mourir, de mort naturelle ou liée à l'infection, ou guérir; les individus ainsi rétablis (R) sont protégés contre l'infection, mais peuvent redevenir sensibles ou mourir.

Ces échanges sont formalisés sous forme de flux, exprimant la quantité d'individus concernés par unité de temps. Ces expressions mathématiques font intervenir des taux, proportion des individus concernés par unité de temps. Toujours concernant le système représenté à la Figure 4.2, l'expression du flux des naissances indique que les individus des 3 classes sont considérés comme reproducteurs. L'expression du flux d'infection, appelée **incidence**, est fonction de la composition de la population. Nous y reviendrons en détails à la section 4.2.2.

Le modèle déterministe en temps continu Le modèle en compartiments déterministe en temps continu se présente sous la forme d'équations différentielles, dont les fonctions inconnues sont les grandeurs (effectifs ou densités en hôtes) qui caractérisent chacun des compartiments. On considère en effet que la variation de ces grandeurs dans un petit intervalle de temps δt est égale au flux entrant moins le flux sortant pour chacun des



Fig. 4.3: Diagramme d'un modèle à un compartiment.

compartiments. Si l'on considère le système simple représenté à la Figure 4.3, on a alors :

$$C(t + \delta t) = C(t) + f_1(C) \cdot \delta t - f_2(C) \cdot \delta t$$

$$\text{d'où : } \frac{C(t + \delta t) - C(t)}{\delta t} = f_1(C) - f_2(C)$$

$$\text{or : } \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{C(t + \delta t) - C(t)}{\delta t} = \frac{dC}{dt}$$

$$\text{d'où : } \frac{dC}{dt} = f_1(C) - f_2(C)$$

De la même façon, si l'on revient au système présenté à la Figure 4.2 on obtient le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = b \cdot (S + I + R) - m \cdot S - \psi(S, I, R) + d \cdot R \\ \frac{dI}{dt} = \psi(S, I, R) - m \cdot I - \alpha \cdot I - \gamma \cdot I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma \cdot I - m \cdot R - d \cdot R \end{cases} \quad (4.1)$$

Sous cette forme, le modèle peut alors être étudié à l'aide des outils mathématiques développés pour l'analyse des systèmes dynamiques. Il est en particulier possible d'en étudier **les équilibres** (cas où les fonctions du temps S , I et R sont constantes, c'est-à-dire où l'état du système caractérisé par la situation dans ces trois classes ne varie plus, les flux entrant dans chaque compartiment étant exactement compensés par les flux sortant) et **la stabilité** de ceux-ci (fait de rester dans le voisinage de ces points lorsqu'on est à leur proximité). Ces informations renseignent sur le probable état du système à long terme.

4.2.2 La fonction d'incidence

Le processus de transmission est une des composantes majeures des modèles épidémiologiques (Fenton *et al.*, 2002). Il joue en effet un rôle crucial dans la dynamique de l'infection à l'échelle de la population, déterminant en particulier les risques épidémiques (voir section 4.2.3 consacrée au R_0), les conditions de persistance de l'agent infectieux ou encore les risques d'extinction des populations hôtes (Fenton *et al.*, 2002; Turner *et al.*,

2003), et par conséquent l'efficacité de diverses mesures de gestion des maladies (McCallum *et al.*, 2004). Lors de la formalisation du problème, il est donc indispensable de porter un grand soin au choix de la fonction mathématique qui exprime cette transmission (de Jong *et al.*, 1995; Begon *et al.*, 1998).

La transmission d'un agent infectieux se produit lorsque trois conditions sont remplies : il faut qu'il y ait un contact à risque entre l'agent et un hôte, que l'hôte en contact soit sensible à l'infection, et enfin que l'infection en cas d'un tel contact soit réussie (*i.e.* qu'il y ait contamination et succès d'invasion de l'organisme de ce nouvel hôte par l'agent infectieux) (McCallum *et al.*, 2004). Sa formulation mathématique doit donc prendre en compte trois paramètres : (*i*) la fréquence des contacts à risque avec l'agent infectieux c , conditionnée par le mode de transmission de l'agent, la structure des contacts de la population et la présence de sources infectieuses, (*ii*) la fréquence des individus sensibles, généralement exprimée sous la forme $\frac{S}{N}$ où N représente la population totale, et (*iii*) le succès d'invasion, que l'on désignera par le produit $p.q$.

Lorsque l'infection se fait par **transmission directe**, les contacts avec l'agent infectieux dépendent directement de la présence d'individus infectieux I . Si l'on suppose en outre que les occasions de ces contacts **augmentent linéairement avec la population hôte**, la fréquence des contacts à risque pour l'ensemble des individus de la population peut s'exprimer sous la forme $c_0.I.N$, et la fonction d'incidence devient alors $\beta.S.I$, où $\beta = c_0.p.q$ est appelé taux (ou constante) de transmission (de Jong *et al.*, 1995). La pertinence de cette expression, pendant longtemps très largement utilisée, a été récemment – et sans doute de façon excessive – remise en cause (de Jong *et al.*, 1995; Begon *et al.*, 1998), au profit d'une incidence de la forme $\beta.\frac{S.I}{N}$ (voir Encadré 7).

La modélisation d'une **transmission indirecte ou par vecteur**, qui dépend de l'infection d'un support ou d'individus extérieurs à la population hôte, peut nécessiter des compartiments additionnels. Ceux-ci quantifient cette force d'infection extérieure qui intervient dans la fonction d'incidence (Keeling et Gilligan, 2000a). Ce compartiment « hors population hôte » est alors alimenté par un flux dépendant de la quantité d'infectieux (qui contaminent le support ou se font piquer par le vecteur arthropode par exemple). Les mêmes questions que lors d'une transmission directe se posent ici quant à la forme de l'incidence, liée aux propriétés de la population hôte et au mode de transmission. De plus, il sera nécessaire de soigner l'expression de la variation dans les supports ou vecteurs

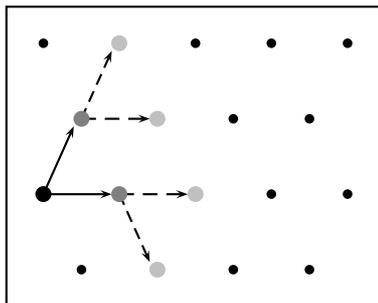


Fig. 4.4: Exemple de transmission dans une population initialement sensible (petits points noirs), suite à l'introduction d'un individu infectieux (gros point noir). Les individus infectés par ce dernier sont représentés en gris foncé, et ceux qu'ils infectent à leur tour en gris clair. Ici, $R_0=2$.

infectés. **Nous nous limiterons dans la suite à l'étude d'infections à transmission directe.**

4.2.3 Le R_0 et quelques résultats classiques qui lui sont liés

Le nombre reproductif de base R_0

On appelle **nombre reproductif de base** (« basic reproductive number », désigné par la lettre R_0) le nombre moyen d'individus que va rendre infectieux à leur tour un individu infectieux introduit dans une population complètement sensible (May et Anderson, 1988). Cette grandeur prend en compte uniquement les infections directement produites par l'infectieux introduit, et non celles que ces dernières provoquent à leur tour (voir Figure 4.4).

Dans un modèle de type SIR , cette grandeur est calculée comme le nombre moyen d'infections par unité de temps (flux entrant dans le compartiment I) multiplié par la durée moyenne de la phase infectieuse (inverse du flux sortant de I), pour $S = N$ (si la population est entièrement sensible) et $I = 1$. En reprenant le système d'équations différentielles correspondant à notre exemple (Equations 4.1), on trouve alors :

$$R_0 = \frac{\psi(S, I, R)}{(m + \alpha + \gamma).I} = \frac{\psi(N, 1, 0)}{m + \alpha + \gamma}$$

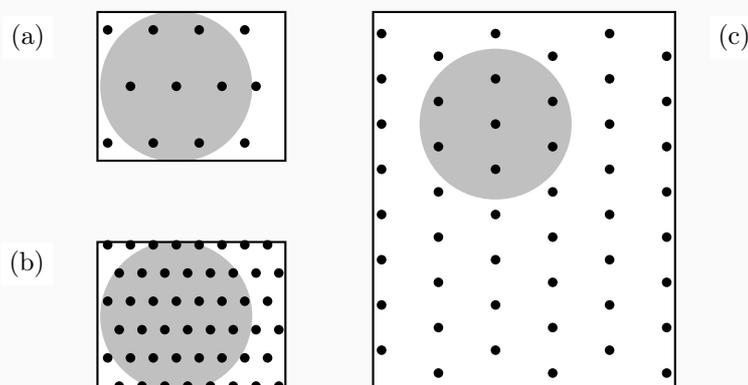
Encadré 7 : Comment modéliser l'incidence ? Loi d'action de masse vs mélange proportionné.

La **loi d'action de masse**, selon laquelle la fonction d'incidence est de la forme $\beta.S.I$, doit son nom à la formule qui l'a inspirée. Celle-ci, utilisée en chimie, exprime la fréquence de collision entre des particules comme une fonction linéaire de leurs densités (de Jong *et al.*, 1995). Par analogie, on considère que le nombre de contacts infectieux sur l'ensemble de la population et par unité de temps dépend linéairement de la densité en hôtes (N) et en infectieux (I) (d'où $\psi = \beta.N.I.\frac{S}{N}$). Ou plus simplement, que le nombre de rencontres entre sensibles et infectieux par unité de temps dépend linéairement de leurs densités respectives. Cette expression de l'incidence, très communément utilisée jusqu'au début des années 1990, n'a plus aujourd'hui les faveurs des modélisateurs en épidémiologie, qui y renoncent parfois à tort. Plusieurs publications parues sur le sujet exposent les diverses raisons de cette disgrâce (de Jong *et al.*, 1995; Begon *et al.*, 1998).

Ambiguïté dans ce que représentent les termes S et I . Nous avons déjà évoqué le fait que les compartiments du modèle pouvaient être caractérisés par leur **effectif** ou par la **densité des hôtes** dans l'état considéré, selon les études. Lorsque l'on considère que l'aire occupée par la population est constante et que les individus sont uniformément répartis, ces deux caractérisations sont équivalentes à un facteur près. S et I peuvent alors représenter au choix les densités ou les effectifs des individus dans les classes sensibles et infectieuses (la valeur de β étant ajustée en fonction de ce choix), sans que cela ne modifie le comportement du système (McCallum *et al.*, 2004; Turner *et al.*, 2003).

Pourtant, il arrive que l'hypothèse de l'aire occupée constante, sous-jacente mais souvent oubliée, ne soit plus réaliste pour le système étudié. Les deux écritures ne sont alors plus équivalentes. Dans ce cas, si l'hypothèse d'une fréquence de contacts qui augmente linéairement avec la densité, basée sur le caractère local de la transmission directe, peut rester valide, l'expression de l'incidence sous la forme $\beta.S.I$ peut ne plus être pertinente pour S et I désignant des effectifs (de Jong *et al.*, 1995). C'est ce qu'on représente à la figure ci-dessous : les contacts à risques, locaux (disques gris), dépendent de la densité de la population. Lorsque la taille de la population augmente sur une surface occupée constante, les contacts à risque deviennent plus fréquents (cadre (b) par rapport au cadre (a)). En revanche, si l'aire occupée augmente avec la taille de la population, la densité n'augmente pas nécessairement, et la fréquence des contacts peut être inchangée (cadre (c) par rapport au cadre (a)). Dans ces exemples, la loi d'action de masse est toujours pertinente pour S et I exprimant des densités, mais n'est plus valable dans le cas (c) relativement à (a) si S et I expriment des effectifs.

Encadré 7 (suite)



Exemples de relation entre la taille de la population hôte et la fréquence des contacts à risque. (a) : cas de référence ; (b) : cas d'une population quatre fois plus grande, sur la même aire de répartition (densité quadruplée) ; (c) : cas d'une population quatre fois plus grande, sur une aire de répartition quatre fois plus grande (densité inchangée). La zone d'interaction « à risque » autour d'un individu donné est représentée par un disque grisé.

Relation entre fréquence des contacts à risque et densité de population hôte. L'hypothèse d'une relation linéaire entre la densité des contacts à risque et celle de la population hôte n'est pas toujours réaliste. En effet, on peut s'attendre à un phénomène de saturation dans les populations très denses : il est très probable que le nombre de contacts à risque qu'un individu peut expérimenter en un laps de temps déterminé soit limité (Fenton *et al.*, 2002). Cette idée a conduit à des formulations alternatives de la fonction d'incidence, selon lesquelles le taux de contacts à risque dépend quasi-linéairement de la densité en hôtes lorsque celle-ci est faible, mais tend vers une valeur maximale pour de fortes densités (McCallum *et al.*, 2004).

La forme adéquate de la fonction d'incidence dépend en outre du type de contact à risque (Fenton *et al.*, 2002; Turner *et al.*, 2003; Ryder *et al.*, 2007). Ainsi, pour la modélisation d'infections sexuellement transmissibles, on se place souvent dans le cas extrême d'un nombre de contacts indépendant de la densité en hôtes (Fenton *et al.*, 2002) : la fonction d'incidence utilisée est alors de la forme $\beta' \cdot \frac{S \cdot I}{N}$, appelée **mélange proportionné**^a. Cette loi est l'alternative la plus fréquemment envisagée à la loi d'action de masse ; la plupart des études théoriques traitant de la forme de la fonction d'incidence comparent les implications de ces deux lois, tandis que les études empiriques cherchent à déterminer laquelle est la plus en adéquation avec les données recueillies (Fenton *et al.*, 2002).

^a ou loi « fréquence-dépendante », par opposition à la loi d'action de masse, aussi appelée « densité-dépendante ».

Encadré 7 (fin)

Adéquation avec les observations biologiques. Plusieurs confrontations entre données expérimentales ou relevées en nature (suivi épidémiologique) ont montré que la loi d'action de masse n'était pas toujours appropriée (de Jong *et al.*, 1995; Begon *et al.*, 1998; Fenton *et al.*, 2002). Outre la raison évoquée ci-dessus, les conditions nécessaires à l'utilisation de ce type de modèle ne sont souvent pas respectées. En particulier, on y suppose que les individus se déplacent aléatoirement dans une population parfaitement homogène, négligeant les comportements ou positions spatiales des individus (Turner *et al.*, 2003). La transmission d'une infection est pourtant un processus spatialisé, en particulier lorsqu'elle est directe : selon les systèmes hôte/parasite considérés, il peut y avoir une forte aggrégation des infectieux, qui réduit les chances de transmission de l'agent (McCallum *et al.*, 2004).

Turner *et al.* (2003) ont comparé des résultats obtenus avec des modèles tenant compte des interactions locales et ceux obtenus avec des modèles globaux (*i.e.* en population homogène) avec les deux formes d'incidence. Ils ont ainsi mis en évidence que la transmission locale était mieux approchée par une incidence de type mélange proportionné que par une loi d'action de masse. En d'autres termes, le fait que le mélange proportionné soit plus adéquat pour reproduire les données, comme proposé par de Jong *et al.* (1995) pour décrire la transmission de la rougeole au Brésil, ou par Begon *et al.* (1998) pour la vaccine chez le campagnol roussâtre, peut traduire la nature locale des interactions permettant la transmission. Ce constat n'informe cependant pas sur la forme de la dépendance de cette transmission locale à la densité en hôtes. Pourtant, celle-ci reste cruciale pour la persistance de l'agent infectieux (Fenton *et al.*, 2002; Turner *et al.*, 2003), et doit donc être prise en compte dans la stratégie de lutte contre la maladie.

De Jong *et al.* (1995) proposent d'utiliser la formulation qui mimerait mieux le processus. Cette démarche nous semble cependant incomplète : il paraît indispensable de chercher pour quelles raisons la loi d'action de masse n'est pas adaptée à ces systèmes. Négliger un niveau de complexité du système déterminant dans la transmission de l'agent infectieux, par exemple la structure des contacts dans la population hôte, pourrait en effet conduire à des résultats erronés, et à des prédictions fausses par le modèle.

Lorsque la fonction d'incidence est du type loi d'action de masse, c'est-à-dire pour $\psi(S, I, R) = \beta \cdot S \cdot I$, on obtient alors :

$$R_0 = \frac{\beta \cdot N}{m + \alpha + \gamma} \quad (4.2)$$

Lorsque la fonction d'incidence est du type mélange proportionné, c'est-à-dire pour $\psi(S, I, R) = \frac{\beta' \cdot S \cdot I}{N}$, on obtient :

$$R_0 = \frac{\beta' \cdot N}{(m + \alpha + \gamma) \cdot N} = \frac{\beta'}{m + \alpha + \gamma} \quad (4.3)$$

La condition d'épidémie

Le R_0 est un indicateur du risque épidémique : $R_0 - 1$ est en effet proportionnel au taux auquel une infection se propage immédiatement après son apparition dans une population. Si $R_0 > 1$, alors chaque infectieux va créer plus d'un cas d'infection avant de perdre son pouvoir infectant, et le nombre d'individus infectieux va donc augmenter : il y aura propagation de l'infection. En revanche, si $R_0 < 1$ ce nombre va diminuer. Ce résultat peut être vérifié en utilisant l'expression de la variation en I . On a en effet vu au paragraphe précédent que :

$$R_0 = \frac{\text{flux entrant dans } I}{\text{flux sortant de } I}, \text{ pour } S = N \text{ et } I = 1$$

On a donc : $R_0 > 1 \iff (\text{flux entrant dans } I > \text{flux sortant de } I)$

$$\text{Or : } \frac{dI}{dt} = \text{flux entrant dans } I - \text{flux sortant de } I$$

$$\text{D'où : } R_0 > 1 \iff \frac{dI}{dt} > 0, \text{ pour } S = N \text{ et } I = 1$$

Il est intéressant de relever que l'expression de R_0 peut dépendre ou non de la densité initiale de la population où l'infection est introduite (N), selon la forme de la fonction d'incidence. Ainsi, pour une loi d'action de masse (Equation 4.2), on a :

$$R_0 > 1 \iff N > \frac{m + \alpha + \gamma}{\beta}$$

tandis qu'un mélange proportionné (Equation 4.3) donne :

$$R_0 > 1 \iff 1 > \frac{m + \alpha + \gamma}{\beta'}$$

Cela signifie que lorsque la fréquence des contacts à risque dépend de la densité de la population hôte (linéairement, dans le cas de la loi d'action de masse), l'infection ne pourra pas se propager si cette densité N est en deçà d'un certain seuil (ici, $\frac{m + \alpha + \gamma}{\beta}$). Cela implique notamment que réduire la densité d'une population hôte sensible peut réduire le risque épidémique. En revanche, lorsque la fréquence des contacts à risque ne dépend pas de cette densité, la propagation initiale de l'infection ne dépend que de la grandeur $\frac{m + \alpha + \gamma}{\beta'}$, qui lorsqu'elle est supérieure à 1 permet la propagation, même dans une population de très faible densité.

Extinction de la population hôte

Ces résultats se répercutent immédiatement sur les risques d'extinction de la population hôte induite par la maladie. Dans le cas d'une infection qui entraîne la mort d'une partie de ses hôtes, la densité de la population peut se retrouver nettement diminuée en raison de la circulation du microparasite. Pourtant, lorsque la transmission suit une loi d'action de masse, l'infection ne pourra persister en-dessous d'un certain seuil en densité de la population hôte (Turner *et al.*, 2003). L'infection ne pourra donc *a priori* pas conduire celle-ci à l'extinction, sauf s'il existe des populations ou espèces réservoirs, qui maintiennent le microparasite. Au contraire, une transmission qui ne dépend pas de la densité en hôtes (mélange proportionné) n'implique généralement pas la disparition de l'infection, même à très faibles densités : elle peut alors conduire la population hôte jusqu'à l'extinction (Boots et Sasaki, 2003; Ryder *et al.*, 2007).

Evolution de l'agent infectieux

Le R_0 traduit donc le potentiel d'invasion d'un agent infectieux dans une population hôte. De plus, on peut s'attendre à ce qu'une souche présentant un plus grand R_0 , parce qu'elle se transmet plus efficacement sur l'ensemble de la période infectieuse connue par ses hôtes, se propage plus rapidement. Ainsi, lorsque plusieurs souches sont en compétition pour les mêmes hôtes, on s'attend généralement à ce que celles de plus grand R_0 s'imposent (Read, 1994). Ces considérations conduisent souvent à utiliser le R_0 comme mesure de fitness pour l'agent (Sigmund *et al.*, 2002).

De nombreuses études prédisent ainsi l'évolution de l'agent infectieux vers une valeur de R_0 maximale. Lorsque les différents traits du microparasite (dans notre exemple, β , α et γ) sont indépendants, on prévoit ainsi une évolution vers un taux de transmission (β) maximal et des taux de mortalité (α) et guérison (γ) minimaux, qui maximise R_0 (voir les Equations 4.2 et 4.3). Lorsqu'il existe une relation entre ces différents traits, par exemple une relation négative entre l'efficacité de la transmission et la durée de l'infection (voir Chapitre 2 section 2.3.2 et Chapitre 3 section 3.2.3), les traits optimaux, *i.e.* qui maximisent R_0 , traduiront un compromis entre ces grandeurs, exprimées dans notre exemple par β et $(\alpha(\beta) + \gamma(\beta))^{-1}$. Cette théorie explique notamment l'évolution du myxomavirus vers des souches de virulence intermédiaire, dont l'efficacité de la transmission est maximale (Levin et Pimentel, 1981; Read, 1994).

Dans la plupart des situations, la « théorie du R_0 » est cependant insuffisante. La compétition pour les hôtes peut être moins directe, par exemple dans les populations hôtes structurées spatialement, où les individus sensibles accessibles par chacune des souches ne sont pas les mêmes. L'infection des hôtes par une souche ne pénalise alors pas directement les autres. De plus, une transmission très efficace peut paradoxalement être un handicap, en raison de la consommation rapide des hôtes accessibles par la souche, qui faute de « combustibles » encore disponibles s'éteint rapidement (phénomène de « burn-out »). Sous ces conditions, des souches de R_0 plus petits peuvent se propager plus efficacement (Van Baalen, 2002b; Van Ballegooijen et Boerlijst, 2004). Le R_0 n'est alors plus un bon indicateur de la valeur sélective de la souche.

D'autre part, les possibilités de coinfection peuvent modifier l'issue de cette évolution : par exemple, lorsque la virulence traduit un plus grand taux de réplication, et donc une meilleure compétitivité intra-hôte, la virulence optimale prédite est plus grande que celle obtenue en maximisant la valeur du R_0 (Lipsitch et Moxon, 1997). Les taux de transmission β (ou β'), qui jouent un rôle important dans la fréquence des coinfections, ont alors un effet majeur sur les pressions de sélection qui s'exercent sur les souches ; on s'attend à ce que plus les taux de transmission sont élevés, et plus les souches sélectionnées présentent des taux de réplication importants, au-delà de ceux maximisant le R_0 .

4.2.4 Les limites de ce type de modèle

Des hypothèses sous-jacentes parfois peu réalistes

Si les modèles en compartiments déterministes présentent l'avantage d'être relativement simples, à la fois dans leur conception et dans leur étude (relativement aux autres types de modèles!), ils reposent sur des simplifications dont le réalisme peut être remis en question. Nous revenons ici sur les principales approximations faites implicitement lors de leur formalisation, et sur les problèmes qu'elles peuvent poser.

La distribution exponentielle des temps de séjour Nous avons vu que la modélisation en compartiments impliquait de considérer tous les individus au sein d'un compartiment comme strictement identiques : il n'y a aucune mémorisation de leurs histoires individuelles, ni même du temps qu'ils ont déjà passé dans leur compartiment. Cette dernière approximation revient par exemple à considérer comme équivalents du point de vue de

la guérison des individus qui viendraient de s'infecter et des individus qui seraient déjà infectieux depuis longtemps. Ce type de processus, dont la direction d'évolution à un instant donné ne dépend que de l'état à cet instant, et non des états passés, est appelé processus **sans mémoire**. L'hypothèse sous-jacente est que la durée de séjour d'un individu dans un compartiment suit une loi exponentielle négative, dont le paramètre est égal à la somme des taux de sortie (Bartlett, 1956; Lefèvre et Picard, 1995; Diekmann et Heesterbeek, 2000).

La validité d'une telle approximation peut pourtant être remise en question. En particulier, l'écart-type d'une loi exponentielle est égal à son espérance ; elle implique donc une large variabilité dans la durée passée par les individus dans un état donné, parfois peu réaliste et lourde de conséquences pour le comportement du système (Keeling et Grenfell, 1997). Il est possible d'intégrer au modèle le temps de séjour dans un compartiment, par la prise en compte d'une seconde variable (en plus de la date) ; au lieu d'un système d'équations différentielles ordinaires, les variations dans chaque classe s'expriment sous la forme d'un système d'équations différentielles partielles, dont l'analyse sera toutefois plus compliquée (Diekmann et Heesterbeek, 2000). Un autre moyen, plus simple, de réduire la variance dans la durée totale passée dans un état et de gagner en réalisme est de découper le compartiment correspondant en plusieurs compartiments par lesquels les hôtes passent successivement (Calvete, 2006; Fouchet *et al.*, 2006).

La modélisation d'un comportement moyen La nature déterministe des modèles présentés ici traduit l'étude d'un comportement moyen du système. Ainsi, au lieu de prendre en compte directement les probabilités de réalisation des événements (ce qui serait plus réaliste), on s'intéresse aux proportions moyennes des classes d'individus concernées. Par exemple, au lieu de considérer que chaque individu a une chance sur deux de mourir (donc une probabilité 0.5), on considère qu'un individu sur deux meurt (donc une proportion 0.5 de la population est concernée). Cette approximation, qui repose sur la loi des grands nombres, fait implicitement l'hypothèse d'une population infinie. Elle n'est donc valable que lorsque les effectifs considérés sont importants (Nasell, 1995). Cette condition n'est pourtant pas toujours remplie, en particulier lorsqu'il s'agit d'étudier les risques d'extinction de l'agent infectieux ou de la population hôte. De plus, cette approximation implique d'exprimer par des réels les variables modélisées. Ainsi, un modèle déterministe peut prédire la persistance – de l'infection ou de la population – à des effectifs extrême-

ment bas (nettement inférieurs à 1). Un modèle stochastique, qui en outre tient compte du caractère discret des individus, pourra alors être plus pertinent pour traiter ce type de problématique (Allen *et al.*, 2002).

Des outils d'études parfois inadaptés aux processus complexes

Enfin, la dynamique épidémique ne peut pas être résumée par l'étude des équilibres et de leur stabilité, mais nécessite de s'intéresser au régime transitoire (Galvani, 2003; Alizon et van Baalen, 2008), souvent difficile à étudier de façon analytique. L'ensemble de ces remarques peut orienter le modélisateur vers d'autres types de modèles, dont nous présentons dans la section suivante quelques exemples couramment utilisés pour traiter les problématiques qui nous ont intéressée au cours de cette thèse.

4.3 Vers des modèles plus réalistes

4.3.1 Modèles en compartiments déterministes plus complexes

Les modèles en compartiments déterministes, en temps discret ou en temps continu, peuvent être déclinés à l'infini pour prendre en compte les divers degrés de complexité qui interviennent dans le comportement du système. Ainsi, les taux de passage d'un compartiment à un autre peuvent être fonction du temps, par exemple pour tenir compte d'une saisonnalité dans la transmission de l'infection, réaliste pour la rougeole ou la grippe (Bartlett, 1956; Grenfell *et al.*, 1995; Colizza *et al.*, 2007). L'ajout de compartiments infectieux permet de modéliser la circulation de plusieurs agents (Aparicio *et al.*, 2004; Huang et Rohani, 2005; Restif et Grenfell, 2006), et éventuellement de tenir compte de co- ou superinfections (Kamo et Sasaki, 2002; Nowak et Sigmund, 2002). Il est également possible de considérer des modèles « emboîtés », allant de la cellule à la population hôte, pour étudier de quelle façon l'interaction à une très petite échelle se répercute à une échelle plus large (Read et Keeling, 2006; Alizon et van Baalen, 2008). Enfin, un autre exemple peut être la prise en compte d'éventuels « core-groups », classes d'individus jouant un rôle particulièrement important dans la transmission de l'infection, notamment dans les modèles utilisés pour chercher sur quels individus exercer l'effort de gestion de l'infection (Haderer et Castillo-Chavez, 1995).

Pourtant, les limites de ce type de modèle évoquées précédemment permettent diffici-

lement de reproduire de façon réaliste les phénomènes d’extinction d’un agent infectieux et d’invasion de la population hôte par une nouvelle souche, ou encore la circulation d’un agent infectieux dans une population hôte fortement structurée. Ces trois points, qui sont au coeur de nos problématiques (parties IV et V), justifient le recours à d’autres outils, présentés ci-dessous.

4.3.2 *Prise en compte de la stochasticité*

Les fluctuations stochastiques sont inhérentes à tout système biologique réel. On peut distinguer deux sources de stochasticité. Premièrement, une stochasticité liée aux conditions environnementales ; un exemple extrême serait une catastrophe naturelle, imprévisible et qui modifierait de façon importante la survie ou les contacts entre hôtes. La prise en compte d’une telle stochasticité passe généralement par une variation des paramètres du modèle suivant des lois de probabilité. Deuxièmement, une stochasticité liée aux caractères fini et discret des grandeurs considérées (effectifs des hôtes), qui peut conduire à l’extinction de l’agent infectieux à court ou très long terme, quand une approche déterministe prédit sa persistance (Nasell, 2001). **C’est ce second type de stochasticité, qualifiée de « démographique », dont on va tenir compte dans nos modèles.**

Les modèles en compartiments stochastiques peuvent être représentés par le même type de diagrammes que les modèles déterministes. Au lieu de considérer le flux moyen passant d’un compartiment à un autre, on va s’intéresser à la probabilité pour chaque individu de changer d’état – donc de compartiment. Les expressions des flux multipliées par l’intervalle de temps infinitésimal δt ne correspondent alors plus à la variation de la quantité considérée, mais à la probabilité de réalisation de cet événement au cours de la période δt . Ainsi, si l’on se rapporte au système représenté sur la Figure 4.2 et dans l’état (S, I, R) à la date t , on trouve les probabilités de réalisation de chaque événement avant la date $t + \delta t$ reportées dans le Tableau 4.1.

L’étude de ce type de modèles peut se faire de façon analytique, sous forme d’équations différentielles. En raison de la complexité des systèmes que nous modélisons, **nous étudierons nos modèles par simulations numériques (parties IV et V)**. Il est possible de conduire ces simulations en temps discret ou en temps continu (Lefèvre et Picard, 1995). Dans le second cas, qui est celui que nous avons privilégié, le temps avant réalisation d’un événement, en plus de la nature de celui-ci, est tiré aléatoirement selon

Tab. 4.1: Probabilités de changement d'état du système pour le modèle *SIRS* représenté à la figure 4.2. Au temps t , le système est dans l'état (S, I, R) , avec S, I et $R \geq 0$.

Événement	Etat à $t + \delta t$	Probabilité
Naissance	$(S + 1, I, R)$	$b.(S + I + R).\delta t$
Mort d'un S	$(S - 1, I, R)$	$m.S.\delta t$
Mort d'un I	$(S, I - 1, R)$	$(m + \alpha).I.\delta t$
Mort d'un R	$(S, I, R - 1)$	$m.R.\delta t$
Infection	$(S - 1, I + 1, R)$	$\psi(S, I, R).\delta t$
Guérison	$(S, I - 1, R + 1)$	$\gamma.I.\delta t$
Perte d'immunité	$(S + 1, I, R - 1)$	$d.R.\delta t$

les lois de probabilité des différents événements. Comme précédemment en déterministe, ces modèles en compartiments sont des processus sans mémoire, qu'on appelle **processus de Markov** : les temps avant qu'un événement se produise suivent une loi exponentielle négative. Certains outils, tels que les réseaux de Petri (Bahi-Jaber, 2003; Bahi-Jaber et Pontier, 2003), autorisent cependant d'autres lois de distribution.

Les modèles stochastiques permettent d'appréhender les processus de transmission d'une infection de manière plus fine que les modèles déterministes. Ainsi, alors que ces derniers prévoient la propagation de la maladie si et seulement si $R_0 > 1$ (voir section 4.2.3), les modèles stochastiques autorisent, par l'effet du hasard, la transmission avant la perte du pouvoir infectieux de l'hôte lorsque cette condition n'est pas remplie. Même si cet événement est très peu probable, quelques rares cas combinés à la possibilité d'une variation dans les propriétés de l'agent peuvent suffire à l'émergence d'une infection (Antia *et al.*, 2003).

D'autre part, ce type de modèle permet d'étudier la probabilité d'extinction d'une infection après épidémie, ou encore la durée moyenne de persistance de l'agent infectieux pendant la phase endémique (Diekmann et Heesterbeek, 2000). Cette durée dépend notamment de la taille de la population hôte, une grande taille de population impliquant généralement une grande taille de population infectieuse, et donc un moindre risque d'extinction due aux fluctuations stochastiques. On définit la **taille critique de communauté** (« Critical Community Size », ou CCS) comme la taille de la population hôte

pour laquelle l'extinction suite à une épidémie se produit avec une certaine probabilité après une période de temps donnée (Bartlett, 1960; Dietz, 1995). L'estimation de la CCS, qui repose sur les fluctuations aléatoires subies par le système, est généralement réalisée au moyen de simulations numériques d'un modèle stochastique (Dietz, 1995). Nous utiliserons les modèles stochastiques pour reproduire la disparition de l'agent infectieux, essentielle dans l'étude conduite dans la partie IV. Ils sont en outre indispensables pour étudier l'émergence de nouvelles souches quand les effectifs sont petits (Galvani, 2003), sujet de la partie V.

4.3.3 Modélisation de la structure de la population hôte

La structure, en particulier spatiale, de la population hôte peut modifier de façon importante la circulation d'un agent infectieux à transmission directe. Par exemple, lorsque la transmission est locale, elle peut conduire à l'agrégation des individus infectieux, isolés des individus sensibles par une ceinture d'individus guéris et immunisés contre l'infection (Haraguchi et Sasaki, 2000; Van Baalen, 2002b). D'autre part, lorsque le nombre de contacts que chaque hôte entretient avec les autres individus de la population est limité, la valeur du R_0 l'est nécessairement elle aussi. Ces effets participent par exemple à la remise en question de l'évolution de l'agent infectieux vers un R_0 maximal (Read et Keeling, 2006), et montrent surtout l'importance de prendre en compte la structure de la population hôte dans l'étude de certains systèmes.

Différents moyens sont envisagés pour modéliser cette structure. Ainsi, certains auteurs font l'hypothèse d'une population formée de plusieurs groupes d'individus homogènes, appelés sous-populations, plus ou moins fortement connectés entre eux (Keeling et Grenfell, 2000; Park *et al.*, 2002). Ce type de structure, que l'on peut appeler **métapopulation**, peut notamment être adapté à la modélisation de populations dans des habitats fragmentés ou à des espèces hôtes avec une forte structure sociale (*e.g.* populations humaines réparties en villages, Grenfell et Harwood 1997, ou de lapins de garenne structurées en groupes sociaux, Fouchet *et al.* sous presse). Les métapopulations peuvent être modélisées en compartiments, chaque compartiment étant alors spécifique d'une sous-population.

La **pair-wise correlation approximation** prend en compte la corrélation spatiale; c'est la variation non plus des états individuels, mais des états probables ou moyens des couples formés par des individus voisins qui est alors étudiée, par exemple sous forme

d'équations différentielles ordinaires (Sato *et al.*, 1994; Levin, 1995; Keeling *et al.*, 1997; Webb *et al.*, 2007). Ce type de modèle est un intermédiaire entre les modèles mathématiques les plus simples (population homogène) et les modèles centrés sur l'individu, généralement coûteux en termes de temps de simulation.

Enfin, il est possible de modéliser explicitement les contacts à risque entre hôtes, ce qui conduit à des modèles centrés sur l'individu. Les **automates cellulaires** (ou modèles en « lattice », qui signifie « treillis » en anglais) permettent de modéliser les interactions locales (Phipps, 1992). Ils répartissent les individus hôtes (ou, plus rarement, des sous-populations), caractérisés par leur état, sur une grille, certains noeuds pouvant rester inoccupés. La transmission est possible entre voisins immédiats, dont le nombre est donc limité (le plus souvent, à 4 ou 8) (Haraguchi et Sasaki, 2000; Van Ballegooijen et Boerlijst, 2004). Ce type de modèle présente certaines variantes, dans la distance de transmission (Boots et Sasaki, 1999) ou dans le nombre de voisins, constant pour reproduire une incidence de type mélange proportionné, ou variable pour une loi d'action de masse (Turner *et al.*, 2003). Divers autres **réseaux de contacts** explicites, figés ou variables dans le temps, réguliers ou aléatoires (Buckee *et al.*, 2004; Read et Keeling, 2006), peuvent être implémentés informatiquement et étudiés par simulations numériques.

Nous serons amenée à modéliser la structure spatiale de la population hôte dans le Chapitre 7. Nous avons fait le choix dans ce travail de centrer notre modèle sur les individus, et d'étudier ces modèles par simulations numériques.

4.4 Les difficultés du travail de modélisation

La conception d'un modèle nécessite un compromis entre généralisme, réalisme et simplicité de l'étude, selon les objectifs du modélisateur.

Les modèles les plus simples présentent un intérêt pour étudier des mécanismes très généraux. A défaut de prévoir les prochains événements épidémiques, la connaissance de grands mécanismes d'émergence permet alors par exemple d'en interpréter les prémices. De plus, la simplicité de tels modèles facilite leur étude. Il est parfois possible d'accéder à une solution analytique, que le modèle soit déterministe (*e.g* on connaît exactement l'évolution du système) ou stochastique (*e.g* on connaît la probabilité pour le système d'être dans un état donné à chaque instant). Cette situation est idéale, puisqu'on comprend alors exactement le rôle que joue chacun des paramètres et des conditions initiales dans

le comportement du système. Elle n'est pourtant que très rarement vérifiée, et l'étude des modèles, même simples, passe le plus souvent par une résolution ou des simulations numériques, qui doivent alors être complétées par des analyses de sensibilité.

S'ils ont permis des avancées intéressantes sur le plan conceptuel, les modèles très simples montrent toutefois assez rapidement leurs limites, les hypothèses sur lesquelles ils reposent n'étant souvent pas suffisamment réalistes (May, 2004; Murphy, 2008) (voir par exemple la section 4.2.4). Même dans l'objectif de réaliser une étude qualitative, *i.e.* mettant en évidence un mécanisme général, le modélisateur ne peut pas toujours négliger certaines complexités des systèmes hôtes/parasites; nous avons par exemple discuté à plusieurs reprises de l'importance de la structure spatiale de la population hôte pour la propagation, l'évolution ou la persistance d'un agent infectieux (sections 2.5.2, 3.3.1, 4.3.3). *A fortiori*, il est souvent difficile ou risqué d'utiliser les résultats de modèles très simples dans un but appliqué. Des études plus spécifiques au système en jeu sont alors indispensables avant toute intervention (Bartlett, 1956; Ebert et Bull, 2003). Il est parfois invoqué que des modèles simples suffisent à retrouver des comportements complexes. Il nous semble pourtant que reproduire un comportement ne suffit pas pour considérer un modèle comme réaliste, en particulier si on a fait le choix de négliger certains facteurs dont on sait qu'ils agissent sur le système. Que la modélisation soit utilisée dans le but de comprendre les propriétés des interactions hôte/parasite ou de prévoir leur évolution, il semble vain, voire dangereux de chercher à reproduire un phénomène global par un modèle le plus simple possible et de s'en contenter, plutôt que d'y chercher une explication (Botsford, 1992; Murphy, 2008).

Les modèles très réalistes présentent cependant eux aussi de nombreux inconvénients, dont la perte de généralité dans les résultats, mais surtout la difficulté de leur étude (Read et Keeling, 2006). Malgré les développements toujours plus poussés dans ce domaine, les outils mathématiques indispensables à une étude analytique sont encore trop limités, et la réalisation informatique de simulations numériques sur ces modèles complexes peut rapidement devenir très lourde en termes de temps et de puissance de calcul. Ce coût important peut s'avérer très handicapant dans l'analyse de sensibilité des résultats aux paramètres, pourtant indispensable si le modèle est un tant soit peu spéculatif (Grimm, 1999). Dans un objectif de prévision, il est alors parfois plus pertinent d'étudier un modèle

moins complexe, mais dont les paramètres peuvent être connus avec une précision satisfaisante, plutôt qu'un modèle très réaliste, mais dont la méconnaissance d'un paramètre crucial empêcherait l'exploitation des résultats (May, 2004).

Les progrès technologiques ont certes permis qu'un outil informatique performant soit très largement accessible à la communauté scientifique, banalisant ainsi l'étude de modèles complexes par simulations numériques. Ce phénomène peut cependant poser problème. La plupart des outils de programmation offrent une faible lisibilité du code par un novice, et il existe un risque conséquent d'erreur dans la conception de l'algorithme ou lors de son implémentation (Grimm, 1999). D'autre part, l'utilisateur peut ne pas avoir un bagage mathématique suffisant pour explorer de façon pertinente ces modèles, et en tirer les conclusions adéquates (May, 2004). Enfin, même pour un modélisateur plus expérimenté, l'absence de solution analytique rend parfois difficile l'interprétation des résultats, qu'il s'agisse de comprendre les patrons émergeant de simulations numériques complexes ou de discerner les rôles respectifs des différents facteurs intégrés au modèle (Grimm, 1999; May, 2004).

Finalement, la modélisation en épidémiologie, mais aussi en biologie de façon plus générale, s'inscrit de plus en plus dans une démarche interdisciplinaire. La mise au point d'outils à la fois adaptés aux questions biologiques et au degré de réalisme qu'elles exigent, et performants, notamment en termes de durée de simulation, nécessite une interaction forte avec des spécialistes issus des mathématiques et de l'informatique.

En conclusion, la démarche de modélisation peut s'avérer complexe, dans la formulation de la question biologique, le choix des modèles, biologique lorsque l'étude est théorique, mathématique dans tous les cas, la formalisation des hypothèses, l'étude du modèle ou encore l'exploitation des résultats. Les modèles, par leur essence même, ne sont qu'une représentation imparfaite de la réalité, avec les incohérences de laquelle le modélisateur doit composer, en fonction de la question à laquelle il s'efforce de répondre.

« Les faits dont nous nous occupons sont mouvants, aucune formule ne peut les fixer, les définir; nous n'en apercevons qu'un tronçon, les commencements nous échappent [...], ce que nous imprimons n'est qu'une traduction maladroite, incomplète d'un aspect momentané, une seconde au cadran illimité du temps. »

(Nicolle, 1939)

Quatrième partie

L'ÉMERGENCE COMME CONSÉQUENCE
DE LA PERTE D'IMMUNITÉ DE GROUPE

5. L'EXEMPLE DE LA MALADIE DE CARRÉ CHEZ LES LIONS DU SERENGETI

Nous avons évoqué dans le Chapitre 3 le rôle que peut jouer la circulation de l'agent infectieux dans les phénomènes d'émergence de maladies. Alors que de nombreuses études en recherchent la cause dans des perturbations environnementales, nous avons souhaité tester si des caractéristiques intrinsèques au système population hôte/parasite pouvaient expliquer des variations dans l'incidence ou la gravité des infections. La première de ces caractéristiques, qui a émergé de l'étude rapportée ici, est la stochasticité démographique qui peut perturber la circulation de l'agent infectieux et ainsi modifier le niveau d'immunité de groupe de la population hôte. Ce travail, réalisé sur le système lion du Serengeti/virus de Carré, a donné lieu à une publication parue en 2007 dans *Journal of the Royal Society Interface* (voir **Annexe : Guiserix et al. 2007**).

5.1 Les événements à l'origine de cette étude

Entre janvier et septembre 1994, une violente épidémie décime un millier de lions du Parc National du Serengeti, en Tanzanie, soit environ un tiers de sa population totale, avant de s'éteindre (Packer, 1996; Roelke-Parker *et al.*, 1996). La maladie, très impressionnante en raison de ses symptômes violents (dont des convulsions, paralysies et vomissements) est rapidement identifiée comme étant la maladie de Carré (ou canine distemper) (Roelke-Parker *et al.*, 1996).

Les études conduites afin de trouver l'origine de cette maladie permettent l'identification d'un possible réservoir : la population de chiens (*Canis familiaris*) du Serengeti District, dans laquelle cette infection, connue depuis des siècles chez cette espèce (Appel et Summers, 1995), semble endémique (Cleaveland *et al.*, 2000). Cette hypothèse reste toutefois incertaine, dans la mesure où les premiers cas de maladie semblent être apparus au centre du Parc, et non en périphérie à proximité de la population de chiens (M. East, com. pers.); de même, en fin d'épidémie la prévalence en anticorps chez les hyènes semble

plus importante au centre du parc que dans les zones les plus proches des réservoirs suppôtsés (Harrison *et al.*, 2004). Un plan de vaccination de cette population canine est toutefois mis en place dans le but d'éradiquer l'infection dans cette zone (Packer, 1996).

Outre les conditions de transmission du virus à la population de lions, l'épidémie de 1994 soulève des questions quant à l'infection et son expression chez les félidés. La maladie de Carré, bien connue comme maladie du chien, a déjà souvent été observée chez des canidés (Alexander *et al.*, 1994), mais le virus (appelé virus de Carré, ou Canine Distemper Virus – CDV) est jusqu'au début des années 1990 considéré comme non virulent pour les félins, notamment en raison d'observations faites sur le chat (Appel et Summers, 1995; Barrett, 1999). Si des cas ont été détectés fin 1992 en Californie parmi des lions, léopards (*Panthera pardus*) et tigres (*P. tigris*) (Appel et Summers, 1995), pour beaucoup c'est l'épidémie de 1994 au Serengeti qui révèle la sensibilité des grands félins au CDV (Morell, 1996).

Ce franchissement de barrière inter-espèces entre canidés et félidés, supposé jusqu'à présent inédit, est alors expliqué par l'apparition d'un nouveau variant du virus, le premier capable d'infecter ces nouvelles espèces hôtes (Morell, 1996). Pourtant, non seulement ces infections ne sont en réalité pas les premières détectées chez le lion (Appel et Summers, 1995), mais en plus d'autres analyses diagnostiquent rétrospectivement la maladie de Carré chez des grands félins entre 1972 et 1992, dans des cirques et des parcs zoologiques suisses (Myers *et al.*, 1997) : l'infection n'est donc pas nouvelle pour ces espèces.

De plus, de façon très inattendue, l'étude d'échantillons sanguins prélevés dans la population de lions du Serengeti entre 1970 et 1993 révèle la présence d'anticorps spécifiques du CDV chez des animaux nés avant 1981, établissant ainsi une exposition de cette population au virus bien antérieure à 1994 (Roelke-Parker *et al.*, 1996; Packer *et al.*, 1999). Comment expliquer alors l'absence de détection d'épidémie ? La recherche de co-infection par un autre agent infectieux, conduite par Packer *et al.* (1999) pour expliquer ces différences d'impact de la maladie, ne donne pas de résultat probant. L'hypothèse d'une mutation du virus, passant d'une souche apathogène à une souche très pathogène pour le lion, est alors considérée comme la plus vraisemblable (Carpenter *et al.*, 1998; Packer *et al.*, 1999).

Pourtant cette explication soulève de nouvelles questions. Les cas de maladies de Carré

détectés chez les lions et les tigres en Suisse prouvent que ce n'est pas en 1994 la première fois qu'une souche du virus est pathogène pour ces espèces (Myers *et al.*, 1997). D'autre part, la souche très virulente pour le lion du Serengeti ne semble pas différente de celle isolée chez le chien et les canidés des environs (Harder *et al.*, 1995; Carpenter *et al.*, 1998; Barrett, 1999) ; si l'ensemble des animaux ont été infectés par cette nouvelle souche, il paraît légitime de se demander pourquoi l'infection n'a changé d'expression que chez le lion. De même, les souches ayant causé des maladies chez les félidés dans les zoos ou parcs aux Etats-Unis sont identiques à celles isolées chez les autres espèces proches géographiquement, mais différentes des souches africaines (Harder *et al.*, 1995; Carpenter *et al.*, 1998; Barrett, 1999) : l'hypothèse d'une mutation est-elle vraiment nécessaire ou peut-on envisager que ces différentes souches de CDV sont toutes potentiellement mortelles pour le lion ?

Nous proposons dans ce chapitre d'expliquer l'émergence de la maladie de Carré au Serengeti comme le résultat d'un changement non pas dans les propriétés de l'agent infectieux, explication souvent invoquée mais difficilement testable (Schrag et Wiener, 1995), mais dans la vulnérabilité de la population de lions face à l'infection. Les analyses sérologiques réalisées par Packer *et al.* (1999) ont révélé que le pourcentage d'individus positifs pour le CDV est passé de plus de 60% en 1984 à un pourcentage quasi-nul en 1993 (Packer *et al.*, 1999). Si l'on considère que la guérison après infection est accompagnée d'une immunité durable (Blixenkron-Moller, 1993; Leisewitz *et al.*, 2001), il est probable que la population ait été beaucoup plus à risque en 1994 qu'elle ne l'était au début des années 1980. La perte de l'immunité de groupe s'explique alors par l'absence du virus entre 1981 et 1994 (Packer *et al.*, 1999). Dans le scénario que nous proposons, l'absence de détection de la maladie avant 1981 s'expliquerait par le maintien à un niveau élevé de l'immunité de groupe, entretenue par la circulation de l'agent infectieux. Sans être totalement absents, les cas de maladies seraient alors répartis dans le temps, au gré de l'apparition de sensibles dans la population, donc *a priori* nettement moins visibles que s'ils étaient simultanés comme lors de l'épidémie de 1994. Pour expliquer que la première épidémie, qui a suivi la première introduction du virus dans la population de lions naïve du point de vue de l'infection, soit passée inaperçue, on suppose en outre qu'elle serait antérieure au début du suivi de la population de lions, en 1966 (Packer, 1990).

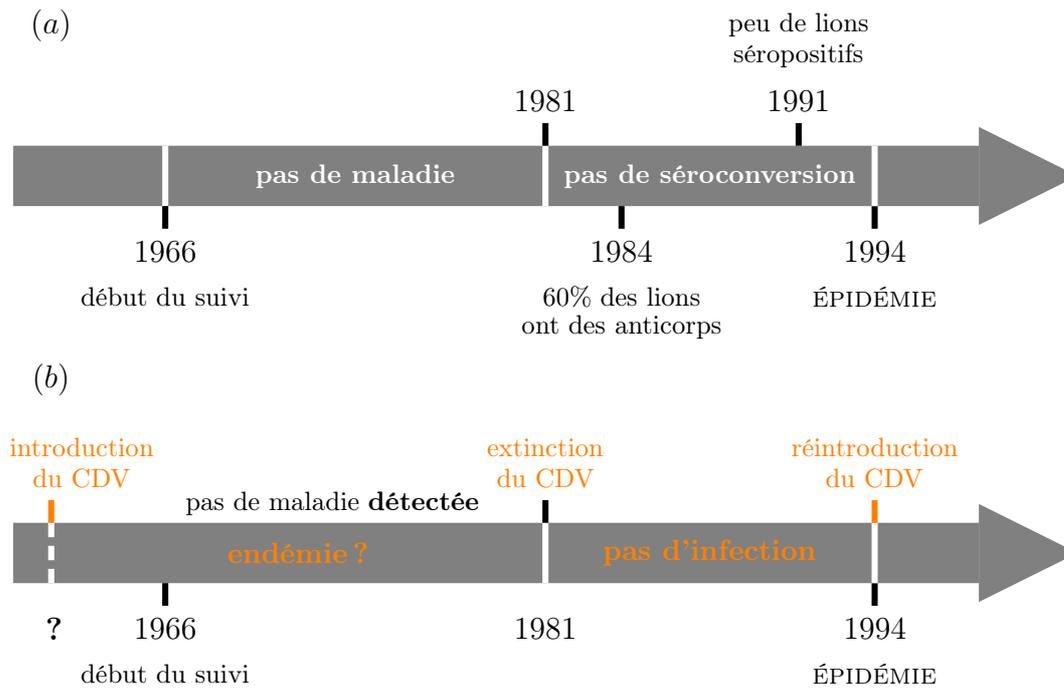


Fig. 5.1: Données disponibles en 2003 concernant l'association lion du Serengeti/Canine Distemper Virus (a), et hypothèses sur la circulation du virus proposées dans ce chapitre pour expliquer ces observations (en orange) (b).

Les données relatives à la maladie de Carré dans la population de lions du Serengeti et le scénario que nous proposons sont résumés sur la Figure 5.1.

L'objectif de cette étude est de tester par la modélisation si ce scénario, de notre point de vue plus parcimonieux que l'hypothèse d'une mutation vers une souche plus virulente, permet d'expliquer les observations faites sur ce système. En particulier, nous cherchons une réponse aux questions suivantes :

(i) L'agent infectieux a-t-il pu circuler pendant une longue période (ici, plus de 15 ans), disparaître et rester absent pendant une décennie, puis provoquer une épidémie immédiatement suivie de son extinction, ceci dans la même population hôte, *i.e.* sans que l'on tienne compte d'aucun changement dans ses caractéristiques ?

(ii) Le cas échéant, la présence du virus pendant la phase endémique a-t-elle pu passer inaperçue ?

Ce mécanisme repose sur le caractère aléatoire de la circulation de l'agent infectieux. Nous avons développé un modèle stochastique, dont nous présentons les hypothèses et

dont nous discutons des résultats.

5.2 Matériels et méthodes

5.2.1 Le Canine Distemper Virus et la pathologie induite

La maladie de Carré est provoquée par un virus du genre morbillivirus et de la famille des *Paramyxoviridae* (Appel et Summers, 1995). Il s'agit d'un virus à ARN enveloppé, incapable de survivre hors de l'hôte plus de quelques heures (Blixenkroner-Moller, 1993; Packer *et al.*, 1999). Il est très contagieux et se transmet essentiellement par aérosol (Appel et Summers, 1995; Blixenkroner-Moller, 1993). Le virus est excrété dans la salive et le mucus, et les individus sensibles peuvent se faire infecter par contact direct (Leisewitz *et al.*, 2001), en particulier par inhalation.

On dispose d'assez peu d'informations sur la maladie de Carré chez le lion ; la littérature concernant l'épidémie de 1994 décrit des signes cliniques assez proches de ceux observés chez le chien, ce qui a facilité le diagnostic (Morell, 1996). La plupart des autres espèces hôtes présentent le même type de symptômes (Swinton *et al.*, 1998). Chez le chien, l'infection est suivie d'une courte période d'incubation (entre 3 et 7 jours), après laquelle peuvent apparaître divers signes cliniques : crises d'épilepsie, paralysies, anorexie, troubles digestifs tels que vomissements et/ou diarrhée, pneumonie ou encéphalite. L'animal infecté se met alors à excréter le virus (Appel et Summers, 1995). L'infection s'achève après 2 à 4 semaines avec la mort ou la guérison de l'hôte, cette dernière impliquant une protection contre la maladie qui peut durer plusieurs années, voire toute la vie (Blixenkroner-Moller, 1993). Le taux de mortalité induite par la maladie semble variable d'une espèce à l'autre (Appel et Summers, 1995).

5.2.2 Modélisation de la population de lions

Le modèle que nous proposons répartit les lions en différentes classes sérologiques et démographiques. Les connaissances disponibles sur le déroulement de l'infection, supposé similaire chez le lion à celui observé chez le chien, nous permet de distinguer 4 classes épidémiologiques : les sensibles (S), les infectés latents (E), les infectieux (I) et les guéris immunisés temporairement contre la réinfection (R) (Blixenkroner-Moller, 1993; Appel et Summers, 1995; Leisewitz *et al.*, 2001).

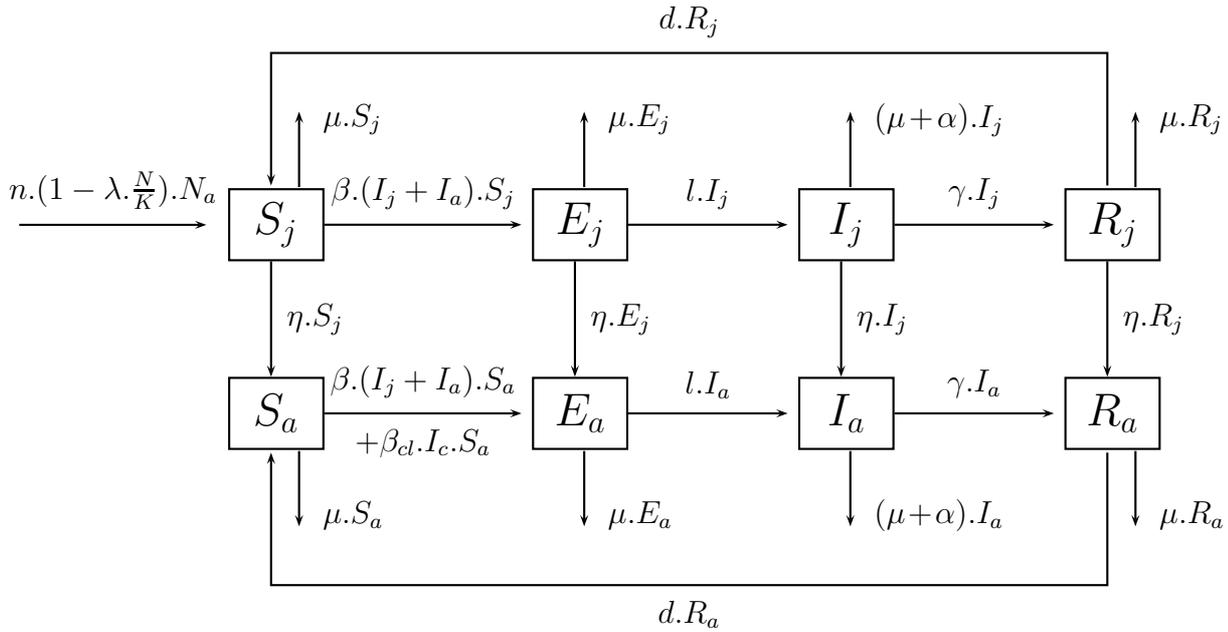


Fig. 5.2: Diagramme du modèle en compartiments développé pour la population de lions au Serengeti. On considère deux classes d'âge (les jeunes, indicés j , et les adultes, indicés a) croisées avec quatre classes sérologiques (les sensibles S , exposés non infectieux E , infectieux I et rétablis totalement résistants à l'infection R); $N = S + E + I + R$ exprime l'effectif total de la population et $N_a = S_a + E_a + I_a + R_a$ celui des adultes.

L'âge de la maturité sexuelle du lion (entre 3 et 4 ans) n'étant pas négligeable devant son espérance de vie (environ 15 ans dans des conditions naturelles) (Packer et Pusey, 1993; Packer *et al.*, 1998), nous avons considéré deux classes d'âges : les jeunes (indicés j) et les reproducteurs (indicés a). Les 4 classes épidémiologiques combinées aux 2 classes d'âges donnent 8 classes d'individus dans la population, comme représenté à la Figure 5.2. On s'intéresse dans toute la suite aux **effectifs** de chacune des classes.

Bien que les lions soient regroupés en troupes, nous avons choisi d'étudier le modèle simple d'une population homogène. Cette simplification repose d'une part sur la forte infectivité du virus, dont on suppose qu'elle permet la transmission rapide à une large part de la population, d'autre part sur les contacts fréquents entre troupes et mâles nomades (Grinnell *et al.*, 1995), qui cherchent à prendre possession de celles-ci pour s'installer et se reproduire. Le fait que la fréquence de tels contacts augmente avec la densité de lions, et que le virus soit principalement transmis par aérosols (Appel et Summers, 1995; Harder et Osterhaus, 1997) nous permettent de supposer que plus les animaux infectieux sont nombreux, et plus le risque de contamination des animaux sensibles est grand. Ces

considérations nous ont ainsi conduit à exprimer la transmission du virus par une fonction densité-dépendante : nous avons choisi une incidence de type loi d'action de masse, *i.e.* de la forme $\beta.S.I$, où β est une constante.

La transmission à la population de lions est supposée due à une infection de lions adultes (S_a) par des chiens infectieux (I_c) au taux β_{cl} . Afin d'alléger l'étude, nous avons choisi de ne pas modéliser explicitement la population de chiens.

5.2.3 Valeurs des paramètres

Le déroulement de l'infection durant plusieurs semaines, nous avons choisi la semaine comme unité de temps. L'espérance de vie (μ^{-1}) et l'âge de maturité sexuelle (η^{-1}) sont respectivement de l'ordre de 780 et 156-208 semaines chez le lion. La taille de population K à l'équilibre sans maladie avoisine les 3000 individus.

Certains paramètres n'étant pas disponibles dans la littérature, nous les avons estimés à l'aide d'une étude déterministe préalable. Les paramètres démographiques (taux de natalité n et coefficient d'ajustement λ , où $\frac{K}{\lambda}$ est la capacité limite et pour lesquels la taille de la population atteint K à l'équilibre sans maladie) ont été estimés à l'aide des données disponibles concernant la récupération en effectif de la population suite à l'épidémie de 1994 : le nombre de lions recensés en 1997 était quasiment équivalent à celui de 1993, juste avant l'épidémie (Packer *et al.*, 1999).

Les paramètres épidémiologiques (taux de transmission entre lions β , taux l auquel les lions infectés quittent la phase latente pour développer la maladie et devenir infectieux, taux de mortalité induite par la maladie α et taux de guérison γ) ont été choisis afin de retrouver le patron épidémique observé en 1994. Le taux de perte d'immunité d permet de reproduire la réduction de la séroprévalence, de 60% en 1984 à presque 0% en 1991, chiffres tirés de (Packer *et al.*, 1999) et concernant la population de lions du Serengeti.

Le virus n'ayant pas du tout été détecté chez le lion du Serengeti pendant plus de dix ans (Packer *et al.*, 1999), nous avons considéré que la transmission réussie du virus de la population de chiens à celle de lions était un événement relativement rare. Nous avons de plus supposé qu'une variation limitée dans le nombre de chiens infectieux avait peu d'effet sur la transmission entre espèces. Afin de conserver un modèle simple, nous avons donc considéré ce nombre I_c comme constant et strictement positif; ainsi, $\beta_{cl}.I_c$ représente le

Tab. 5.1: Valeur des paramètres. L'unité de temps est la semaine.

Symbole	Sens biologique	Valeur numérique
n	taux de natalité	0.02 (semaine ⁻¹)
λ	coefficient d'ajustement	0.9188
K	population maximale	3000 (lions)
μ	taux de mortalité naturelle	0.0013 (semaine ⁻¹)
α	taux de mortalité due à l'infection	0.1058 (semaine ⁻¹)
η	taux de maturation sexuelle	0.0048 (semaine ⁻¹)
β	taux de transmission entre lions	$\in [2.6 \cdot 10^{-4}, 8 \cdot 10^{-4}]$ (semaine ⁻¹ .lion ⁻¹)
β_{cl}	taux de transmission du chien au lion	$\in [10^{-9}, 10^{-8}]$ (semaine ⁻¹ .chien ⁻¹)
I_c	nombre de chiens infectieux	260 (chiens)
l	taux auquel les lions infectés deviennent infectieux	0.5 (semaine ⁻¹)
γ	taux de guérison	0.1799 (semaine ⁻¹)
d	taux de perte d'immunité	0.0011 (semaine ⁻¹)

(faible) taux de transmission du chien au lion, dont la valeur numérique est choisie afin d'obtenir en moyenne plus de deux ans entre deux telles transmissions réussies.

Les valeurs de ces paramètres, en particulier celles obtenues par étude du modèle déterministe, sont réalistes biologiquement. Les symboles utilisés pour chacun de ces paramètres, leurs sens et leurs valeurs sont rappelés dans le Tableau 5.1.

5.2.4 Simulations réalisées

Le modèle est exploité sous sa forme déterministe par les équations différentielles suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS_j}{dt} = n \cdot (1 - \lambda \cdot \frac{N}{K}) \cdot N_a + d \cdot R_j - (\mu + \eta) \cdot S_j - \beta \cdot (I_j + I_a) \cdot S_j \\ \frac{dE_j}{dt} = \beta \cdot (I_j + I_a) \cdot S_j - (\mu + \eta + l) \cdot E_j \\ \frac{dI_j}{dt} = l \cdot E_j - (\mu + \alpha + \eta + \gamma) \cdot I_j \\ \frac{dR_j}{dt} = \gamma \cdot I_j - (\mu + \eta + d) \cdot R_j \\ \frac{dS_a}{dt} = \eta \cdot S_j + d \cdot R_a - \mu \cdot S_a - [\beta \cdot (I_j + I_a) + \beta_{cl} \cdot I_c] \cdot S_a \\ \frac{dE_a}{dt} = \eta \cdot E_j + [\beta \cdot (I_j + I_a) + \beta_{cl} \cdot I_c] \cdot S_a - (\mu + l) \cdot E_a \\ \frac{dI_a}{dt} = \eta \cdot I_j + l \cdot E_a - (\mu + \alpha + \gamma) \cdot I_a \\ \frac{dR_a}{dt} = \eta \cdot R_j + \gamma \cdot I_a - (\mu + d) \cdot R_a \end{array} \right.$$

Tab. 5.2: Taux de transition de la chaîne de Markov en temps continu.

Événement	Transition	Taux de transition
Naissance	$S_j \rightarrow S_j + 1$	$n.(1 - \lambda \cdot \frac{N}{K}).N_a$
Mort d'un H_h , où $H \in \{S, E, R\}, h \in \{j, a\}$	$H_h \rightarrow H_h - 1$	$\mu.H_h$
Mort d'un I_h , où $h \in \{j, a\}$	$I_h \rightarrow I_h - 1$	$(\mu + \alpha).I_h$
Maturation d'un H_j , où $H \in \{S, E, I, R\}$	$H_j \rightarrow H_j - 1, H_a \rightarrow H_a + 1$	$\eta.H_j$
Infection d'un jeune S_j	$S_j \rightarrow S_j - 1, E_j \rightarrow E_j + 1$	$\beta.(I_j + I_a).S_j$
Infection d'un adulte S_a	$S_a \rightarrow S_a - 1, E_a \rightarrow E_a + 1$	$[\beta.(I_j + I_a) + \beta_{cl}.I_c].S_a$
Passage d'un infecté E_h à l'état infectieux, où $h \in \{j, a\}$	$E_h \rightarrow E_h - 1, I_h \rightarrow I_h + 1$	$l.E_h$
Guérison d'un I_h , où $h \in \{j, a\}$	$I_h \rightarrow I_h - 1, R_h \rightarrow R_h + 1$	$\gamma.I_h$
Perte de l'immunité d'un R_h , où $h \in \{j, a\}$	$R_h \rightarrow R_h - 1, S_h \rightarrow S_h + 1$	$d.R_h$

Le modèle déterministe a servi à l'estimation des paramètres, comme expliqué plus haut.

L'étude à proprement parler a nécessité la prise en compte de la stochasticité démographique, puisque l'on souhaite tester si la circulation virale envisagée (première arrivée dans la population de lions, suivie d'une longue période endémique, puis extinction aléatoire et enfin réintroduction, toujours stochastique, suivie cette fois de l'extinction du virus) est vraisemblable, et cohérente avec les données disponibles sur le système lion/CDV.

On a ainsi réalisé des simulations à partir de l'équivalent stochastique du modèle décrit, du type chaîne de Markov en temps continu, pour laquelle les différents événements et les taux de transition correspondants sont reportés dans le Tableau 5.2. L'hypothèse sous-jacente à ce modèle est une distribution exponentielle des durées de séjour des individus dans chacun des 8 états, dont l'infection latente (E), la période infectieuse (I) et les deux classes d'âges (j et a).

5.3 Résultats

5.3.1 Endémie et durée d'absence du pathogène

Nous nous proposons d'expliquer l'émergence de la maladie de Carré au Serengeti, et par là les différences d'impact lié au virus, par une variation dans l'immunité de groupe des lions, elle-même résultant de la succession de longues périodes d'endémie et d'absence de l'agent infectieux dans la même population hôte. Il est connu qu'après une épidémie, provoquée par la transmission de l'agent pathogène à la population cible par la population réservoir, on peut observer soit la disparition rapide de l'agent, soit un état endémique, lui-même sujet à l'extinction (Swinton, 1998; Andersson et Britton, 2000). La durée des périodes d'endémie est toutefois fortement liée aux caractéristiques de la population, tandis que celle des périodes pendant lesquelles le virus est absent dépend bien sûr de la probabilité de réintroduction de l'agent infectieux, mais aussi de l'état de la population au moment où elle se produit (*i.e.* du niveau d'immunité de groupe).

La première question que nous avons traitée est donc celle de savoir si les deux patrons de circulation virale (endémie ou extinction après flambée épidémique d'une part, longue période d'absence du virus d'autre part) pouvaient être retrouvés avec les paramètres du modèle, calés sur les connaissances de la population de lions du Serengeti relevées après 1994. En particulier, nous nous sommes demandé si la période d'endémie pouvait être suffisamment longue pour avoir précédé le début du suivi de la population de lions, en 1966.

Nous avons considéré comme constante la force d'infection des lions par les chiens ($\beta_{cl} \cdot I_c$); la population de lions est initialement formée presque uniquement d'individus sensibles ($S = N - 1$), un seul individu étant infectieux ($I = 1$). Des simulations ont été réalisées pour différentes valeurs de taux de transmission intra- (lion \rightarrow lion, β) et inter-espèces (chien \rightarrow lion adulte, β_{cl}), ces valeurs étant déterminantes pour la circulation de l'agent infectieux. Pour chaque couple de valeurs $\{\beta, \beta_{cl}\}$, nous avons réalisé 150 réplicats simulant 50 années.

Les différents patrons de circulation sont représentés à la Figure 5.3. On peut tout d'abord relever en (A) que la première infection de lion se produit généralement très rapidement, mais peut dans certains cas être plus tardive, voire ne pas se produire du

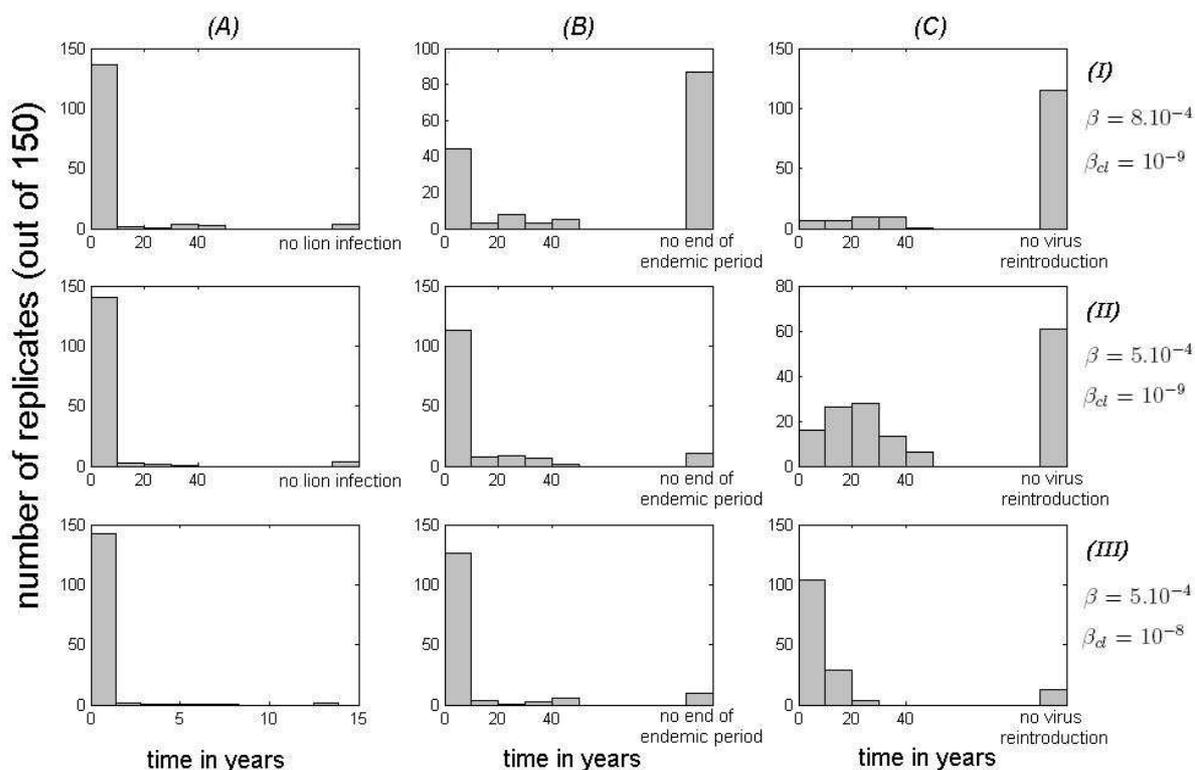


Fig. 5.3: Distribution des durées des différents types de périodes, calculées sur 150 réplicats.

(A) : Temps avant qu'un lion soit infecté. En début de simulation, tous les individus sauf un sont sensibles, le dernier étant infectieux. Dans certains réplicats, ce lion infectieux disparaît (meurt ou guérit) avant de transmettre le virus : la première infection est alors repoussée à la transmission par un chien infectieux.

(B) : Durée de la première période d'endémie ; "no end of endemic period" se rapporte aux réplicats pour lesquels on n'observe pas la fin de la période d'endémie avant celle de la simulation, soit parce qu'elle se poursuit au-delà de celle-ci, soit parce qu'aucune période d'endémie n'est observée (*i.e.* il n'y a pas d'infection de lion).

(C) : Durée de la période d'absence du virus qui suit la première période d'endémie. Pour ces simulations, les valeurs des paramètres utilisés ont été $\{\beta = 8.10^{-4}, \beta_{cl} = 10^{-9}\}$ (I), $\{\beta = 5.10^{-4}, \beta_{cl} = 10^{-9}\}$ (II) et $\{\beta = 5.10^{-4}, \beta_{cl} = 10^{-8}\}$ (III). Sur cette figure, l'unité de temps est l'année. Chaque réplicat considéré simule une période de 50 ans.

tout pendant les 50 années que dure le réplikat. Sans surprise, les cas où aucune infection n'est observée sont obtenus pour un faible taux de transmission inter-espèces ($\beta_{cl} = 10^{-9}$, *I* et *II*), mais pas pour sa valeur la plus élevée ($\beta_{cl} = 10^{-8}$, *III*).

Les graphes en (*B*) montrent que le taux de transmission intra-espèce β joue un rôle crucial dans la persistance de l'agent infectieux dans la population hôte. On obtient pour $\beta = 8.10^{-4}$ (*I*) de plus longues périodes d'endémie (souvent au-delà de 40 ans) que pour $\beta = 5.10^{-4}$ (*II* et *III*). Notons que la première barre inclut tous les réplikats pour lesquels la première épidémie n'est pas suivie de la persistance du virus.

Les graphes en (*C*) confirment qu'un taux de transmission inter-espèces plus élevé ($\beta_{cl} = 10^{-8}$, *III*) raccourcit la période d'absence de l'agent infectieux. Les nombreux réplikats sans réintroduction du virus (représentés par la dernière barre) comprennent ceux sans extinction du virus, et ceux pour lesquels la période d'endémie a été très longue, et n'a ainsi pu être suivie de la ré-introduction de l'agent infectieux dans les 50 années que durent les réplikats.

En résumé, nous avons très logiquement pu vérifier que pour des taux de transmission β et β_{cl} plus grands, les longues périodes d'endémie étaient plus fréquentes, et les longues périodes d'absence du virus plus rares. Toutefois, si le patron de circulation de l'agent infectieux est fortement affecté par les valeurs de β et β_{cl} , la plupart des réplikats présentent une période d'endémie ou une période d'absence du virus d'au moins 15 ans ; ces durées de 15 ans nous ont intéressée car elles sont suffisamment longues respectivement pour que l'endémie ait commencé avant le suivi de la population de lions, et pour que l'absence de virus ait permis une diminution significative de l'immunité de groupe. On récapitule ces résultats dans le Tableau 5.3.

Ces chiffres montrent que l'on peut obtenir de longues périodes d'endémie et d'absence de l'agent infectieux dans la même population hôte, résultat indispensable pour expliquer l'émergence de la maladie par une variation du niveau de l'immunité de groupe résultant de la stochasticité dans la circulation de l'agent infectieux. Ici, nous avons choisi de simuler des périodes de 50 ans pour chaque réplikat, considérant l'introduction initiale du CDV comme postérieure aux années 1940. Cette première introduction pourrait cependant être bien antérieure à cette date ; notons donc que pour des simulations beaucoup plus longues, la probabilité d'observer des séquences d'endémie et de longue absence du

Tab. 5.3: Pour chaque couple de paramètres, pourcentage de réplicats (sur 150 réalisés) présentant des périodes d'au moins 15 ans d'endémie (E), d'absence du virus (A) ou des deux (B), et les intervalles de confiance à 95%.

	$\beta_{cl} = 10^{-9}$	$\beta_{cl} = 5.10^{-9}$	$\beta_{cl} = 10^{-8}$
$\beta = 5.10^{-4}$	E : 26% [19,33] A : 86% [80,92] B : 14% [8,20]	E : 33% [25,41] A : 54% [46,62] B : 8% [4,12]	E : 54% [46,62] A : 15% [9,21] B : 3% [0,6]
$\beta = 8.10^{-4}$	E : 76% [69,83] A : 39% [31,47] B : 15% [9,21]	E : 93% [89,97] A : 15% [9,21] B : 9% [4,14]	E : 97% [94,100] A : 5% [2,8] B : 2% [0,4]

virus, et par conséquent des variations dans l'immunité de groupe de la population de lions, serait aussi plus grande.

Une telle variation dans l'immunité de groupe pourrait expliquer comment la présence de l'agent infectieux peut soit provoquer la mort d'une grande partie de la population, soit au contraire laisser les cas de maladie difficilement détectables. Pour illustrer ce mécanisme, on représente à la Figure 5.4 les effectifs de chaque classe sérologique (S , E , I et R) et de la population totale ($N = S + E + I + R$) **(a)**, ainsi que la séroprévalence (proportion d'animaux présentant des anticorps au CDV : $(I + R)/N$) **(b)** au cours du temps. Les résultats représentés ont été obtenus pour un réplicat particulier dont la succession d'événements correspond particulièrement bien aux données dont on dispose concernant la maladie de Carré au Serengeti : on retrouve la chronologie observée au Serengeti lorsqu'on replace en 1960 la première épidémie.

Suite à cette première épidémie, nous obtenons pour ce réplicat une longue période d'endémie entre 1960 et 1981, pendant laquelle le nombre d'individus infectés ($E + I$) reste assez faible, le nombre d'individus dans l'ensemble de la population N reste assez élevé, et la proportion d'individus immunisés R/N est grande (autour de 0.75). Vers 1981, l'infection s'éteint, et le virus reste absent de la population de lions jusqu'en 1994. Nous observons alors une augmentation de la taille de la population et une nette diminution de la séroprévalence (de 80% en 1980 à moins de 15% en 1994), en cohérence avec les données (Packer *et al.*, 1999) et comme attendu étant donné le choix de la valeur de d .

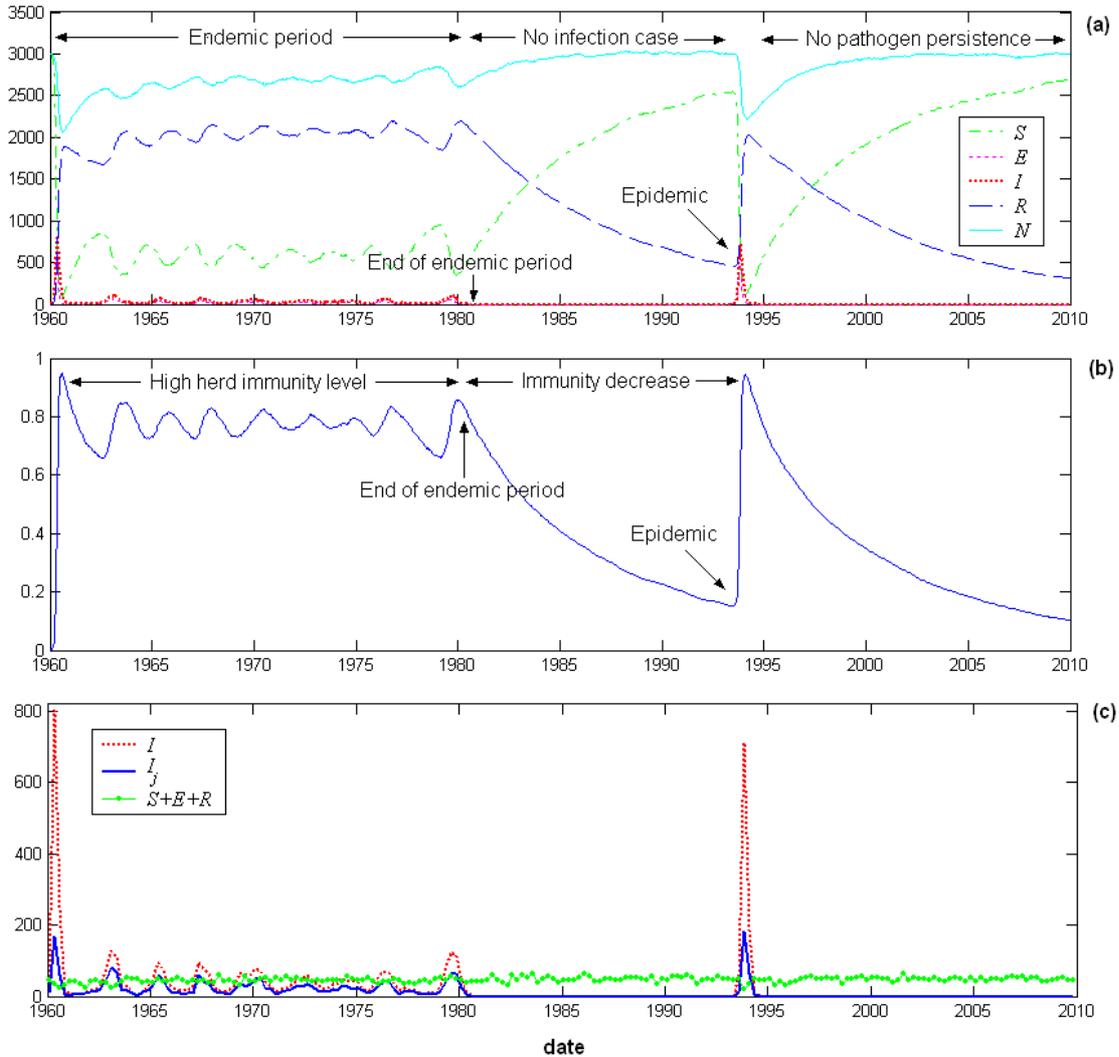


Fig. 5.4: Exemple de patron de circulation de l'agent infectieux. **(a)** : nombre de S (vert), E (rose), I (rouge), R (bleu foncé) et population totale N ($S + E + I + R$; bleu clair) au cours du temps. **(b)** : Séroprévalence $(I + R)/N$ au cours du temps. **(c)** : Nombre de morts en l'état infectieux et donc supposés malades (jeunes et adultes I , rouge; jeunes seulement I_j , bleu) et en l'état non infectieux ($S + E + R$, vert) à chaque trimestre. Pour ce réplicat, $\beta_{cl} = 10^{-9}$ et $\beta = 5.10^{-4}$.

Vers 1994, on retrouve une épidémie meurtrière qui tue près de 1000 lions, à la suite de laquelle plus de 85% des lions survivants sont séropositifs, comme relaté par Roelke-Parker *et al.* (1996). Le pathogène ne persiste pas après cette épidémie, et la population récupère très rapidement, conformément à nos attentes étant donnée la paramétrisation du modèle sur les observations d'après 1994 faites par Packer *et al.* (1999).

5.3.2 Déteabilité de l'endémie

La seconde question qui nous a paru essentielle était la suivante : est-il raisonnable de penser qu'une longue période d'endémie a pu ne pas être détectée, malgré le suivi d'une partie de la population de lions ? Afin d'estimer quelle proportion de morts pourrait être attribuée au CDV pendant une telle période d'endémie, on reporte à la Figure 5.4 (c) le nombre de lions morts dans l'état infectieux (I), le nombre de jeunes morts dans cet état (I_j) et le nombre de lions morts dans un état non infectieux (S , E ou R) chaque trimestre, pour le même réplicat que précédemment, conforme au scénario supposé.

Le suivi de cette population de lions ayant commencé en 1966, nous nous sommes intéressée aux résultats postérieurs à cette date dans notre simulation. Nous vérifions que l'épidémie de 1994 a dans notre réplicat entraîné un très grand nombre de morts d'animaux dans l'état infectieux (plusieurs centaines dans le même trimestre). Pendant la phase d'endémie (1966-1981), le nombre d'animaux effectivement infectieux au moment de leur mort est en fait assez faible (entre 2 et 130 par trimestre, environ 50 en moyenne). De plus, nous constatons qu'une grande partie de ceux-ci sont des jeunes, et que ces morts en état infectieux ne représentent que 50% environ de l'ensemble des décès pendant la période endémique.

5.4 Discussion

Le travail de modélisation rapporté ici ne prouve bien sûr pas que notre scénario, selon lequel la population de lions a bénéficié d'une immunité de groupe entretenue par la circulation du virus jusqu'en 1981, suivie d'une longue période sans infection qui a rendu possible l'émergence de la maladie en 1994, retrace le déroulement réel des événements qui se sont produits au Serengeti. L'hypothèse d'une augmentation de la virulence suite à des changements génétiques de l'agent infectieux est difficile à tester, et nous ne pouvons ainsi conclure quant à sa réalité, ni pour la confirmer ni pour l'infirmier. De plus, alors que

jusque là aucune association d'agents infectieux n'avait pu expliquer les différents niveaux de gravité des infections par CDV, l'hypothèse d'une interaction entre pathogènes est actuellement réexaminée (Munson *et al.*, 2008). Des études à venir devraient ainsi permettre de discriminer la ou les hypothèses les plus pertinentes. En particulier, le suivi sérologique de la population de lions du Serengeti devrait nous informer sur la vraisemblance de notre scénario. Des lions ont été exposés au CDV en 1996 (C. Packer, com. pers.) et en 2000 (Cleaveland *et al.*, 2008), sans développer de maladie. Les connaissances relatives aux niveaux d'immunités de la population concernée à ces dates, aux patrons de propagation de l'infection et même aux dates précises d'exposition semblent cependant insuffisantes pour confirmer ou rejeter notre hypothèse.

L'objectif de cette étude était simplement de tester si notre scénario était réaliste. Nos résultats montrent que le mécanisme de variation de l'immunité de groupe due à la succession de périodes d'endémie et d'absence de l'agent infectieux est plausible. Ainsi, l'immunité de groupe peut expliquer que la présence du virus s'accompagne seulement de quelques cas de maladie, ou au contraire de grandes flambées épidémiques, sans qu'aucune autre modification environnementale ou génétique de l'hôte ou du pathogène ne soit nécessaire. Ce résultat ne pouvait être obtenu qu'à l'aide de la modélisation stochastique : les événements à l'origine de la perturbation du système, à savoir la propagation et l'extinction de l'infection dans la population hôte, sont en effet dus à des fluctuations stochastiques, ne pouvant être directement prises en compte dans un modèle déterministe.

Nous nous sommes demandé si les morts dues à la maladie de Carré pendant la période supposée endémique pouvaient passer inaperçues pendant des décennies, comme nous le suggérons dans notre scénario. Il nous paraît possible que très peu de carcasses d'animaux malades soient retrouvées en dehors des périodes de flambées épidémiques : Roelke-Parker *et al.* (1996) rapportent que 11 carcasses de lions retrouvées entre janvier et mars 1994 constituaient « une augmentation considérable de la mortalité par rapport aux années précédentes, [signe] qu'une épidémie grave était en train d'émerger ». De plus, pendant toute la durée de l'épidémie seules 39 morts de lions ont réellement été documentées, sur les 1000 estimées sur l'ensemble de la population (Roelke-Parker *et al.*, 1996). Il est ainsi probable que pendant des périodes d'endémie, pendant lesquelles notre modèle montre que le nombre de morts enregistrées est beaucoup plus petit que pendant les phases d'épidémie,

très peu de cadavres seraient retrouvés. Ceci peut s'expliquer par une rapide décomposition ou le charognage des carcasses de lions (Packer, 1996), probablement encore plus rapides lorsque ce sont celles, plus petites, de jeunes animaux, qui sont d'après nos résultats les principales victimes de la maladie pendant les phases endémiques. On peut ainsi supposer que, en l'absence d'un suivi rapproché, la détection de l'agent infectieux dans la population hôte en dehors des flambées épidémiques serait difficile. Si l'augmentation de la mortalité est apparente en 1994, la mortalité induite par le virus pendant la phase supposée endémique (1966-1981) pourrait ne pas avoir été détectable par rapport à la mortalité « normale » observée pendant les périodes sans infection (1981-1994).

Nous n'avons en outre pas intégré dans ce modèle une éventuelle protection des lionceaux par des anticorps maternels, qui limiterait le risque de maladie grave en cas de contact avec le virus à un très jeune âge. Nous ne disposons en effet pas d'information sur ce phénomène, supposé assez commun chez les mammifères (Zinkernagel, 2001; Fouchet *et al.*, 2006), pour les systèmes carnivores/CDV. Ce mécanisme additionnel, en renforçant l'immunité de groupe, réduirait le nombre de cas de maladie pendant la période endémique, et par conséquent la probabilité de détection du virus en circulation dans la population de lions.

On peut toujours se demander si la forte mortalité induite par la première introduction du CDV dans la population de lions naïve, avant 1966, a pu ne pas être détectée. Considérant que le nombre de cadavres observés pendant l'épidémie de 1994, jugée extrêmement impressionnante, est finalement relativement petit malgré une étroite surveillance de la population, nous jugeons que cette hypothèse paraît raisonnable. De plus, les faits que l'infection puisse être parfois asymptomatique (Roelke-Parker *et al.*, 1996), que les morts puissent être imputables à d'autres causes que la maladie, et que le lion n'était pas reconnu comme un hôte naturel du CDV (Harder *et al.*, 1995), peuvent avoir rendu encore plus difficile un éventuel diagnostic de maladie de Carré. Au final, nous pensons que l'absence de carcasses de lions dont la mort serait attribuable à la maladie de Carré pendant la période antérieure à 1981 ne permet pas de conclure à l'absence du CDV dans la population.

Il est nécessaire de rappeler le caractère très simple, voire simpliste, du modèle utilisé ici. En particulier, nous avons fait l'approximation d'une population homogène, basée

sur le rôle supposé important des mâles nomades dans la propagation rapide du virus entre les troupes de lions. Cette hypothèse a été remise en question par une autre équipe travaillant sur cette problématique (Craft *et al.*, 2008), qui a modélisé la structure spatiale de la population de lions. Leurs résultats montrent que la diffusion du virus en 1994 a probablement été aidée par la présence d'espèces hôtes alternatives (Craft *et al.*, 2009). Cette étude appelle à tester par la modélisation de la communauté des carnivores du Serengeti, en tenant compte de la structure spatiale et sociale de ces populations, si l'on peut retrouver le même résultat que celui que nous avons mis en évidence ici – à savoir les deux types de patrons de circulation du virus à l'origine de la variation des immunités de groupe. D'autre part, les informations relatives à la circulation de l'agent infectieux dans ces populations hôtes alternatives (en particulier, les sérologies antérieures à 1994) devraient permettre de progresser dans notre compréhension du système lion/CDV.

5.5 *Conclusion*

Cette étude s'est focalisée sur une explication possible de l'émergence de la maladie de Carré, qui a décimé une grande partie de la population de lions au Serengeti en 1994. D'autres hypothèses ont été avancées, mais jusqu'à présent aucune d'entre elles ne nous a semblé parfaitement cohérente avec toutes les connaissances disponibles sur le système biologique. Bien que nous ne puissions affirmer que notre scénario (variation dans le niveau d'immunité de groupe due à des fluctuations stochastiques dans la circulation du virus) explique entièrement l'ensemble des événements relatifs à la population de lions du Serengeti, nous proposons ici une nouvelle interprétation des données sérologiques, peut-être plus intuitive mais jusque là non envisagée, et dont nous avons démontré la cohérence avec les données épidémiologiques.

D'autre part, ce scénario suggère un mécanisme plus général d'émergence de maladies infectieuses (ou plus précisément, de leur réémergence), qui pourrait être valable pour plusieurs autres systèmes hôtes/pathogènes. Il pourrait par exemple expliquer les impacts, apparemment variables d'une population à l'autre (Lavazza et Capucci, 1990; Le Gall-Reculé, 2002), provoqués par la maladie hémorragique virale du lapin. Dans les populations où le virus disparaît, le niveau d'immunité peut ainsi diminuer et la réintroduction du virus conduire à de violentes et mortelles épidémies. Nous traiterons dans la suite de ce manuscrit et pour ce système lapin/RHDV, mais également pour le système

lièvre brun (*Lepus europaeus*)/EBHSV (European Brown Hare Syndrome Virus), d'une variante de cette hypothèse prenant en compte l'évolution du virus.

Cinquième partie

HÉTÉROGÉNÉITÉ SPATIALE ET TEMPORELLE DES
ÉPIDÉMIES : IMPLICATIONS D'UNE IMMUNITÉ
PARTIELLEMENT CROISÉE ENTRE SOUCHES

Dans la partie IV, nous avons expliqué l'émergence, ou plus exactement la réémergence d'une maladie par la fragilisation de la population hôte, elle-même liée à la circulation de l'agent infectieux. Dans la même idée, nous proposons ici d'étudier les conséquences, non plus de l'introduction de l'agent infectieux dans une population hôte ayant perdu sa protection acquise suite à une précédente exposition, mais de l'apparition d'une nouvelle souche contre laquelle la population ne serait que partiellement protégée.

Ce travail repose sur l'hypothèse que la protection induite chez un hôte suite à son infection par une souche d'un agent infectieux pourrait être moins efficace contre d'autres souches du même agent. Ce mécanisme biologique, observé ou supposé pour plusieurs infections humaines (*e.g.* grippe, malaria, dengue ou méningite, Abu-Raddad et Ferguson 2004), est généralement expliqué par des mécanismes immunitaires et une variabilité antigénique de l'espèce pathogène (Lipsitch et O'Hagan, 2007). Nous appellerons dans la suite **protection partiellement croisée** entre souches une protection qui serait plus efficace contre la souche qui l'a induite que contre des souches différentes. A cette hypothèse s'oppose celle d'une **protection totalement croisée**, que nous serons également amenée à étudier. Ces deux notions ne devront pas être confondues avec une protection partielle et une protection totale, qui lorsqu'elles concernent la sensibilité de l'hôte désignent respectivement la possibilité ou non pour celui-ci d'être réinfecté.

L'existence d'une protection partiellement croisée entre souches a des implications majeures sur le patron de circulation de l'agent infectieux, qui expliquent l'intérêt croissant des épidémiologistes, et en particulier des modélisateurs, pour cette problématique. Parmi les processus sur lesquels une telle propriété peut agir, on pourra citer la distribution des souches dans une population hôte (Restif et Grenfell, 2006), dont l'étude est essentielle pour comprendre la phylogénie de l'agent infectieux mais aussi l'évolution de sa pathogénicité (Gupta et Maiden, 2001). Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la variabilité antigénique des agents infectieux doit permettre de concevoir des mesures plus efficaces pour le contrôle des maladies, notamment concernant la vaccination, qui doit protéger contre des pathogènes antigéniquement différents, ou les antibiotiques, dont l'utilisation conduit parfois à l'émergence de souches résistantes (Gupta et Maiden, 2001).

Contrairement à la plupart des auteurs, qui – d'après ce que nous avons lu – s'inté-

ressent essentiellement à la structure de la population des agents infectieux (par exemple Minayev et Ferguson 2009, pour un système proche de celui que nous étudions au Chapitre 6), nous avons choisi d'aborder cette étude du point de vue de l'hôte. Nous souhaitons en effet tester les conséquences de cette hypothèse sur le patron épidémique, et en particulier tester dans quelle mesure elle peut expliquer l'apparition soudaine de la maladie.

Dans le Chapitre 6, nous nous plaçons dans le cas le plus simple d'une petite population hôte homogène (c'est-à-dire dans laquelle toutes les associations à risque entre deux individus sont équiprobables) et de taille peu variable (sans mortalité induite par l'infection). Ce premier travail nous permet de comprendre comment la dynamique de l'infection peut être affectée par la coexistence des différentes souches, et l'affecte à son tour. Nous étudions la sensibilité des résultats à différents paramètres-clés du modèle, et à différents types de protection croisée. Ce travail présente un intérêt dans la mesure où peu d'études réalisées jusque-là ont pris en compte la stochasticité démographique du système, essentielle dans les processus d'apparition et d'extinction des souches, et encore plus particulièrement dans le cas d'une petite population, comme celle étudiée ici.

Le Chapitre 7 intègre à cette étude la structure spatiale de la population hôte, qui joue un rôle essentiel dans la propagation de l'agent infectieux, et une mortalité induite par l'infection. Ce travail a été motivé par la recherche d'explications aux observations faites sur les systèmes lagomorphes/lagovirus, aussi bien concernant la diversité des souches virales que les patrons épidémiques. Il n'est pas encore terminé : les résultats que nous présentons dans ce chapitre devront pour certains être approfondis et complétés.

6. PETITE POPULATION HÔTE HOMOGENÈNE : RÔLE DE LA PROTECTION PARTIELLEMENT CROISÉE ENTRE SOUCHES DANS LE PATRON ÉPIDÉMIQUE

6.1 Introduction

La survie à long terme d'un agent infectieux dépend essentiellement de ses capacités à se transmettre et à persister, dans l'organisme hôte ou dans l'environnement (Lipsitch et Moxon, 1997; de Jong *et al.*, 2000). En réponse aux pressions de sélection exercées sur les hôtes par les maladies infectieuses, des stratégies permettant de lutter contre les infections ont pu apparaître chez leurs hôtes. La mémoire immunitaire, dont les vertébrés bénéficient pour lutter contre des agents infectieux qu'ils ont déjà rencontrés, est l'une de ces stratégies (Pancer et Cooper, 2006). Elle peut en outre avoir pour conséquence de limiter la transmission des infections; l'immunité de groupe acquise progressivement par une population hôte représente ainsi un handicap majeur à la survie à long terme d'un agent (de Jong *et al.*, 2000). Une grande évolvabilité, qui pourrait expliquer la grande diversité génétique que présentent certains microparasites (*e.g.* les lagovirus du lièvre et du lapin, Le Gall-Reculé *et al.* 2003, 2006), peut être un moyen pour eux de contourner cet obstacle (Smith *et al.*, 2004a).

Parmi les pathogènes humains, grippe (de Jong *et al.*, 2000), méningite (Lipsitch et O'Hagan, 2007) ou dengue (Mongkolsapaya *et al.*, 2003) montrent une large gamme de variants, souches ou sérotypes, qui peuvent présenter des différences en termes de virulence ou transmissibilité (Gupta et Anderson, 1999), mais aussi des différences antigéniques (Gomes *et al.*, 2004). Ces dernières, impliquées dans la reconnaissance de l'agent par les anticorps de l'hôte, pourraient avoir des répercussions sur l'efficacité de la mémoire immunitaire vis-à-vis d'une souche différente de celle responsable d'une infection antérieure (Andreasen *et al.*, 1997; Abu-Raddad et Ferguson, 2004; Nuno *et al.*, 2005). Une moindre efficacité de la protection vis-à-vis d'une souche différente de celle qui l'a induite (pro-

tection que nous qualifions de « partiellement croisée ») peut avoir des conséquences très importantes pour la dynamique de circulation de l'agent infectieux. L'arrivée dans une population d'une nouvelle souche, contre laquelle les individus guéris sont moins efficacement protégés, peut ainsi augmenter l'incidence des infections (Recker *et al.*, 2007), sans qu'il soit nécessaire de supposer cette souche intrinsèquement plus infectieuse ou plus transmissible. Ce sont ces conséquences, que la protection partiellement croisée peut avoir sur le patron épidémique de la maladie, qui vont nous intéresser dans cette étude.

Des études théoriques, pour la plupart récentes, se sont déjà attachées à étudier l'effet d'une immunité partiellement croisée. Certaines, très réalistes, ont permis de retrouver des dynamiques d'évolution microbienne proches de celles observées (*e.g.* Ferguson *et al.* 2003 pour la grippe), ou encore des cycles dans la prévalence des souches expliquant la périodicité de leurs apparitions (*e.g.* Castillo-Chavez *et al.* 1989 pour la grippe ; Adams *et al.* 2006, Wearing et Rohani 2006 pour la dengue). D'autres travaux, plus conceptuels, ont été motivés par la recherche des conditions de coexistence et des caractéristiques des souches en co-circulation (Gupta et Anderson, 1999; Esteva et Vargas, 2003; Abu-Raddad et Ferguson, 2004; Buckee *et al.*, 2004; Recker *et al.*, 2007). Cependant, parmi ces études, rares sont celles qui traitent du patron épidémique à proprement parler, en modélisant l'apparition et l'invasion des souches de façon réaliste et en envisageant différents types de protection croisée. Ainsi, à de rares exceptions près (Ferguson *et al.*, 2003; Kirupaharan et Allen, 2004; Minayev et Ferguson, 2009) les modèles développés sont des modèles déterministes (Castillo-Chavez *et al.*, 1989; Andreasen *et al.*, 1997; Gomes *et al.*, 2002; Nuno *et al.*, 2005), qui ne nous semblent pas être les plus appropriés pour étudier les processus d'apparition, d'invasion et de persistance des souches. Le nombre de souches prises en compte est souvent très limité (généralement 2 ou 4, Castillo-Chavez *et al.* 1989; Dawes et Gog 2002; Kamo et Sasaki 2002; Nuno *et al.* 2005; Adams *et al.* 2006; Restif et Grenfell 2006), ce qui ne permet pas d'étudier l'évolution de l'agent infectieux, ni de modéliser une interaction complexe, par exemple une protection croisée qui dépend plus finement d'une distance (*e.g.* génétique) entre les souches. Le nombre de souches en interaction peut de plus changer sensiblement le comportement du système (Gomes *et al.*, 2002; Kamo et Sasaki, 2002). Enfin, la protection partiellement croisée qui suit la guérison se traduit dans ces modèles presque exclusivement par une sensibilité réduite des hôtes

à la réinfection (Castillo-Chavez *et al.*, 1989; Gupta et Anderson, 1999; Ferguson *et al.*, 2003; Restif et Grenfell, 2006); si une moindre infectivité des hôtes réinfectés est parfois mentionnée (Andreasen *et al.*, 1997; Gog et Swinton, 2002), le rôle respectif de chacune de ces deux hypothèses est encore peu clair (Dawes et Gog, 2002; Ferguson et Andreasen, 2002). Le cas d'une protection en termes de réduction de la gravité de la maladie, pourtant évoqué dans Gomes *et al.* (2004), n'est pas traité dans ces études.

Nous proposons ici de tester à l'aide d'un modèle stochastique l'effet que peut avoir une protection partiellement croisée entre souches sur le patron épidémique. Nous nous plaçons dans le cas d'une petite population hôte, rarement étudié lorsque la problématique concerne des maladies humaines, mais plus adapté dans d'autres contextes, notamment celui de la conservation de la faune sauvage. Dans ce type de populations, où les effectifs sont faibles, les fluctuations stochastiques dans la démographie peuvent jouer un rôle important dans la disparition de l'infection.

Nous étudierons les rôles respectifs d'une protection en termes de réduction de sensibilité à la réinfection ou de transmission moins efficace par les individus réinfectés. Diverses formes d'interactions entre souches ont été modélisées (Andreasen *et al.*, 1997; Gupta et Anderson, 1999; Gomes *et al.*, 2002; Ferguson *et al.*, 2003); la corrélation entre phylogénie et proximité antigénique, défendue par Smith *et al.* (2004a) concernant des souches grippales (influenza A), est remise en question par Recker *et al.* (2007) sur des arguments relatifs à des résultats de modélisation. Nous testerons l'impact d'une telle relation dans le comportement du système, en comparant les résultats obtenus avec une protection indépendante ou au contraire fonction de la distance génétique supposée entre souches. Afin de bien comprendre les mécanismes de succession des souches et comment celle-ci détermine le patron épidémique de la maladie, nous testerons l'effet de plusieurs paramètres du modèle (taux de renouvellement de la population, taux de mutation et durée moyenne de protection totale après guérison) sur ces résultats. Enfin, l'étude du patron épidémique sera complétée par la prise en compte d'une protection en termes de moindre gravité de la réinfection. Nous regarderons de quelle façon la dépendance de la gravité des réinfections à l'interaction entre souches affecte la répartition dans le temps des cas de maladie.

6.2 Matériels et méthodes

6.2.1 Description du modèle développé

Le modèle de base

On construit un modèle stochastique dérivé du modèle *SIRS* classique. Les hôtes naissent totalement sensibles à l'infection. Les individus sensibles (*S*) s'infectent selon une loi d'action de masse ψ de la forme βSI (mais où le coefficient β dépendra à la fois de la sensibilité des *S* et du pouvoir infectieux des *I*, voir plus loin). Les individus infectieux (*I*) guérissent (on ne considère dans cette étude aucune mortalité due à l'infection). Ils connaissent alors une phase pendant laquelle ils sont totalement protégés contre la réinfection (*R*), puis redeviennent partiellement sensibles (*S* à nouveau, avec une probabilité d'infection éventuellement diminuée). La population présente un taux de natalité et un taux de mortalité constants, qui s'appliquent de la même façon à tous les compartiments.

On mémorise l'histoire infectieuse de chaque individu hôte, c'est-à-dire le numéro des souches qui l'ont déjà infecté. De nouvelles souches apparaissent par mutation chez les individus infectieux. Toutes les souches sont supposées identiques (mêmes taux de transmission et durée d'infection induite chez un individu **naïf**), en-dehors de leurs distances aux autres souches, qui déterminent leur interaction avec les hôtes partiellement protégés. Ni le nombre total de souches pouvant apparaître, ni le nombre total d'infections subies par un même hôte au cours de sa vie n'est *a priori* limité. On ne modélise pas la coinfection ou la superinfection : un individu n'est jamais infecté par plus d'une souche à un instant donné.

On représente à la Figure 6.1 le diagramme du modèle en compartiments. Le temps de séjour de chaque individu dans chaque compartiment est tiré aléatoirement selon une loi exponentielle dont le paramètre est rapporté dans le Tableau 6.1.

Modélisation de la protection partiellement croisée

La protection partielle, qui persiste chez les individus guéris après disparition de la protection totale, peut concerner trois traits différents de l'interaction hôte/virus : la sensibilité à la réinfection de l'hôte guéri (*s*), la transmission de l'agent infectieux par l'hôte réinfecté (*t*) et/ou la gravité de la réinfection (*g*). On appellera $\sigma_c(h_i, p_j)$ la **protection** concernant le trait *c* dont bénéficie l'hôte h_i vis-à-vis de la souche p_j , et **vulnérabilité** en

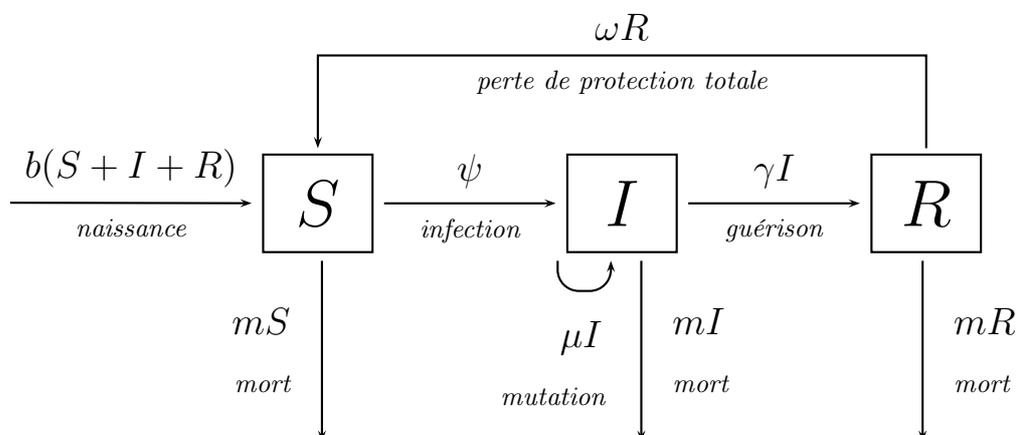


Fig. 6.1: Schéma du modèle de base en compartiments. On considère trois classes d'individus : les sensibles (S) (naïfs ou partiellement protégés), les infectieux (I) et les totalement résistants (R). Cette représentation est une simplification du modèle, centré sur l'individu, et dans lequel chaque individu de chacune des trois classes a une histoire qui lui est propre. Par exemple, les I ne sont pas tous infectés par la même souche, et n'ont pas tous le même pouvoir infectieux. De la même façon, les S ne sont pas tous également sensibles à une souche donnée.

Tab. 6.1: Événements modélisés au sein de la population, et taux auxquels ils se produisent.

Événements	Taux
reproduction d'un S , I ou R	b
mort d'un S , I ou R	m
infection de S_i par la souche p_j	$\beta \cdot \nu_s(S_i, p_j) \sum_k \nu_i(I_k, p_j) \cdot \delta(I_k, p_j)$
mutation chez I_k	μ
guérison d'un I	γ
perte de protection totale d'un R	ω

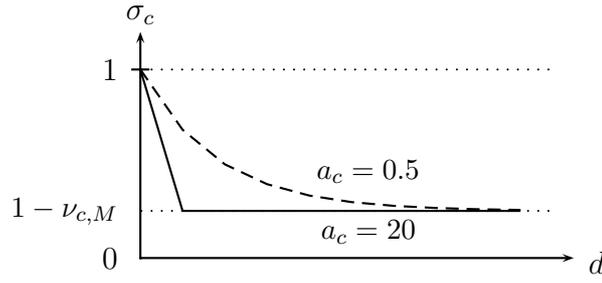


Fig. 6.2: Diminution de la protection croisée en fonction de la distance entre souches, pour $a_c = 20$ (ligne continue) et $a_c = 0.5$ (pointillés). Sur cette figure, et sur celles qui suivront, la protection croisée est représentée par une fonction continue pour une meilleure lisibilité. Notons que le choix de la distance entre souches implique en réalité que celle-ci soit exprimée par un entier (voir Figure 6.3) ; les valeurs des protections croisées utilisées dans notre étude sont celles que cette fonction prend en $d = 0, 1, 2, \dots$

c la grandeur $\nu_c = 1 - \sigma_c$. Ces grandeurs sont comprises entre 0 et 1 ; selon notre définition de la protection σ_c , un individu guéri redevenu S voit sa sensibilité multipliée par ν_s par rapport un individu naïf, un individu réinfecté a un pouvoir infectieux multiplié par ν_t et développe une maladie dont la gravité est multipliée par ν_g par rapport à un individu infecté pour la première fois.

Un individu sensible h_i a donc une probabilité $\beta \cdot \nu_s(h_i, p_j) \cdot \nu_t(h_k, p_j)$ d'être infecté par un hôte h_k porteur de la souche j . D'où :

$$\psi = \beta \sum_{i,j,k} \nu_s(h_i, p_j) \cdot \nu_t(h_k, p_j) \cdot \delta(h_k, p_j) \quad (6.1)$$

avec $\delta(h_k, p_j) = 1$ si l'individu h_k est infecté par la souche j , 0 sinon.

Nous exprimons la protection de la façon suivante :

$$\sigma_c(h_i, p_j) = 1 - \nu_{c,M} \cdot (1 - e^{-a_c \cdot d(h_i, p_j)}) \quad (6.2)$$

où $\nu_{c,M}$ est la vulnérabilité maximale d'un individu guéri face aux souches virales, $d(h_i, p_j)$ est la distance entre la souche p_j et celles que l'hôte h_i a déjà connues, et a_c est un coefficient qui contrôle la vitesse à laquelle la protection décroît avec la distance entre souches. Selon cette expression, $d = 0 \Rightarrow \sigma_c = 1$ (*i.e* la protection est totale) et $d = +\infty \Rightarrow \sigma_c = 1 - \nu_{c,M}$ (la vulnérabilité est maximale, ou encore : la protection est minimale) (voir Figure 6.2).

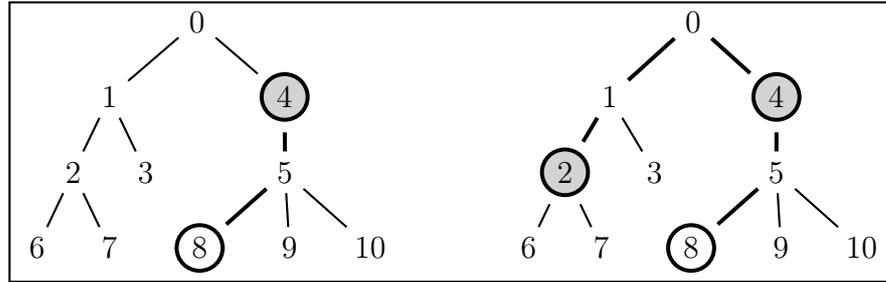


Fig. 6.3: Sur cet exemple, la souche initiale est la souche n°0, les 10 autres étant obtenues par mutations (les traits relient chaque souche à sa descendance). On reporte en gras les événements de mutation qui séparent les souches entourées d'un cercle. La protection vis-à-vis de la souche 8 d'un individu ayant été infecté par la souche 4 sera calculée avec $d = 2$ (figure de gauche). La protection vis-à-vis de la souche 8 d'un individu ayant déjà été infecté par les souches 2 et 4 sera aussi calculée avec $d = 2$, car c'est la distance minimale qui est retenue (figure de droite).

Calcul de la distance entre souches

On choisit la distance $d(p_k, p_j)$ entre deux souches égale au nombre d'événements de mutation qui les séparent (voir Figure 6.3). La distance d entre une souche et l'ensemble de souches Γ_i déjà rencontrées par un hôte h_i est prise égale au minimum des distances de cette première souche à chacune des souches de l'ensemble :

$$d(h_i, p_j) = \min_{(p_k \in \Gamma_i)} (d(p_k, p_j)) \quad (6.3)$$

Le choix du minimum des distances revient à considérer pour chacune des souches auxquelles l'hôte est exposé la protection maximale dont il est susceptible de bénéficier au vu de son histoire infectieuse.

6.2.2 Choix des valeurs des paramètres

Afin de nous affranchir d'un éventuel effet de la variation de la taille de la population hôte, qui n'est pas le sujet de notre étude, nous avons choisi un taux de mortalité m constant, égal au taux de natalité b . De plus, l'infection n'est jamais mortelle et sa durée moyenne est fixée à γ^{-1} ; sa gravité sera ici considérée en termes de détectabilité des symptômes. Cette grandeur n'intervient donc pas dans la dynamique de l'infection : on s'y intéressera uniquement lors de l'étude des patrons épidémiques de la section 6.3.4.

Dans le but d'alléger le texte, on appellera **protection globale** (éventuellement partiellement croisée) la grandeur $(1 - \nu_s \nu_t)$. Cette grandeur sera notée σ_{st} . Il s'agit bien

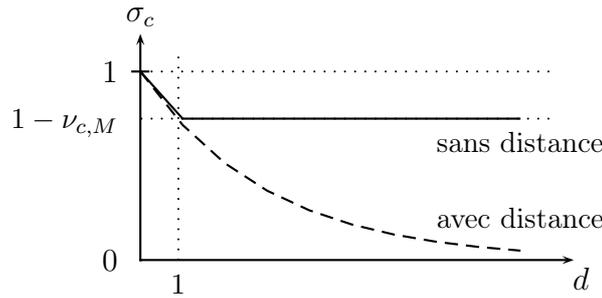


Fig. 6.4: Formes de protection partiellement croisée traitées dans cette étude : sans prise en compte de la distance entre souches (ligne continue) ou protection qui diminue avec cette distance (tirets). Comme sur la Figure 6.2, on représente les fonctions continues, mais ce sont leurs valeurs pour les distances d entières qui seront utilisées.

d'une protection, puisque $\nu_s \nu_t$ est une vulnérabilité. De plus, lorsque l'un de ces deux facteurs est nul, c'est-à-dire lorsque la protection est totale sur l'un des traits s ou t , on aura $\sigma_{st} = 1$ (la protection globale est totale).

Dans un premier temps (section 6.3.1), la protection croisée ne dépendra pas de la distance entre souches : un hôte partiellement protégé bénéficiera de la même protection contre toutes les souches qui ne l'ont pas encore infecté ($a_s = a_t = 20$). Dans un second temps (sections 6.3.2 puis 6.4), cette distance sera prise en compte, dans la protection en sensibilité σ_s , **ou** en transmission σ_t . Dans cette seconde partie, on choisira en outre une protection nulle contre une souche très différente de celles connues ($\nu_{c,M}=1$). Les valeurs du coefficient a_c seront choisies de façon à permettre la comparaison avec les résultats de la première partie (même valeur à $d = 1$, voir Figure 6.4). Notons que l'expression de σ_c (équation 6.2) implique une protection totale lorsque la distance entre souches est nulle ; ceci est en particulier vrai concernant la protection en sensibilité à la réinfection (σ_s), donc exclut toute réinfection par une souche déjà connue.

La population hôte est homogène (tous les couples d'individus sont équivalents du point de vue du contact à risque), formée initialement de 995 individus naïfs et de 5 individus infectieux, tous infectés par la même souche virale. On considère $\gamma = 0.14$, soit une durée infectieuse durant en moyenne environ 7 unités de temps.

Les paramètres par défaut valent $\mu = 0.0005$, $\omega = 0.033$, **et** $b = 0.0014$, mais on fera varier ces valeurs pour tester leur effet sur nos résultats. On considère trois valeurs différentes de β , donc de R_0 (2, 10 et 30). L'objectif de cette étude est de tester les rôles respectifs des protections en termes de sensibilité et de transmission (σ_s et σ_t) sur la

Tab. 6.2: Paramètres, valeurs par défaut et autres valeurs testées.

Nom	Signification	Valeur par défaut	Valeurs testées
K	taille initiale de la population	1000	/
$b = m$	taux de natalité (/mortalité)	$1.4 \cdot 10^{-3}$	$\{7 \cdot 10^{-4}, 2.8 \cdot 10^{-3}\}$
β	coefficient de transmission	$4.2 \cdot 10^{-3}$	$\{2.8 \cdot 10^{-4}, 1.4 \cdot 10^{-3}\}$
μ	taux de mutation	$5 \cdot 10^{-4}$	$\{2 \cdot 10^{-4}, 10^{-3}\}$
γ	taux de guérison	0.14	/
ω	taux de perte de prot. totale	0.033	$\{0.01, 0.1\}$

dynamique de succession des souches et sur le patron épidémique. Pour cela, on réalise 40 réplicats pour chaque jeu de paramètres envisagé, sur 7300 unités de temps.

On récapitule les valeurs des paramètres testées dans les Tableaux 6.2 et 6.3. Les simulations sont réalisées selon l'algorithme de Gillespie. Le code a été implémenté en C++.

6.2.3 Description du patron épidémique

Le mode endémique

On considère que le régime endémique correspond à de faibles fluctuations autour des prévalences les plus souvent observées. Pour déterminer ces valeurs, on s'intéresse à la distribution du nombre d'infectieux relevé quotidiennement (*i.e.* à chaque unité de temps) après l'épidémie initiale (on enlève les 200 premiers relevés) et avant extinction du virus. Cette distribution est évaluée sur l'ensemble des réplicats pour chaque jeu de paramètres. Le **mode endémique** sera choisi égal à **la prévalence la plus fréquemment observée**.

Critère d'épidémie

Il est difficile de déterminer numériquement une épidémie. Celle-ci peut être définie comme une augmentation inhabituelle du nombre d'infectieux dans la population. Il nous faut choisir un seuil qui déterminera si une augmentation est « inhabituelle », *i.e.* qui discriminera les périodes d'épidémie des périodes d'endémie. Lorsque la distribution des prévalences est bimodale et que le premier mode (correspondant à la plus faible prévalence) a été identifié comme le mode endémique, le second sera considéré comme le mode

Tab. 6.3: Combinaisons des formes de protection envisagées. Les trois premières colonnes correspondent à la protection en sensibilité, les trois suivantes à la protection en transmission, et la dernière à la protection globale. La couleur de fond annonce les couleurs qui seront utilisées pour représenter les résultats pour chacune de ces combinaisons.

$\sigma_s(d=1)$	a_s	$\nu_{s,M}$	$\sigma_t(d=1)$	a_t	$\nu_{t,M}$	$\sigma_{st}(d=1)$
0	20	1	0	20	1	0
0.5	20	0.5	0	20	1	0.5
0.3	20	0.7	0.3	20	0.7	0.5
0	20	1	0.5	20	0.5	0.5
0.75	20	0.25	0	20	1	0.75
0.5	20	0.5	0.5	20	0.5	0.75
0	20	1	0.75	20	0.75	0.75
0.9	20	0.1	0	20	1	0.9
0.7	20	0.3	0.7	20	0.3	0.9
0.5	20	0.5	0.8	20	0.2	0.9
0	20	1	0.9	20	0.9	0.9
0.99	20	0.01	0	20	1	0.99
0.9	20	0.1	0.9	20	0.1	0.99
0	20	1	0.99	20	0.01	0.99
0.5	0.7	1	0	20	1	0.5
0	20	1	0.5	0.7	1	0.5
0.75	0.3	1	0	20	1	0.75
0	20	1	0.75	0.3	1	0.75
0.9	0.1	1	0	20	1	0.9
0	20	1	0.9	0.1	1	0.9

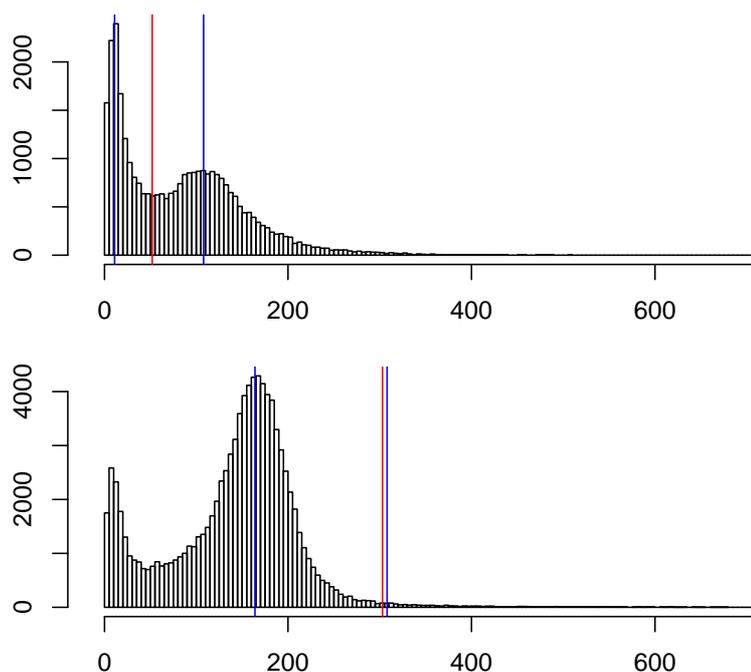


Fig. 6.5: Histogrammes (en nombre de relevés, ordonnées) des prévalences (abscisses) sur deux formes de protection croisée différentes ; le mode endémique est la prévalence la plus fréquemment observée (en bleu et à gauche sur les deux graphes). Les deux distributions sont bimodales. Sur le graphe du haut, le mode endémique est celui correspondant à la plus petite des deux prévalences, et le mode épidémique est alors identifié comme l'autre mode (en bleu, à droite). Le seuil épidémique est alors placé à la prévalence la moins fréquente entre ces deux modes (en rouge). Sur le graphe du bas, le mode endémique correspond à la plus élevée des deux prévalences ; le seuil épidémique est alors choisi égal à la plus petite prévalence supérieure au mode endémique qui corresponde à un minimum local en fréquence (en rouge).

épidémique. On attribue alors au seuil la prévalence la moins fréquemment observée entre ces deux modes, qui « sépare » ces deux régimes. Dans les autres cas, on prendra le premier minimum local de la fréquence après le mode endémique (voir Figure 6.5). Afin de nous assurer que ce minimum n'est pas artefactuel (notamment lorsque le nombre de relevés est relativement petit), on imposera que la fréquence relevée pour ce minimum fasse moins de $4/5$ de celle du mode endémique. La prévalence correspondant au premier minimum local ainsi identifié sera notre estimation du seuil au-delà duquel on est en-dehors de la zone de fluctuations supposées normales autour de l'endémie.

Ce seuil épidémique permettra d'identifier les épidémies enregistrées pour chaque répliquat, dont nous étudierons la fréquence.

L'hétérogénéité temporelle de la prévalence

Lors de l'étude de la protection en termes de moindre gravité, ou de l'effet des autres paramètres (taux de mutation, durée de protection totale et vitesse de renouvellement de la population), nous comparerons les distributions des prévalences entre elles directement, plutôt que la fréquence des épidémies. En effet, pour certaines simulations l'agent infectieux s'éteint rapidement, ce qui limite considérablement le nombre de relevés. L'estimation du seuil peut alors être imprécise, et les résultats très sensibles à cette estimation. Travailler sur les distributions directement, qui, elles, montrent des différences assez nettes, permet d'éviter cet écueil.

La fréquence des épidémies et leur amplitude ne sont pas directement accessibles à partir des distributions, mais peuvent être appréhendées par la **dispersion des prévalences** au-delà du mode endémique, calculée de la façon suivante :

$$\sqrt{\frac{\sum_{i,p_i > p_m} (p_i - p_m)^2}{\sum_{i,p_i > p_m} 1}} \quad (6.4)$$

où p_m est la prévalence endémique, et $\{p_i\}$ l'ensemble des prévalences relevées. En effet, une valeur élevée de cette grandeur traduira des écarts plus fréquents et/ou plus importants, donc un patron épidémique *a priori* plus marqué.

6.3 Résultats

6.3.1 Sans prise en compte de la distance entre souches

On rapporte ici les résultats obtenus sans considérer la distance entre souches ; la protection d'un hôte est totale contre les souches qui l'ont déjà infecté, et minimale ($\sigma_c = 1 - \nu_{c,M}$) pour les souches qu'il ne connaît pas encore. On attribue ici aux paramètres leurs valeurs par défaut (voir Matériels et Méthodes), et on rapporte les résultats pour les trois valeurs de R_0 testées.

Nombre de souches en co-circulation

On s'intéresse tout d'abord au nombre de souches qui coexistent à chaque instant dans la population. Afin de ne pas comptabiliser les souches qui s'éteignent avant d'être transmises, on ne tient compte que de celles qui infectent au moins 2 individus à la même date. On observe sur la Figure 6.6 que la protection croisée globale σ_{st} joue un rôle

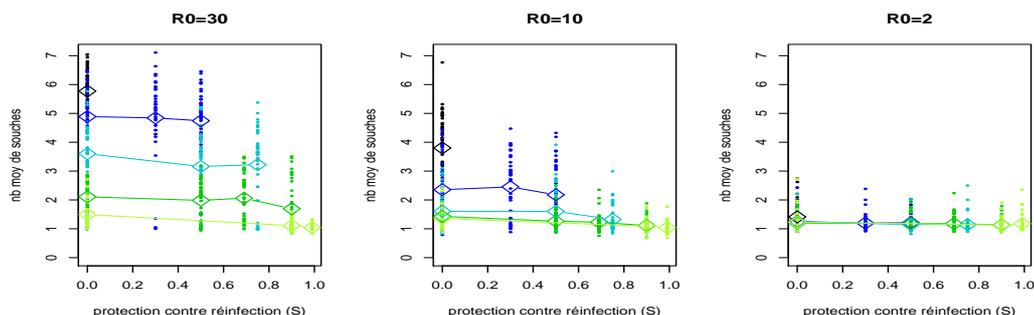


Fig. 6.6: Nombres moyens de souches en co-circulation par réplicat (\bullet), et moyenne par jeu de paramètres (\diamond), en fonction de la protection contre la réinfection (σ_s) et pour différentes valeurs de la protection globale; en noir : $\sigma_{st} = 0$ (pas de protection croisée), bleu : $\sigma_{st} = 0.5$, turquoise : $\sigma_{st} = 0.75$, vert : $\sigma_{st} = 0.9$ et vert clair : $\sigma_{st} = 0.99$. De gauche à droite : $R_0 = 30$, $R_0 = 10$ et $R_0 = 2$.

primordial dans le nombre moyen des souches coexistantes. Ce nombre dépend directement de la fréquence d'apparition des souches mutantes, de leur probabilité de se propager au sein de la population hôte, et de leur durée de persistance après invasion. Ces grandeurs sont d'autant plus grandes que la protection est faiblement croisée. Si le nombre moyen de souches se maintient à un niveau élevé, soulignons que cet équilibre est dynamique, et que les souches, qui apparaissent et envahissent facilement, se succèdent dans le temps.

Pour une même valeur de σ_{st} , une plus forte protection contre la réinfection (σ_s) peut légèrement réduire le nombre moyen de souches en circulation. L'invasion par les souches mutantes pourrait en effet être moins probable, ce qui ne serait pas complètement compensé par leur plus longue persistance, due à la moindre protection en transmissibilité (σ_t).

Enfin, sans surprise, le nombre moyen de souches diminue lorsque le taux de transmission diminue : pour $R_0 \leq 10$ il dépasse rarement la valeur 2 pour des protections globales fortement croisées.

Fréquence des épidémies

La détermination d'un seuil épidémique permet d'estimer le nombre d'épidémies observées par réplicat ; on considère que pour être comptabilisées séparément, la fin d'une épidémie et le début de la suivante doivent être séparés de plus de 10 unités de temps. La protection croisée joue sur la durée de persistance de l'agent infectieux (toutes souches confondues), durée qui elle-même autorise un plus ou moins grand nombre d'événements

épidémiques. Nous préférons par conséquent rapporter la fréquence des épidémies, à savoir leur nombre divisé par la durée de persistance du virus pour chaque réplikat, plutôt que le nombre des épidémies brut. On ne comptabilise pas l'épidémie initiale, commune à quasiment tous les réplikats.

On observe sur les graphes de la Figure 6.7 qu'une protection globale plus fortement croisée peut conduire à des épidémies plus fréquentes (pour $R_0 = 30$ et $R_0 = 10$). À σ_{st} fixé, une plus forte protection en sensibilité (σ_s) semble généralement réduire la fréquence des épidémies. On observe des écarts à cette tendance, qui s'expliquent soit par une précision insuffisante dans l'estimation du seuil épidémique (pour $\{\sigma_{st} = 0.75, R_0 = 30\}$), soit par une très rapide extinction du virus qui se répercute fortement sur la fréquence calculée (pour $\{\sigma_{st} = 0.9, R_0 = 10\}$ et $\{\sigma_{st} = 0.99, R_0 = 10\}$). Enfin, une diminution de R_0 , c'est-à-dire une réduction de la transmission virale, réduit généralement la fréquence des épidémies. Ce n'est pourtant pas systématique : on constate que pour $\sigma_{st} \leq 0.75$ (*courbes bleues et turquoise*) le passage de $R_0 = 30$ à $R_0 = 10$ augmente la fréquence moyenne des épidémies. Ceci s'explique par notre définition de l'épidémie par rapport à l'endémie ; pour $R_0 = 30$ et $\sigma_{st} \leq 0.75$ le nombre d'infectieux se maintient à un niveau élevé de façon quasi-permanente, et le seuil épidémique est très élevé ; les épidémies correspondent alors à de rares épisodes de très fortes prévalences. Pour $R_0 = 10$, la transmission est moins bonne, les prévalences sont plus faibles mais le seuil épidémique aussi ; les épidémies correspondent à de larges fluctuations, plus fréquentes que précédemment mais de prévalences moins élevées. Ce passage d'un régime endémique à prévalence élevée à un régime « à épidémies » explique également en partie la cassure dans la courbe $\{\sigma_{st} = 0.5, R_0 = 10\}$. C'est aussi l'explication aux épidémies plus fréquentes obtenues pour une protection globale plus forte.

On représente à la Figure 6.8 deux exemples de tels patrons, obtenus pour le même R_0 mais pour des protections globales croisées d'intensités différentes. Sur le graphe du haut (protection faiblement croisée), on relève peu d'épidémies, mais une prévalence de l'infection continuellement très élevée. Notons que les épidémies succèdent à des phases pendant lesquelles la prévalence de l'infection a nettement chuté. Sur le graphe du bas (protection fortement croisée), les épidémies sont plus fréquentes, dues à des fluctuations plus nettes ; celles-ci conduisent aussi plus rapidement à l'extinction de l'agent infectieux. On qualifiera le premier type de patron de « endémique » et le second de patron « épi-

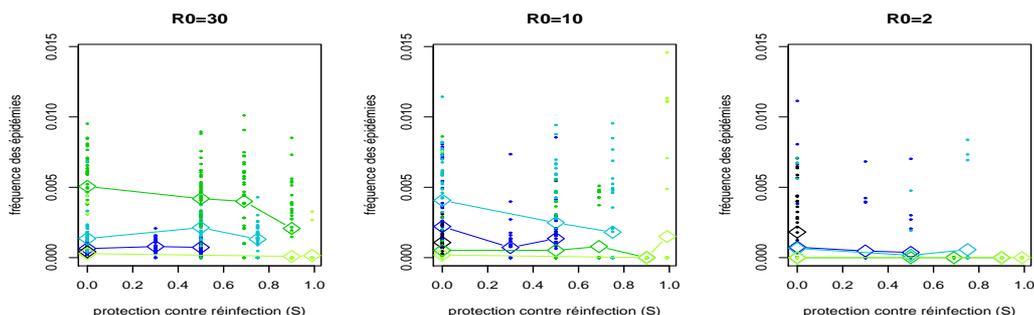


Fig. 6.7: Fréquences des épidémies par réplikat (\bullet), et moyenne par jeu de paramètres (\diamond), en fonction de la protection contre la réinfection (σ_s) et pour différentes valeurs de la protection globale; en noir : $\sigma_{st} = 0$ (pas de protection croisée), bleu : $\sigma_{st} = 0.5$, turquoise : $\sigma_{st} = 0.75$, vert : $\sigma_{st} = 0.9$ et vert clair : $\sigma_{st} = 0.99$. De gauche à droite : $R_0 = 30$, $R_0 = 10$ et $R_0 = 2$.

démique ». La succession des souches pour un de ces réplikats est rapportée à la Figure 6.9.

6.3.2 Protection croisée qui diminue avec la distance entre souches

Fréquence des épidémies

La diminution de la protection croisée avec la distance entre les souches est susceptible de jouer sur la fréquence des épidémies (voir Figure 6.10). Les cas où l'effet est significatif sont cependant rares (voir Tableau 6.4).

Pour $R_0 = 30$, on observe que lorsque σ_t diminue avec la distance entre souches (*cas appelé « $S = 0$ »*), les épidémies sont plus rares. En effet, la persistance des souches en période d'endémie se trouve prolongée, et les événements épidémiques, qui suivent nécessairement une réduction du nombre de souches en circulation, sont moins fréquents. Cet effet disparaît lorsque σ_{st} augmente, en raison de la disparition de ces phases endémiques.

Dans les autres cas, aucun effet n'est clairement mis en évidence, en raison soit du petit nombre de souches susceptibles d'interagir ($R_0 = 2$), soit des effets antagonistes d'une réduction de la protection croisée, qui favorise l'invasion, donc potentiellement les épidémies, mais aussi l'existence et la persistance des phases endémiques ($\{\sigma_{st} \leq 0.75, R_0 = 10\}$).

6.3.3 Sensibilité des résultats aux paramètres

Nous avons choisi ici de comparer des grandeurs directement calculées sur la distribution des prévalences pour chaque jeu de paramètres, plutôt que les fréquences d'épidémies

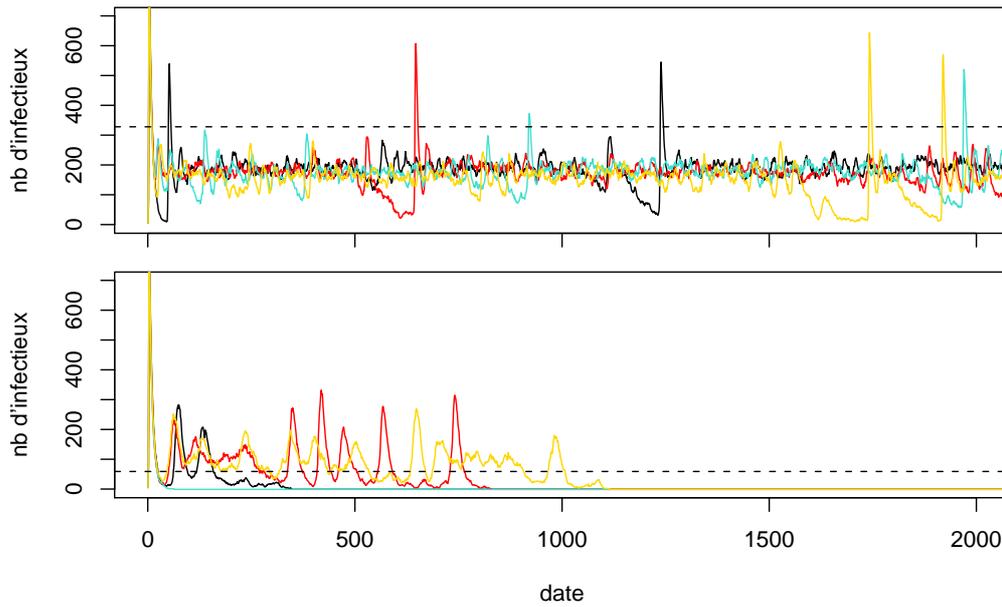


Fig. 6.8: Nombres d'infectieux au cours du temps, relevés pour 4 réplicats (les courbes de couleurs représentent chacune un réplicat). En haut : $\{\sigma_s = 0.315, \sigma_t = 0.315, R_0 = 30\}$ (protection faiblement croisée). En bas : $\{\sigma_s = 0.71, \sigma_t = 0.7, R_0 = 30\}$ (protection fortement croisée). En pointillés : seuil au-delà duquel on considère qu'il y a épidémie (respectivement 328 et 59 infectés).

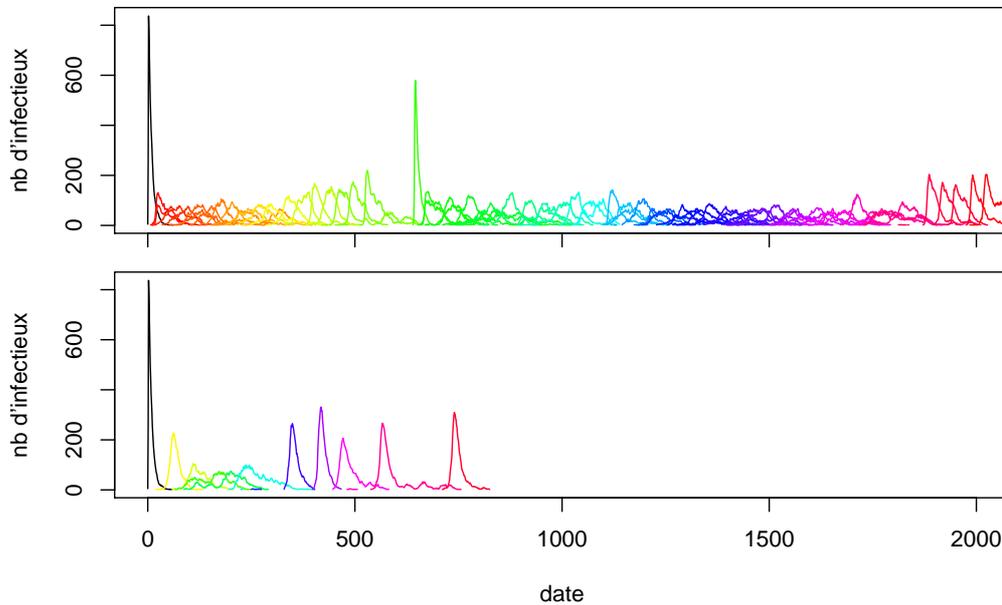


Fig. 6.9: Nombre d'infectieux par souche au cours du temps, relevé pour un réplicat (les courbes de couleurs correspondent chacune à une souche). En haut : $\{\sigma_s = 0.315, \sigma_t = 0.315, R_0 = 30\}$ (protection faiblement croisée). En bas : $\{\sigma_s = 0.71, \sigma_t = 0.7, R_0 = 30\}$ (protection fortement croisée). Le réplicat rapporté ici est celui représenté en rouge sur la Figure 6.8.

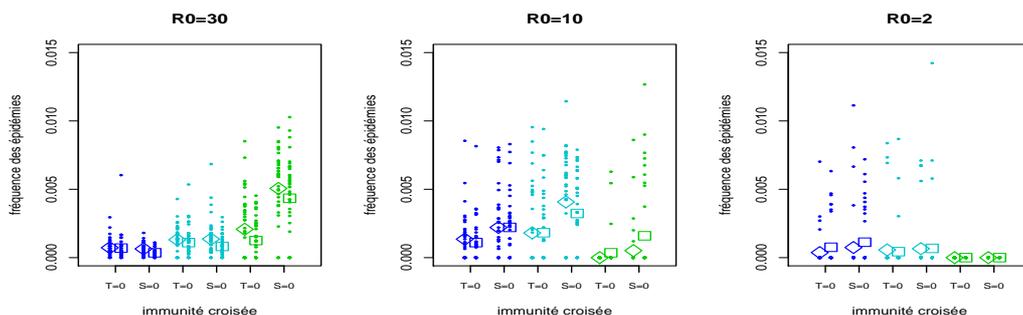


Fig. 6.10: Fréquence des épidémies par réplicat (points), et moyenne sur le jeu de paramètres (symboles). (\diamond : sans) et (\square : avec) prise en compte de la distance entre souches dans le calcul de la protection croisée. ($T = 0$) : σ_s fonction décroissante de d et $\sigma_t = 0$; ($S = 0$) : σ_t fonction décroissante de d et $\sigma_s = 0$. En bleu : $\sigma_{st}(d = 1) = 0.5$, turquoise : $\sigma_{st}(d = 1) = 0.75$ et vert : $\sigma_{st}(d = 1) = 0.9$.

Tab. 6.4: p -values obtenues pour le test de Wilcoxon, où H_1 est l'hypothèse selon laquelle « la fréquence des épidémies est plus petite lorsque la protection croisée diminue avec la distance entre souches. »

$\sigma_{st}(d = 1)$		$R_0 = 30$	$R_0 = 10$	$R_0 = 2$
0.5	$S = 0$	9.10^{-4}	0.7	0.94
	$T = 0$	0.15	0.2	0.86
0.25	$S = 0$	0.03	0.1	0.37
	$T = 0$	0.082	0.6	0.49
0.1	$S = 0$	0.09	0.9	1
	$T = 0$	0.13	0.96	1

pour chaque réplicat, trop sensibles à la détermination du seuil, lui-même parfois difficile à estimer. Nous reportons donc ici le mode identifié comme endémique, et une grandeur qui exprime la **dispersion** des relevés au-delà de ce mode (voir Matériels et Méthodes, section 6.2.3).

Effet du renouvellement de la population b

On s'attend à ce que le paramètre b intervienne dans deux types d'événement. Tout d'abord, un fort taux de natalité permet le renouvellement rapide de la population, donc réduit les risques d'extinction de l'agent infectieux à faible prévalence. En particulier, lorsque la population est largement protégée contre une souche donnée, cela doit permettre

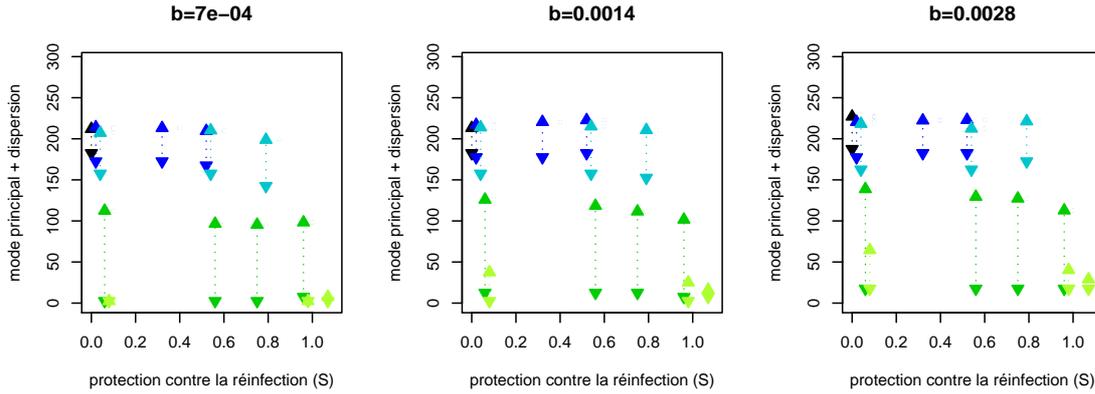


Fig. 6.11: Comparaison des distributions des prévalences pour $b = 0.0007$, $b = 0.0014$ et $b = 0.0028$ (de gauche à droite). On représente les modes identifiés comme endémiques (∇) et les dispersions au-delà de ces modes (\triangle) en fonction de la protection contre la réinfection σ_s et pour différentes valeurs de σ_{st} . En noir : $\sigma_{st} = 0$, bleu : $\sigma_{st} = 0.5$, turquoise : $\sigma_{st} = 0.75$, vert : $\sigma_{st} = 0.9$ et vert clair : $\sigma_{st} = 0.99$. Les autres paramètres valent $R_0 = 30$, $\mu = 0.0005$, $\omega = 0.033$. Les points sont légèrement décalés en abscisse pour une meilleure lisibilité de la figure, et on relie entre eux les deux symboles correspondant au même jeu de paramètres.

le maintien du virus jusqu'à une mutation qui pourra provoquer une flambée épidémique. On s'attend donc à ce que, pour des patrons de type épidémique, le mode endémique (qui correspond aux faibles prévalences) et/ou la dispersion (qui traduit en partie la fréquence des épidémies) se retrouvent augmentés. Ensuite, un plus grand apport en continu d'individus naïfs doit aussi permettre la meilleure persistance des souches en phases endémiques à prévalence élevée ; pour les patrons de type « endémique », les réductions de prévalence qui précèdent les épidémies devraient donc être plus rares : on s'attend à ce que la dispersion, qui caractérise l'écart au mode endémique, se trouve diminuée.

On rapporte sur la Figure 6.11 les résultats obtenus pour trois valeurs du taux de natalité b , allant du simple au quadruple. Soulignons d'abord que les cas où les épidémies relevées étaient plus fréquentes (pour $b = 0.0014$: $\sigma_{st} = 0.9$ et σ_s faible) sont bien ceux où l'on observe une plus grande dispersion. On constate ensuite que les effets de b observés semblent proches de ceux attendus. Ces effets sont toutefois assez limités, en particulier lorsque les modes endémiques sont élevés. Il est probable que dans les phases de co-circulation de nombreuses souches, les primo-infections, rares devant les réinfections, ne jouent qu'un rôle très mineur dans la persistance de ces souches.

Effet du taux de mutation μ et de la durée moyenne de protection totale ω^{-1}

On représente à la Figure 6.12 les caractéristiques des distributions de prévalences pour différentes combinaisons de valeurs de μ et ω . Le taux de mutation μ joue un rôle évident dans l'apparition des souches. Lorsque μ est petit, les nouvelles souches apparaissent rarement, et la coexistence de souches est ainsi rarement observée, ne permettant pas l'existence d'un régime endémique à forte prévalence. Lorsque μ augmente, l'invasion du système par de nouvelles souches se produit plus fréquemment, ce qui augmente soit la dispersion (lorsque le régime reste du type « épidémique », les épidémies étant alors plus fréquentes), soit le mode endémique (lorsque la coexistence durable de souches est rendue possible, produisant des phases d'endémies à forte prévalence).

Le taux de perte de la protection totalement croisée après guérison (ω) module le nombre d'individus disponibles à la réinfection. Celle-ci nécessite toutefois la présence d'une souche différente de celle les ayant déjà infectés, puisque la protection contre une souche déjà connue est totale. Lorsque la coexistence de souches est rare (par exemple, en raison d'un faible taux de mutation μ ou d'une protection globale σ_{st} fortement croisée), une grande valeur de ω permet la présence d'un grand nombre d'individus partiellement sensibles à une prochaine souche mutante ; quand une mutation se produit, le pic épidémique provoqué est donc important. C'est ce qu'on observe à travers l'augmentation de la dispersion avec ω . Lorsque la coexistence de souches est au contraire fréquente, une grande valeur de ω permet la réinfection rapide des guéris pendant les phases endémiques, et donc un mode endémique à une prévalence élevée.

6.3.4 Avec une protection en termes de gravité de la maladie

Nous avons, dans la caractérisation des épidémies utilisée à la section précédente, considéré que toutes les infections étaient équivalentes. On pourrait supposer que ce n'est pas le cas, les réinfections pouvant être moins graves que les primo-infections en raison de la protection partielle dont les individus guéris bénéficient. De plus, comme précédemment concernant les protections partielles en sensibilité (σ_s) et transmissibilité (σ_t), on peut envisager le cas où la protection en terme de gravité σ_g dépend de la distance entre souches.

Cette question nous intéresse particulièrement dans un contexte de gestion de la faune sauvage, où les maladies les plus graves sont celles qui ont le plus de chances d'être dé-

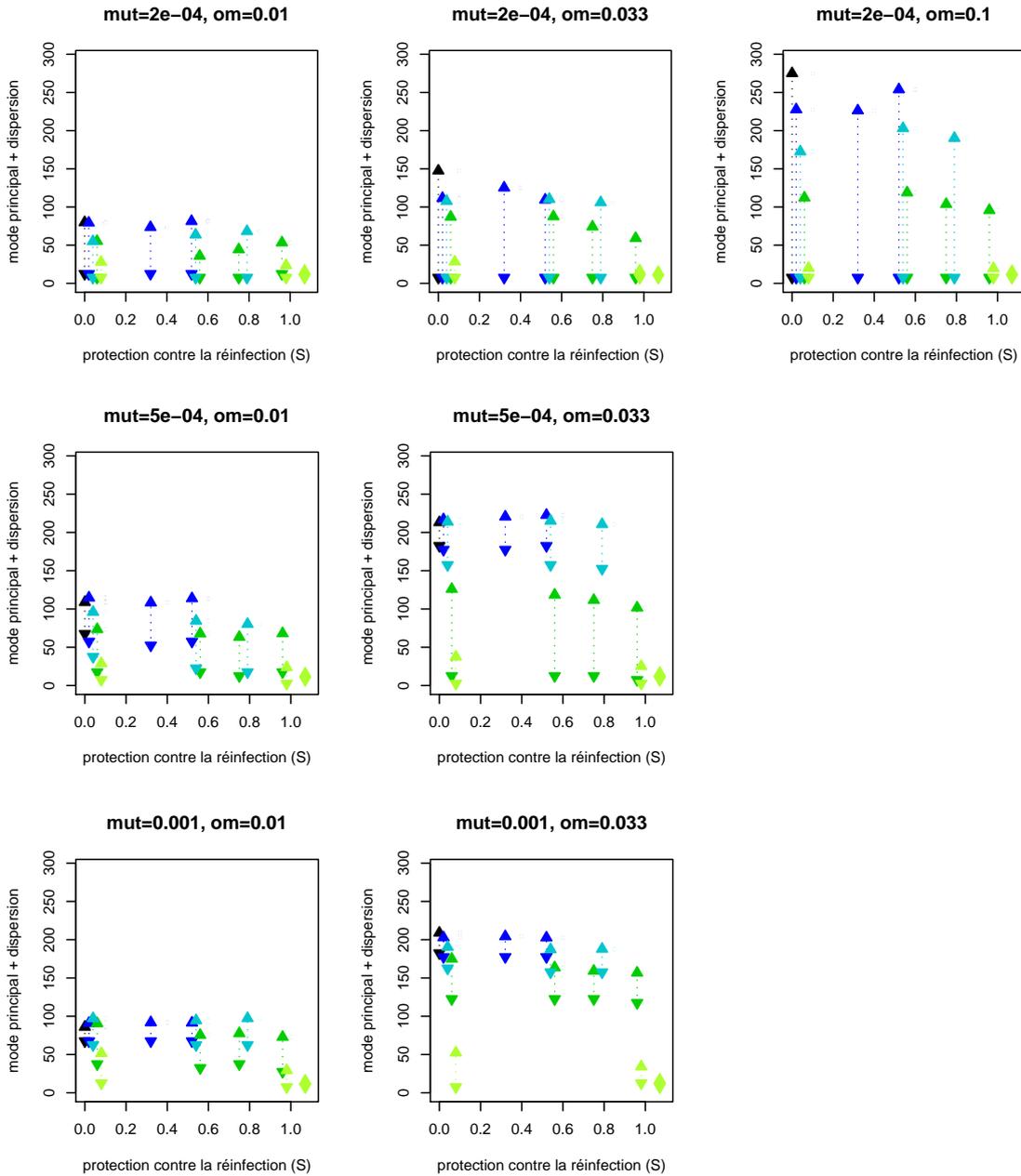


Fig. 6.12: Comparaison des distributions des prévalences pour $\omega \in \{0.01, 0.033, 0.1\}$ (de gauche à droite) et $\mu \in \{2 \cdot 10^{-4}, 5 \cdot 10^{-4}, 10^{-3}\}$ (de haut en bas). On représente les modes identifiés comme épidémiques (∇) et les dispersions au-delà de ces modes (\triangle) en fonction de la protection contre la réinfection σ_s et pour différentes valeurs de σ_{st} . En noir : $\sigma_{st} = 0$, bleu : $\sigma_{st} = 0.5$, turquoise : $\sigma_{st} = 0.75$, vert : $\sigma_{st} = 0.9$ et vert clair : $\sigma_{st} = 0.99$. Les autres paramètres valent $R_0 = 30$, $b = 0.0014$. Les points sont légèrement décalés en abscisse pour une meilleure lisibilité de la figure, et on relie entre eux les deux symboles correspondant au même jeu de paramètres.

tectées, quand des infections atténuées peuvent passer complètement inaperçues et laisser croire à l'absence de l'agent infectieux. Ici, on propose que des maladies plus graves sont plus visibles, et donc plus facilement détectées : on pondère le nombre d'infections relevées à chaque date par la gravité supposée de ces infections. Sous l'hypothèse de réinfections moins graves que les primo-infections, on obtient donc des prévalences réduites par rapport à celles déterminées précédemment, qui dessinent un nouveau patron épidémique.

On commence par représenter à la Figure 6.13 les caractéristiques (*modes et « dispersion »*) des distributions des prévalences des différentes infections ou réinfections (selon la distance entre souche réinfectante et souches déjà connues, *i.e.* selon la gravité potentielle de l'infection).

On observe tout d'abord que les prévalences des primo-infections sont très faibles (*mode très petit*), et peu variables dans le temps (*dispersion très faible*) : elles se produisent au fur et à mesure de l'arrivée d'individus naïfs dans la population, donc, comme les naissances, sont diluées dans le temps. Les prévalences les plus fortes et les plus variables proviennent des réinfections par des souches très proches de souches déjà connues ($d = 1$) ; les prévalences sont alors moins élevées lorsque la protection contre la réinfection (σ_s) est plus grande. Les réinfections à $d = 2$ montrent des distributions du type de celles à $d = 1$, avec des prévalence et dispersion plus petites. Lorsque σ_s diminue avec la distance entre souches, on observe que les prévalences relevées sont supérieures à celles observée pour σ_s fixe : les réinfections à une plus grande distance sont en effet plus probables dans le premier cas que dans le second. Les réinfections à $d = 3$ et au-delà (résultat non reporté ici) sont peu nombreuses, et quasiment négligeables devant les primo-infections, ne jouant probablement qu'un rôle mineur dans le dessin du patron épidémique.

Il est intéressant de relever que les plus larges fluctuations sont observées pour les réinfections à $d = 1$, que nous supposons précisément être les moins graves. Tenir compte de la distance entre souches en donnant moins de poids aux réinfections par des souches proches ne peut donc que lisser le patron épidémique. Ce « lissage » devrait cependant être moins net si les réinfections à plus grande distance (*i.e.* les plus graves) sont favorisées, ce qui est le cas lorsque la protection σ_s est forte et diminue avec la distance entre souches. On vérifie à la Figure 6.14 que la diminution de la protection globale σ_{st} , mais surtout en

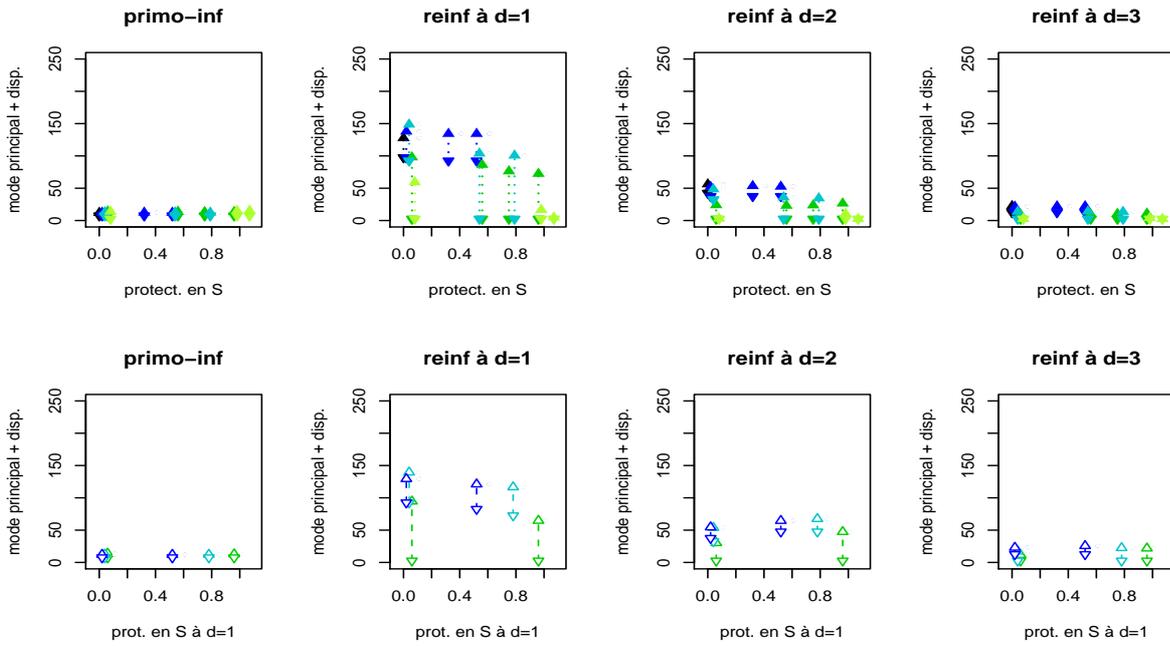


Fig. 6.13: Comparaison de distributions des prévalences pour des infections à différentes distances d entre souches déjà connues et souche rencontrée (de gauche à droite : infections d'individus naïfs, réinfections à $d = 1$, réinfections à $d = 2$ et réinfections à $d = 3$). En haut (triangles pleins, lignes en pointillés) : sans diminution de σ_{st} avec d . En bas (triangles vides, lignes en tirets) : σ_{st} fonction décroissante de d (voir Matériels et méthodes). On représente les modes identifiés comme endémiques (∇) et les dispersions au-delà de ces modes (\triangle) en fonction de la protection contre la réinfection σ_s , pour différentes valeurs de σ_{st} . En noir : $\sigma_{st} = 0$, bleu : $\sigma_{st} = 0.5$, turquoise : $\sigma_{st} = 0.75$, vert : $\sigma_{st} = 0.9$ et vert clair : $\sigma_{st} = 0.99$. Les paramètres valent $R_0 = 30$, $\mu = 0.0005$, $\omega = 0.033$ et $b = 0.0014$. Les points sont légèrement décalés en abscisse pour une meilleure lisibilité de la figure, et on relie entre eux les deux symboles correspondant au même jeu de paramètres.

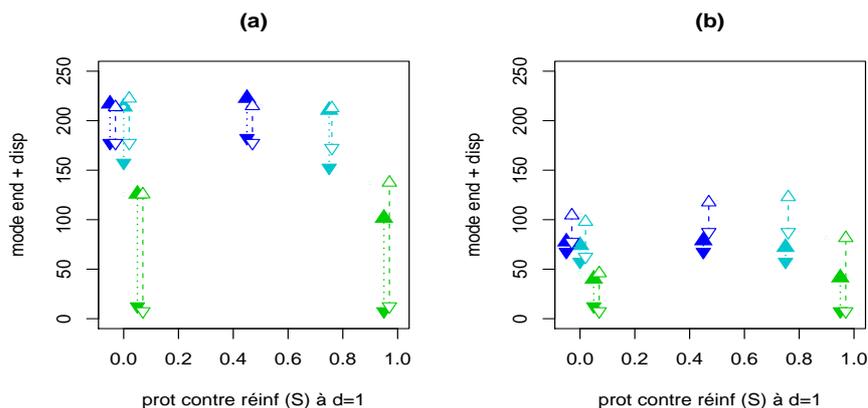


Fig. 6.14: Comparaison de distributions des prévalences sans (triangles pleins, pointillés) et avec (triangles vides, tirets) diminution de la protection croisée avec la distance entre souches. On représente les modes identifiés comme endémiques (∇) et les dispersions au-delà de ces modes (\triangle) en fonction de la protection contre la réinfection σ_s , pour différentes valeurs de σ_{st} . En bleu : $\sigma_{st} = 0.5$, turquoise : $\sigma_{st} = 0.75$ et vert : $\sigma_{st} = 0.9$. Les points sont légèrement décalés en abscisse pour une meilleure lisibilité de la figure, et on relie entre eux les deux symboles correspondant au même jeu de paramètres. (a) : toutes les infections sont identiques ; (b) : les réinfections à $d = 1$ ne sont pas prises en compte.

sensibilité σ_s avec d peut ainsi jouer un rôle dans la distribution des prévalences, c'est-à-dire dans le patron épidémique observé, et que ce rôle est particulièrement important lorsque la distance entre souches intervient dans la gravité de la réinfection.

6.4 Discussion

Nous nous sommes intéressée aux conséquences que peut entraîner une protection partiellement croisée entre souches sur la dynamique de l'infection à l'échelle de la population hôte. Bien que la problématique ne soit pas nouvelle, puisqu'elle a donné lieu à de nombreux travaux de modélisation au cours des dernières années, elle a rarement été abordée sous l'angle du patron épidémique. Nous avons en outre souhaité clarifier les rôles joués par différentes formes de protection, en particulier la réduction de sensibilité à la réinfection par rapport à la réduction du pouvoir infectieux des hôtes réinfectés, généralement considérées comme équivalentes. Enfin, nous nous sommes penchée sur le cas d'une petite population d'hôtes, dans laquelle la circulation de l'agent infectieux peut être fortement affectée par les fluctuations démographiques. Ce cas de figure, pertinent dans un contexte de conservation de la faune sauvage où les populations se retrouvent souvent fragmentées, a jusque là été peu traité, dans une littérature plutôt orientée vers les maladies humaines ou privilégiant l'utilisation de modèles déterministes.

6.4.1 Synthèse des résultats

Régime endémique vs régime épidémique

Le caractère partiel de la protection croisée, en autorisant la réinfection par une souche différente de celles déjà connues par un hôte, permet d'augmenter la prévalence de l'infection dans la population. Ce résultat est d'autant plus net que la propagation d'une nouvelle souche est probable, c'est-à-dire que la protection est faiblement croisée (σ_{st} faible) et que les taux de transmission (β , ou R_0) et de mutation (μ) sont élevés (conformément à ce qui avait déjà été mis en évidence par Abu-Raddad et Ferguson 2004, et Minayev et Ferguson 2009). Dans cette situation, on peut alors observer de nombreuses souches en circulation à chaque instant qui maintiennent le nombre d'infectieux à un niveau élevé, tout en limitant ses fluctuations (phases « endémiques »). Les rares événements épidémiques se produisent lorsque de nombreux individus se retrouvent simultanément disponibles à l'infection, c'est-à-dire quittent les états infectieux ou totalement résistants. Ce cas de figure n'est obtenu que lorsque la plupart des souches se sont éteintes ; on assiste alors à une forte diminution de la prévalence de l'infection, jusqu'à l'arrivée d'une nouvelle souche qui, en infectant les individus partiellement sensibles, conduit à une flambée épidémique (Figure 6.9). Lorsque

la propagation d'une nouvelle souche est moins probable (σ_{st} élevé, β et μ faibles), la co-circulation de souches est moins facilement obtenue. La prévalence est moins élevée, et les fluctuations stochastiques sont plus nettes, conduisant à des événements épidémiques plus fréquents, bien que de moindre amplitude.

Ici, contrairement à la plupart des autres études dont nous avons connaissance, l'apparition d'une nouvelle souche est liée à la dynamique du système, puisqu'une prévalence plus élevée augmente les risques de mutation. Cette hypothèse renforce le phénomène décrit plus haut, puisqu'une forte prévalence favorise l'apparition de nouvelles souches, qui favorisent le maintien de la prévalence à un niveau élevé.

L'existence de ces deux régimes, l'un à forte prévalence, l'autre de moindre incidence avec de larges oscillations, avait déjà été mise en évidence par Castillo-Chavez *et al.* (1989); Kamo et Sasaki (2002); Nuno *et al.* (2005) (et Gomes *et al.* 2004, dans un modèle à une souche avec protection partielle). Ces auteurs ont en effet montré qu'une protection fortement croisée conduit à des épidémies suivies de périodes de très faibles incidences, au cours desquelles une autre souche peut à son tour provoquer une épidémie; lorsque l'intensité de la protection croisée diminue, la fréquence des épidémies et leur amplitude augmentent (Castillo-Chavez *et al.*, 1989). Des protections faiblement croisées, qui dans notre modèle et d'autres modèles stochastiques (Abu-Raddad et Ferguson, 2004) permettent la coexistence des souches, conduit dans ces modèles déterministes où le nombre de souches est limité, à la synchronie des épidémies provoquées par ces différentes souches (Kamo et Sasaki, 2002; Adams *et al.*, 2006), qui bénéficient en même temps de taux élevés de transmission lorsque celle-ci est saisonnière.

Rôles respectifs des protections en sensibilité et en transmissibilité

Alors que la plupart des études évoquant ce point admettent que les protections en termes de sensibilité (σ_s) et de transmission (σ_t) jouent un rôle quasi-équivalent (Ferguson et Andreasen, 2002; Gomes *et al.*, 2002; Wearing et Rohani, 2006) (point de vue toutefois remis en question par Dawes et Gog 2002), nous avons ici mis en évidence deux rôles distincts. Les protections croisées en sensibilité à la réinfection (σ_s) et en transmissibilité de l'agent infectieux par les individus réinfectés (σ_t) ont respectivement un effet sur la probabilité d'invasion d'une souche mutante et sa persistance en cas d'invasion. La prise en compte de la distance entre les souches montre en particulier qu'une diminution de

σ_s peut favoriser le déclenchement d'épidémies lorsque l'invasion des nouvelles souches est difficile (σ_{st} important, R_0 faible). Une diminution de σ_t avec cette distance peut au contraire réduire les risques épidémiques en prolongeant les phases endémiques dans les cas où la co-circulation de plusieurs souches est facilement obtenue (σ_{st} faible, R_0 élevé). Les effets de la diminution de la protection partiellement croisée avec l'augmentation de la distance entre souches sont toutefois rarement significatifs, notamment parce qu'ils nécessitent l'infection des mêmes individus par des souches entre lesquelles la distance est supérieure à 1.

Un tel résultat, bien qu'assez intuitif, n'a pu être obtenu que grâce à l'utilisation d'un modèle stochastique. En effet, à partir du moment où la protection entre souches n'est que partielle, *i.e.* qu'une souche mutante a un avantage, même minime, par rapport aux souches résidentes, un modèle déterministe prédira son invasion et la coexistence (Gupta et Anderson, 1999); c'est finalement son aptitude à se retransmettre à des individus guéris, donc la grandeur $\sigma_s\sigma_t$, qui sera cruciale pour le comportement du système. Nous retrouvons la grande importance de cette dernière grandeur (sous la forme de σ_{st}) dans nos résultats.

Effet des autres paramètres

Comme Restif et Grenfell (2006) et Ferguson *et al.* (2003), nous trouvons que la durée moyenne de la phase de protection contre la réinfection (ω^{-1}) joue de façon très importante sur les résultats, puisqu'elle module le nombre d'individus qui sont disponibles à la réinfection lorsqu'une souche mutante apparaît. Cela se manifeste alors par la taille des épidémies produites (lorsque ces apparitions sont relativement rares) ou par la prévalence du mode endémique et sa stabilité (lorsqu'une grande valeur de ω entretient la co-circulation de plusieurs souches).

Nous trouvons en revanche que le rôle de la vitesse de renouvellement de la population (b) ne joue qu'un rôle très limité : elle conditionne en effet les primo-infections, qui sont très rares devant les réinfections pour les jeux de paramètres envisagés.

Caractérisation des épidémies

Nous avons vu que les phases endémiques à forte prévalence toutes souches confondues sont caractérisées par la co-circulation de plusieurs souches, qui en réalité se succèdent et

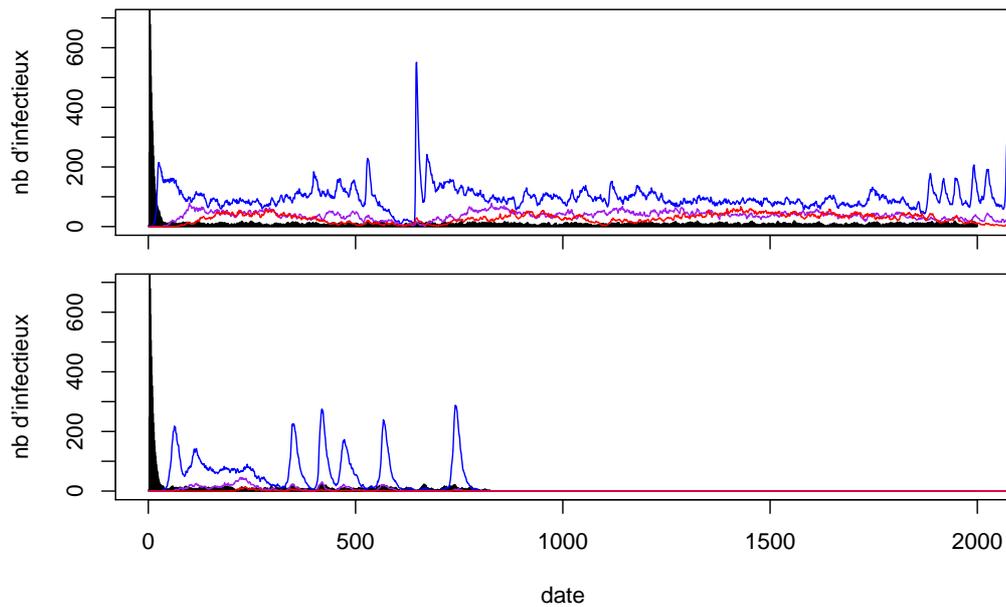


Fig. 6.15: Nombre d'infectieux par type d'infection au cours du temps, relevé pour un réplicat. Bâtons noirs : primo-infections ; en bleu : réinfections à une distance entre souches $d = 1$; en violet : réinfections à $d = 2$, et en rouge : réinfections à $d = 3$. En haut : $\{\sigma_s = 0.315, \sigma_t = 0.315, R_0 = 30\}$ (protection faiblement croisée). En bas : $\{\sigma_s = 0.71, \sigma_t = 0.7, R_0 = 30\}$ (protection fortement croisée). Le réplicat reporté ici est celui représenté en rouge sur la Figure 6.8 (section 6.3.1).

conduisent à l'évolution rapide de l'agent infectieux (Figure 6.9) (résultat également mis en évidence par Abu-Raddad et Ferguson 2004). Les phases pré-épidémiques puis épidémiques sont en revanche caractérisées par la présence d'une unique souche, qui permet le maintien de l'infection malgré la réduction de la prévalence (avant l'épidémie) ou la flambée épidémique suite à une mutation (en début d'épidémie) lors de la réinfection de nombreux individus.

Pendant les événements épidémiques, les individus sont pour la plupart réinfectés par une souche très proche de celles qu'ils ont déjà rencontrées (voir aussi Figure 6.15). En effet, la souche mutante responsable de l'épidémie est nécessairement issue d'une souche ayant bien persisté, donc ayant infecté un nombre important d'individus. Cependant, lorsque la protection contre la réinfection σ_s diminue avec la distance entre souches d , les risques de réinfection augmentent chez les individus n'ayant pas rencontré la souche dont la mutante est issue. Le nombre de réinfections est alors plus grand, et lorsque leur gravité dépend de la distance entre souches, les cas de maladies graves sont aussi plus nombreux.

Finalement, les situations où les épidémies obtenues sont les plus fréquentes (protection

fortement croisée) montrent malgré tout une prévalence de l'infection nettement moindre que dans les situations d'endémie où de nombreuses souches co-circulent. La prise en compte de la gravité, parce que les épidémies sont essentiellement des réinfections par des souches proches de celles connues, peut réduire l'hétérogénéité temporelle observée dans l'incidence de la maladie pour des protections fortement croisées, mais n'augmente pas celle obtenue pour des protections faiblement croisée : les régimes restent du type endémique. Dans tous les cas, les épidémies dans les patrons qu'on a qualifiés d'« épidémiques » sont associées à des prévalences inférieures à celles observées pendant les endémies dans les « patrons endémiques ».

6.4.2 Intérêt de ces résultats et perspectives

Ce travail peut sembler s'ajouter à une masse déjà importante de travaux portant sur ce sujet. Pourtant, notre démarche a été très différente de celle le plus souvent suivie, à savoir la recherche des conditions de stabilité des équilibres définissant la coexistence de différentes souches. L'étude analytique de ces modèles déterministes est bien sûr indispensable à la bonne compréhension des mécanismes en jeu, notamment pour saisir précisément comment les hypothèses formulées jouent sur le comportement du système (Dawes et Gog, 2002). D'un autre côté, le besoin d'études plus réalistes, prenant en compte le caractère aléatoire de certains événements biologiques (tels que l'apparition ou l'extinction d'une souche) et un grand nombre de souches, nous semble également important pour comprendre et donc mieux gérer les événements épidémiques. Ces deux approches sont donc complémentaires.

Les résultats mis en évidence ici sont généralement cohérents avec ceux mis en évidence dans des études antérieures, développées pour diverses maladies humaines (le plus souvent la grippe (Castillo-Chavez *et al.*, 1989; Andreasen *et al.*, 1997; Ferguson *et al.*, 2003) ou la dengue (Adams *et al.*, 2006; Wearing et Rohani, 2006)). Nous pensons qu'ils auront en outre précisé d'une part les rôles joués respectivement par les protections en termes de sensibilité et de transmission dans la circulation des souches, d'autre part les conditions et caractéristiques des épidémies en relation avec la protection partiellement croisée.

Ces résultats peuvent également être intéressants pour la compréhension et la gestion de maladies animales, moins souvent évoquées dans ce type d'études. La diversité

génétique observée chez les virus responsables de maladies émergentes comme la Rabbit Hemorrhagic Disease chez le lapin de garenne (Le Gall-Reculé *et al.*, 2003), ou l'European Brown Hare Syndrome chez le lièvre brun européen (Le Gall-Reculé *et al.*, 2006) pose la question des propriétés intrinsèques mais aussi d'une éventuelle interaction entre les différentes souches. Les patrons épidémiques ainsi que la dynamique de succession des génotypes identifiés laissent penser à des différences dans leurs propriétés, ou à une protection partiellement croisée entre génotypes. La succession des souches d'EBHSV, plutôt que leur coexistence, au moins localement (Jean-Sébastien Guitton, com. pers.), évoquerait ainsi une protection fortement croisée. Nos résultats mettent en avant une forte hétérogénéité temporelle de l'incidence de la maladie pour ce type de patron, laissant penser à un risque épidémique important, en particulier suite à une année de faible incidence.

Concernant les moyens d'action, nos résultats suggèrent, sans surprise, que le développement de vaccins réduisant les risques d'infection est le moyen de plus sûr de limiter les risques épidémiques. Lorsque ce type de vaccins, même imparfaits, n'est pas réalisable, réduire le pouvoir infectant des vaccinés peut évidemment déjà procurer un avantage certain : en faisant baisser la prévalence de l'infection attendue, on limite aussi l'évolution de l'agent infectieux et les risques d'échappement à la réponse immune dont bénéficie partiellement la population.

Cette étude repose sur des simplifications dont les conséquences sur les résultats peuvent être importantes, et qui posent la question de la validité de ces résultats concernant certains systèmes hôte/parasite. Nous n'avons ainsi pas tenu compte d'une éventuelle mortalité due à l'infection ; or, celle-ci (à travers la taille de la population hôte) joue nécessairement sur la persistance de l'agent infectieux. Nos résultats montrent ainsi que la persistance la plus longue est obtenue pour une absence totale de protection croisée, mais ne tiennent pas compte du fait qu'une protection partielle qui limiterait les cas mortels de réinfection par rapport à l'absence de protection croisée favoriserait ainsi la persistance. Dans le prochain chapitre, nous tiendrons compte de cet aspect de l'interaction.

Nous n'avons pas non plus considéré dans cette étude la structure de la population hôte. On pourrait pourtant s'attendre à ce que sa prise en compte donne des résultats assez différents de ceux rapportés ici (Buckee *et al.*, 2004; Grenfell *et al.*, 2004; Nunes *et al.*, 2006). En particulier, nous n'avons mis en évidence qu'un effet assez limité de la

diminution de la protection avec la distance entre souches. Ce résultat n'est pas réellement surprenant, dans la mesure où l'ensemble de la population a nécessairement été exposée à toutes les souches, et une souche ne peut apparaître que si celle dont elle est issue a su toucher assez largement la population hôte. En d'autres termes, la plupart des infections sont des réinfections où la souche réinfectante est directement issue d'une souche déjà rencontrée par l'hôte. Ce mécanisme exclut la coexistence de souches distantes uniquement, résultat fréquemment obtenu dans les études déterministes (Andreasen *et al.*, 1997; Gupta et Anderson, 1999; Gupta et Maiden, 2001; Gomes *et al.*, 2002). Une structure spatiale de la population hôte pourrait permettre une évolution locale des souches, et occasionnellement leur transmission à grande distance, dans des régions où les hôtes seraient très vulnérables car n'auraient rencontré que des souches très différentes de celles-ci. La modélisation d'une population hôte structurée spatialement fait l'objet du Chapitre 7.

7. POPULATION HÔTE STRUCTURÉE SPATIALEMENT : QUEL EFFET D'UNE PROTECTION HÉTÉROGÈNE DANS L'ESPACE SUR LA DYNAMIQUE DE REMPLACEMENT DES SOUCHES ET LE DÉCLENCHEMENT D'ÉPIDÉMIES ?

Nous avons vu dans le chapitre précédent qu'une protection partiellement croisée entre différentes souches d'un même agent infectieux pouvait avoir des conséquences importantes sur le patron épidémique de la maladie. Nous proposons dans ce chapitre d'étudier ces conséquences lorsque la population hôte est structurée dans l'espace. En particulier, nous cherchons à étudier le rôle : *i*) de la structure spatiale de la population hôte dans la propagation des souches et le déclenchement d'épidémies, globales ou locales ; *ii*) de la dépendance de la protection croisée à la distance entre souches dans ces processus lorsque la population hôte est structurée spatialement. Nous avons en effet évoqué précédemment la possibilité dans des populations spatialisées d'une évolution locale des souches, pouvant conduire à l'exposition d'individus partiellement immunisés à des souches très différentes de celles qu'ils ont rencontrées jusque là. Ce mécanisme pourrait expliquer comment une même souche peut conduire à des expressions différentes de l'infection d'un endroit à un autre (avec un faible impact sur le site où elle a évolué, et un impact plus fort dans une zone éloignée, où les individus ne seraient quasiment pas protégés contre cette souche). Nous chercherons à établir si cette situation est réellement vraisemblable, et dans quelle mesure elle peut conduire à des événements épidémiques importants, localement ou à une échelle plus globale.

Le travail présenté est encore en cours. Nous exposons ici les premiers résultats, qui permettent de progresser dans la compréhension des mécanismes potentiellement impliqués. L'étude n'étant pas terminée, nous n'apportons cependant à ces questions que des réponses partielles, qui soulèvent à leur tour de nombreuses autres questions.

7.1 Problématique biologique

La question que nous traitons ici est proche de celle abordée au Chapitre 6, puisque nous souhaitons savoir si une protection partiellement croisée entre souches peut expliquer une variation dans le temps de l'incidence de la maladie grave dans une population d'hôtes. Nous ajoutons dans ce volet de l'étude la dimension spatiale, dont nous suspectons qu'elle peut modifier de façon importante les résultats obtenus dans le chapitre précédent.

La structure des contacts au sein de ses populations d'hôtes joue un rôle majeur dans la propagation, la persistance et l'évolution d'un agent infectieux (Boots et Sasaki, 1999; Van Baalen, 2002b; Bahi-Jaber *et al.*, 2008). Comprendre quelles implications différents types de structures peuvent avoir en termes d'impact de l'infection sur sa population hôte est d'une importance capitale. Son intérêt d'un point de vue conceptuel est évident, et ses applications sont diverses. Dans un contexte de gestion des populations d'hôtes, qu'il s'agisse de les protéger ou au contraire de les contrôler, cette connaissance peut par exemple guider le gestionnaire vers des aménagements du paysage pertinents. Les bouleversements que subissent actuellement de nombreux écosystèmes en raison de l'activité humaine peuvent en outre avoir des conséquences importantes en lien avec les maladies infectieuses (Lebarbenchon *et al.*, 2008). Ce type d'études doit permettre de prévoir à quels effets une modification de l'aire de répartition de populations hôtes, entraînant par exemple leur fragmentation, risque de conduire.

7.1.1 Les systèmes lagomorphes/lagovirus

Ce travail s'appuie en partie sur la comparaison des systèmes lapin de garenne/RHDV et lièvre brun/EBHSV. Ces deux systèmes présentent de nombreux points communs au niveau de l'interaction individu hôte/agent infectieux, mais impliquent des espèces hôtes présentant des structures spatiales et sociales apparemment dissemblables. La dynamique globale et l'impact des infections semblent en outre, pour ce qu'on en connaît, assez différents entre les deux espèces d'hôtes. Il nous paraît donc pertinent de se demander si ces dynamiques différentes peuvent être expliquées, au moins partiellement, par les différences de structures des populations d'hôtes.

De plus, certaines observations faites sur ces deux systèmes laissent penser que l'expression de ces infections peut être très variable. Des anticorps spécifiques à ces virus ont été détectés plus de vingt ans avant la description des maladies (Duff *et al.*, 1994; Frölich

et al., 2003), et les virus ont été identifiés dans des populations où aucun signe clinique n'a été décelé (White *et al.*, 2001; Frölich *et al.*, 2003). Dans ce contexte, l'hypothèse d'un patron épidémique dépendant de la structure des populations hôtes, elle-même variable avec les conditions environnementale, paraît intéressante.

Enfin, le patron de remplacement des souches évoque dans le cas de l'EBHSV une éventuelle interaction entre souches, hypothèse dont notre travail testera la pertinence.

Nous allons commencer par décrire les aspects des deux systèmes qui nous ont intéressée dans cette étude, et qui ont permis de dégager la problématique traitée dans ce chapitre.

Agents étiologiques et déroulement des deux maladies

La maladie hémorragique virale du lapin (RHD, parfois appelée VHD pour « Viral Hemorrhagic Disease ») et le syndrome du lièvre brun européen (EBHS) sont tous deux causés par des virus du genre *Lagovirus*, de la famille des *Caliciviridae*. Ces virus, appelés respectivement RHDV et EBHSV, sont proches du point de vue nucléotidique (71% de similarité) et protéique (87%) (Le Gall-Reculé, 2002). Ils se transmettent horizontalement, par les voies respiratoires et orales, notamment lors de la consommation de nourriture ou d'eau infectée par des fécès (Lavazza et Capucci, 1990; Gavier-Widen et Mörner, 1991; Frölich *et al.*, 1996). La grande ressemblance entre les deux virus a soulevé la question d'une infection croisée, mais aucune expérience n'a permis l'infection aisée d'un lièvre brun par le RHDV ou d'un lapin par l'EBHSV (Nauwynck *et al.*, 1993; Lavazza *et al.*, 1996).

Les pathologies induites par ces agents sont très proches : les symptômes sont similaires (Henriksen *et al.*, 1989; Lavazza et Capucci, 1990), et dans les deux systèmes les taux de morbidité et de mortalité sont très élevés (Henriksen *et al.*, 1989; Nauwynck *et al.*, 1993). La maladie est très courte, de l'ordre de quelques jours, et les épidémies durent au maximum quelques semaines (Gavier-Widen et Mörner, 1993). Il semble toutefois que la maladie et les épidémies soient un peu plus longues et les taux de morbidité et de mortalité un peu moins élevés dans le système lièvre brun/EBHSV (Gavier-Widen et Mörner, 1993; Lavazza *et al.*, 1996; Le Gall-Reculé, 2002).

Enfin, dans les deux systèmes les individus très jeunes (âgés de moins de 3 semaines) ne sont pas sensibles à l'infection, et le taux de guérison est plus important chez les individus

âgés de moins de deux mois (Lavazza *et al.*, 1990; Le Gall-Reculé, 2002).

Le lapin et le lièvre, moins semblables qu'il n'y paraît...

Le lapin de garenne et le lièvre brun présentent de grandes ressemblances dans leurs patrons démographiques. Ces espèces montrent en conditions naturelles des espérances de vie très courtes (entre 1 et 3 ans) (Gibb, 1993; Duff *et al.*, 1994), une reproduction saisonnière avec un pic de reproduction au printemps (Künkele et Von Holst, 1996; Smith *et al.*, 2004b) et une fécondité très importante (Aparicio *et al.*, 2004).

Les structures des populations semblent en revanche très différentes. Les lapins vivent en petits groupes de reproduction dont les individus occupent les mêmes terriers et entre lesquels les jeunes dispersent, plus fréquemment lorsque les densités des populations sont plus faibles (Künkele et Von Holst, 1996). Ces groupes sont eux-mêmes regroupés en colonies (ou « noyaux »), qui peuvent à leur tour former une métapopulation (Künkele et Von Holst, 1996; Richardson *et al.*, 2002). Les lièvres ne montrent pas de regroupements aussi évidents ; bien que peu d'informations soient réellement connues sur leur organisation sociale, il semble que les populations de lièvres soient plus continues, des contacts s'établissant ponctuellement entre les individus proches spatialement (Broekhuizen et Maaskamp, 1982; Reitz et Leonard, 1994; Le Gall-Reculé, 2002).

Caractéristiques des infections à l'échelle de leurs populations hôtes

Ces maladies ont toutes deux émergé au début des années 1980. La RHD a été diagnostiquée pour la première fois en Chine en 1984 (Lavazza et Capucci, 1990), et s'est rapidement propagée à l'Europe puis à l'Australie (Robinson *et al.*, 2002). La maladie semble avoir un fort impact sur les populations de lapins de garenne, provoquant régulièrement des épidémies très meurtrières, et représentant par là un véritable problème pour la conservation de certaines populations (Calvete *et al.*, 2006). Ce patron est toutefois très hétérogène, certaines populations pouvant rester apparemment indemnes lorsque leurs voisines se font décimer (Forrester *et al.*, 2006).

L'EBHS a été identifié en Scandinavie en 1980, et s'est étendu à l'ensemble de l'Europe (Gavier-Widen et Mörner, 1991; Duff *et al.*, 1994; Scicluna *et al.*, 1994; Frölich *et al.*, 1996). L'impact de l'EBHS sur les populations de lièvres bruns semble moins dramatique que celui de la RHD sur les populations de lapins, en tout cas suffisamment faible pour ne pas

les mettre en danger (Gavier-Widen et Mörner, 1993; Frölich *et al.*, 2003). Cet impact pourrait varier dans le temps; en France, la proportion de carcasses de lièvres dont la mort pourrait être imputée à la maladie a été sensiblement plus importante en 2004 que les années précédentes, laissant penser à une épidémie plus sévère (Guitton *et al.*, 2007; Le Gall-Reculé *et al.*, 2007).

Les deux agents infectieux présentent diverses souches, regroupées en plusieurs génotypes (Le Gall *et al.*, 1998; Le Gall-Reculé *et al.*, 2006). L'existence de souches apathogènes a été évoquée dans les deux systèmes pour expliquer la présence du virus sans l'observation de la maladie; une telle souche n'a cependant été isolée que pour le RHDV (Capucci *et al.*, 1996). Les souches de RHDV circulant à une date donnée sur une large échelle spatiale semblent très proches génétiquement, laissant penser à une dynamique de propagation et de remplacement assez rapide (Le Gall-Reculé *et al.*, 2006).

La propagation et le remplacement des souches à l'échelle du territoire français semblent plus lents concernant l'EBHSV, pour lequel des souches différentes semblent persister dans des populations distinctes (Le Gall-Reculé, 2002; Le Gall-Reculé *et al.*, 2003, 2006). Si on considère la phylogénie de ce virus concernant les 15 dernières années et les informations disponibles sur leur répartition spatiale, il se dessine toutefois une succession, aussi bien spatiale (par vagues) que temporelle des génotypes dominants. De façon très intéressante, il semblerait en particulier que l'épidémie de 2004 coïncide avec la propagation d'un nouveau génotype qui remplace ceux en place jusque-là (J.S. Guitton, com. pers.).

7.1.2 Contexte de notre étude

La dynamique de succession des souches ou génotypes d'EBHSV nous a conduite à nous interroger sur son rapport éventuel avec le patron épidémique observé. Nous nous sommes demandé si ces données pouvaient être expliquées par une protection partiellement croisée entre génotypes : le caractère partiel d'une protection croisée en termes de gravité de l'infection expliquerait l'épidémie plus visible en 2004, et en termes de sensibilité ou de transmission la large diffusion et le remplacement de l'ancien génotype par le nouveau. Cette étude doit permettre de tester d'une part **si la protection partiellement croisée dans une population spatialisée permet effectivement de retrouver ces patrons** (épidémique et de succession des souches), et d'autre part si cette hypothèse est nécessaire,

ou **si de tels patrons peuvent être observés en l'absence d'une telle interaction entre souches**. Nous envisagerons différentes structures spatiales de la population hôte, afin d'étudier de quelle façon cela affecte les dynamiques d'évolution virale et épidémique. Les résultats obtenus permettront de discuter du rôle possible des structures de contacts des espèces lapin et lièvre dans les patrons observés pour la RHD et l'EBHS. En particulier, nous nous demanderons si l'hétérogénéité spatiale du patron épidémique induit par une même souche peut être expliquée par l'évolution locale de l'agent infectieux.

Nous avons souhaité inscrire cette étude dans un contexte plus général que les seuls systèmes lagomorphes/lagovirus. Cela nous semble d'autant plus important que certaines des caractéristiques de ces systèmes restent mal connues, et que notre travail reste par conséquent largement spéculatif. En particulier, si Capucci *et al.* (1998) ont mis en évidence l'existence de variants génétiques et antigéniques pour le RHDV, aucune information quant à une protection partiellement croisée, hypothèse déjà avancée en d'autres termes par Cooke *et al.* (2002) et sur laquelle repose notre modèle, n'est fermement connue. Ce choix explique le fait que certaines spécificités énoncées plus haut, notamment la saisonnalité de la reproduction ou la résistance des jeunes à la maladie, ne sont pas prises en compte dans notre modèle (voir aussi la discussion).

L'apport de nos résultats pour la compréhension des systèmes lapin/RHDV et lièvre brun/EBHSV sera bien sûr discuté à la section 7.4.

7.2 Matériels et méthodes

Le modèle développé est tiré de celui utilisé au chapitre précédent (voir Matériels et Méthodes section 6.2), auquel on ajoute la structure spatiale de la population hôte et une mortalité additionnelle liée à l'infection. On autorise en outre la réinfection d'un hôte par une souche l'ayant déjà infecté.

7.2.1 Population hôte en l'absence de maladie

Nous avons choisi de développer des modèles en métapopulation. Nous considérons que les hôtes forment des groupes (ou « sous-populations ») homogènes, que nous avons initialement répartis régulièrement sur une grille, chaque groupe ayant 6 groupes voisins vers lesquels les individus peuvent se déplacer (voir Figure 7.1(a)).

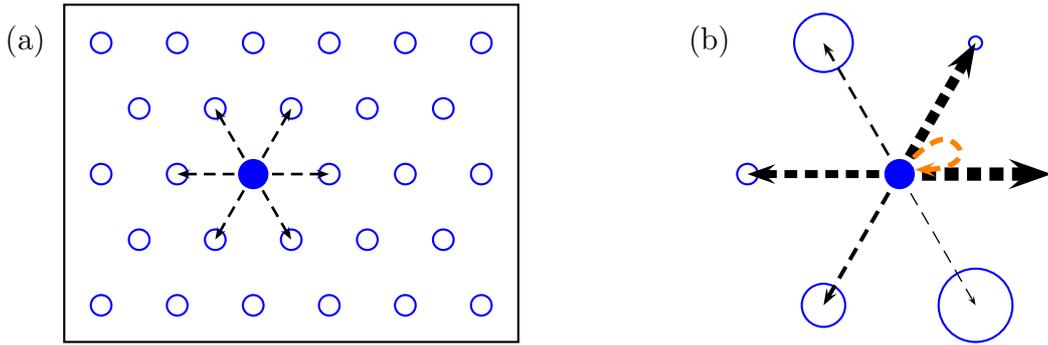


Fig. 7.1: (a) Répartition spatiale en métapopulation des groupes d'hôtes (cercles bleus) sur le domaine d'étude (rectangle noir). Les flèches indiquent les mouvements d'individus possibles à partir du disque plein. (b) Les probabilités de déplacement à partir du disque plein sont exprimées par l'épaisseur de la flèche correspondante, et les densités des groupes d'arrivée potentiels par la taille des cercles les représentant. Ici, les petits groupes (petits cercles) sont les plus attractifs (flèches épaisses). La flèche orange correspond au cas où le groupe d'arrivée est le groupe de départ.

Le déplacement des individus, comme les autres événements pris en compte dans le modèle, se produisent aléatoirement, au taux δ . La direction de déplacement est déterminée par un tirage aléatoire où la probabilité de chacun des 7 groupes d'arrivée possibles – en intégrant la possibilité de rester dans le groupe d'origine – est fonction de la densité locale en ces groupes. On considère ici que les faibles densités sont attractives ; la probabilité décroît quand la densité locale augmente (voir Figure 7.1(b)), sous la forme $\frac{1}{(N_i+1)^2}$ avec N_i le nombre d'individus dans le i -ème groupe. Cette hypothèse permet la recolonisation des patches laissés vides, par exemple suite à une ou plusieurs épidémies.

Notons que le taux de déplacement est constant, mais que la probabilité de déplacement effective dépend en fait aussi de la densité locale du groupe dont fait partie l'individu susceptible de se déplacer. En effet, lorsqu'un événement de déplacement est tiré, l'ensemble des groupes d'arrivée potentiels inclut le groupe de départ (flèche orange sur la Figure 7.1(b)).

En l'absence d'infection, trois types d'événements peuvent se produire au sein de la population d'hôtes : la naissance, le déplacement et la mort d'un hôte. Chaque individu se reproduit au taux b , les nouveaux-nés étant placés à la même position que leurs parents. Les individus se déplacent au taux δ . Enfin, nous considérons un taux de mortalité dépendant de la densité locale au sein de chaque groupe : $m_i = m + \frac{b-m}{K} \cdot N_i$, où m_i est le taux de mortalité dans le i -ème groupe, m est le taux de mortalité minimal (en l'absence de densité-dépendance), K est la capacité limite pour un groupe et N_i est l'effectif du

i -ème groupe.

7.2.2 Modèle épidémiologique

La prise en compte de l'infection dans le modèle se fait de la même façon qu'au Chapitre 6 (voir section 6.2). On considère trois états possibles pour chaque individu : la sensibilité à l'infection, au moins partielle, (S), l'état infectieux (I) et la protection totale temporaire contre la réinfection suite à la guérison (R) (voir Figure 6.1). On mémorise l'histoire infectieuse de chaque individu (souches l'ayant déjà infecté) pour calculer sa vulnérabilité à chacune des souches en circulation à un instant donné.

Le modèle développé ici présente cependant des différences importantes avec celui utilisé dans le chapitre précédent. En particulier, *l'infection peut provoquer la mort des individus infectieux*, au taux α chez un individu infecté pour la première fois. On ne considèrera que des protections entre termes de baisse de sensibilité à la réinfection (σ_s) et de diminution de la gravité de celle-ci (σ_g), cette dernière se traduisant par une probabilité moindre de mourir de la réinfection (probabilité $(1 - \sigma_g) \cdot \alpha$ au lieu de α , avec $\sigma_g \in [0, 1]$). Enfin, la protection contre une souche déjà connue n'est plus totale, *i.e. il est possible de se faire infecter deux fois ou plus par la même souche*. On parlera donc de protection partielle, qu'elle soit totalement croisée (la résistance acquise est la même vis-à-vis de toutes les souches) ou partiellement croisée (la résistance acquise est moins forte vis-à-vis des souches différentes de celles déjà rencontrées).

On exprime la vulnérabilité en c ($c = s$ ou g) de l'hôte h_i vis-à-vis de la souche p_j de la façon suivante :

$$\nu_c(h_i, p_j) = (\nu_{c,M} - \nu_{c,m}) \cdot (1 - e^{-a_c \cdot d(h_i, p_j)}) + \nu_{c,m} \quad (7.1)$$

où $\nu_c = 1 - \sigma_c$, $\nu_{c,m}$ et $\nu_{c,M}$ sont respectivement les vulnérabilités minimale et maximale d'un individu guéri face aux souches virales, $d(h_i, p_j)$ est la distance entre la souche p_j et celles que l'hôte h_i a déjà connues, et a_c est un coefficient qui contrôle la vitesse à laquelle la protection décroît avec la distance entre souches. Selon cette expression, $d = 0 \Rightarrow \nu_c = \nu_{c,m}$ (*i.e* la vulnérabilité est minimale, ou encore : la protection est maximale) et $d = +\infty \Rightarrow \nu_c = \nu_{c,M}$ (la vulnérabilité est maximale) (voir Figure 7.2(a)).

La distance entre les souches est calculée comme au chapitre précédent, par le nombre d'événements de mutation qui les séparent ; la distance entre les souches connues par un

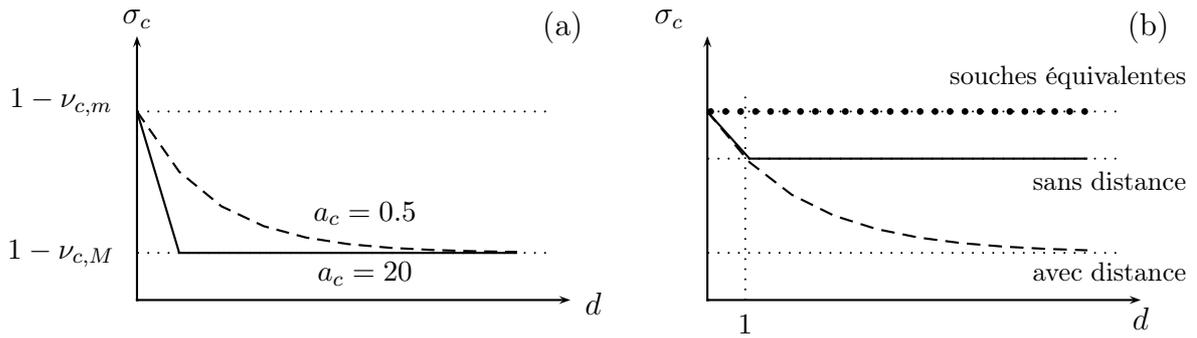


Fig. 7.2: (a) : diminution de la protection croisée en fonction de la distance entre souches, pour $a_c = 20$ (ligne continue) et $a_c = 0.5$ (pointillés), pour des vulnérabilités minimale et maximale $\sigma_{c,m}$ et $\sigma_{c,M}$. (b) : formes de protection partiellement croisée traitées dans cette étude : souches toutes équivalentes (protection totalement croisée, pointillés épais), sans prise en compte de la distance entre souches d (ligne continue) ou protection qui diminue avec cette distance (tirets). Comme au Chapitre 6, on représente les fonctions continues pour une meilleure lisibilité ; les distances entre souches étant des entiers, ce sont en réalité uniquement leurs valeurs en $d = 0, 1, 2, \dots$ qui seront utilisées.

hôte et une souche donnée est prise égale à la plus petite distance de cette souche à chacune des souches ayant déjà infecté l'hôte (voir section 6.2.1).

On prend en compte la distance D entre les hôtes infectieux et sensibles en pondérant le taux de transmission intra-groupe β par le facteur e^{-D} .

Enfin, nous avons évoqué dans le chapitre précédent le fait que le virus pouvait s'éteindre assez rapidement. Nous souhaitons réaliser une étude à assez long terme pour que parler d'évolution du virus ait un sens ; nous avons donc permis la réintroduction du virus par l'ajout d'un individu infectieux, hypothèse vraisemblable lorsque la population hôte n'est pas complètement isolée. Cette réintroduction est réalisée à intervalle de temps fixé (ϵ). Dans le cas où à cette date le virus n'est pas éteint, on considère que la souche réintroduite est la souche infectant le plus grand nombre d'individus à l'échelle de la population (souche « dominante ») ; ce choix doit permettre d'éviter que le système ne soit envahi par une souche jusque là discrète dû au seul fait de cette réintroduction. Dans le cas où le virus est éteint, on réintroduit la dernière souche à avoir disparu, ici encore pour limiter le risque de fausser les résultats. La réintroduction est réalisée toujours au même endroit (coin inférieur gauche du domaine d'étude).

Tab. 7.1: Paramètres, significations et valeurs par défaut lorsqu'ils en ont une. L'unité de temps est le mois. Les lignes grisées correspondent aux paramètres qui n'étaient pas pris en compte dans le modèle précédent (Chapitre 6).

Nom	Signification	Valeur par défaut
b	taux de natalité	0.06
m	taux de mortalité minimal	0.006
K	capacité limite d'un groupe	/
n_G	nombre de groupes	/
d_m	distance entre groupes voisins	/
δ	taux de déplacement	0.05
β	coefficient de transmission	0.1
μ	taux de mutation	0.002
α	taux de mortalité due à l'infection	3.1
γ	taux de guérison	1.24
ω	taux de perte de protection totale	1
ϵ	période entre deux réintroductions	12
a_s	coef. de perte de protection en s	/
$\nu_{s,m}$	vulnérabilité minimale en s	0.5
$\nu_{s,M}$	vulnérabilité maximale en s	/
a_g	coef. de perte de protection en g	/
$\nu_{g,m}$	vulnérabilité minimale en g	0
$\nu_{g,M}$	vulnérabilité maximale en g	/

7.2.3 Valeurs des paramètres

On récapitule au Tableau 7.1 l'ensemble des paramètres de ce modèle (désignation, sens et valeur numérique).

Nous nous intéressons dans cette étude aux effets d'une immunité partiellement croisée diminuant avec la distance entre souches, et de la structure spatiale de la population d'hôtes. Nous envisageons trois structures de populations différentes, correspondant à trois types de répartition des individus sur la même aire d'étude : $\{K = 25, n_G = 400, d_m = 1\}$, $\{K = 100, n_G = 100, d_m = 2\}$ et $\{K = 400, n_G = 25, d_m = 4\}$. Dans ces trois situations,

la population hôte est initialement formée de 10000 individus, répartis sur un domaine de mêmes dimensions.

Nous étudions le cas où la protection (partielle) est totale entre souches : $\{a_s = 20, \nu_{s,M} = 0.5, a_g = 20, \nu_{g,M} = 0\}$, celui où la protection est partiellement croisée mais ne dépend pas de la distance entre souches : $\{a_s = 20, \nu_{s,M} = 0.7, a_g = 20, \nu_{g,M} = 0.4\}$ et celui où la distance entre souches est prise en compte dans le calcul de la protection croisée : $\{a_s = 0.51, \nu_{s,M} = 1, a_g = 0.51, \nu_{g,M} = 1\}$ (voir Figure 7.2(b)). Dans tous ces cas de figure, la réinfection par une souche connue est possible ($\nu_{s,m} = 0.5$), mais n'est jamais mortelle ($\nu_{g,m} = 0$).

Ce modèle est étudié sous la forme d'une chaîne de Markov en temps continu, par simulations numériques (algorithme de Gillespie). La programmation a été réalisée en C++. On réalise 20 réplicats par jeu de paramètres. La population évolue en l'absence d'infection pendant 50 ans, puis on introduit 5 individus infectés dans le groupe situé dans le coin inférieur gauche. L'évolution du système suite à cette introduction est suivie sur une période de 50 ans.

7.3 Résultats

7.3.1 Structure spatiale de la population hôte et impact global du virus

Persistance de l'agent infectieux

On représente à la Figure 7.3 les durées des périodes pendant lesquelles le virus persiste après avoir été introduit dans la population. Pour les valeurs des paramètres testées, on observe que le virus persiste difficilement dans les populations formées de petits groupes (I-II); de très longues périodes de persistance peuvent en revanche être obtenues lorsque la population est formée de grands groupes (III), malgré leur plus petit nombre et la plus grande distance qui les sépare. Paradoxalement, dans ce troisième cas de figure la persistance est plus importante pour une protection (partielle) totalement croisée (courbe noire, par rapport aux courbes orange et rouge) : une plus grande probabilité de réinfection par une nouvelle souche, qui conduit aussi plus probablement son hôte à la mort, favorise les phénomènes d'extinction par rapport au cas où toutes les souches sont strictement équivalentes (et où la réinfection n'est donc jamais mortelle).

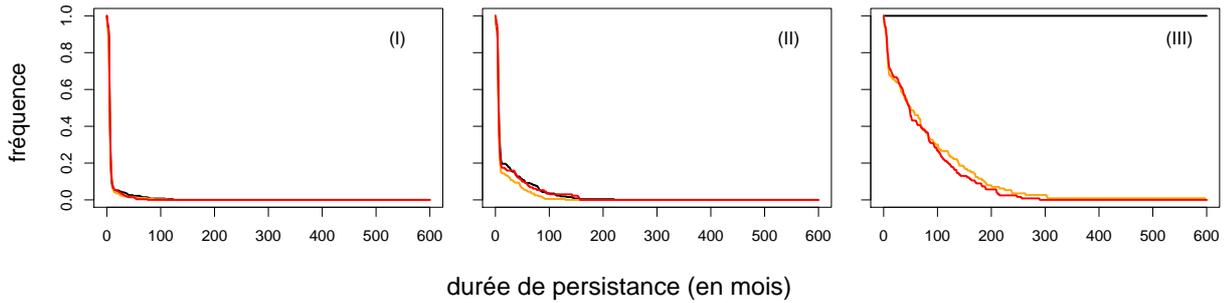


Fig. 7.3: Proportion des périodes de présence de l'agent infectieux (en ordonnées) dont la durée excède la valeur reportée en abscisses. De gauche à droite : populations initialement formées de 400 groupes de 25 individus (I), de 100 groupes de 100 individus (II), et de 25 groupes de 400 individus (III). En noir : protection totalement croisée ; en orange : protection partiellement croisée, identique vis-à-vis de toutes les souches encore non rencontrées ; en rouge : protection partiellement croisée tenant compte de la distance entre souches.

Impact sur la population hôte

Les Figures 7.4, 7.5 et 7.6 représentent l'évolution au cours du temps des différentes classes d'individus pour un réplicat donné, avec respectivement $\{K = 25, n_G = 400\}$, $\{K = 100, n_G = 100\}$ et $\{K = 400, n_G = 25\}$. On y observe que l'absence du virus permet un rétablissement de la population, mais la fragilise également, puisqu'elle redevient naïve du point de vue de l'infection et subit des chutes en effectifs importantes lors de la réintroduction du virus. On observe alors de larges fluctuations démographiques (Figures 7.4, 7.5 et 7.6(b-c), en comparaison de 7.6(a)).

On se focalise dans la suite sur cette dernière structure de population, où la forme de la protection croisée est susceptible de jouer un rôle dans le patron épidémique et où la persistance est suffisante pour permettre l'invasion du système par de nouvelles souches.

Rôle de l'apparition d'une nouvelle souche dans le déclenchement d'épidémies

Les résultats décrits précédemment semblent indiquer que le patron épidémique détectable à l'échelle de la population est essentiellement dû aux réintroductions de l'agent infectieux qui suivent son extinction. En-dehors de ces événements, on ne perçoit pas sur ces figures de nette diminution dans les effectifs, qui dans le cas d'une protection partiellement croisée pourraient être dues à l'apparition d'une nouvelle souche. On constate ainsi sur la Figure 7.7, qui représente le nombre d'individus infectés par chacune des souches

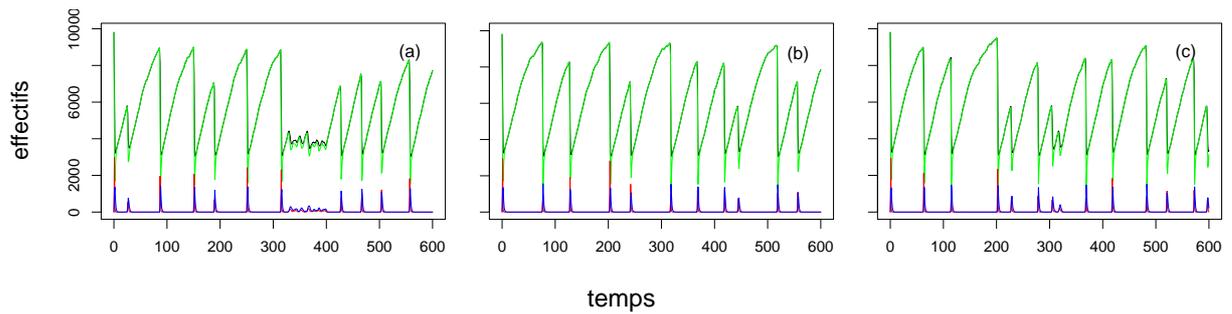


Fig. 7.4: Exemples d'histoire obtenus pour $\{K = 25, n_G = 400\}$ dans le cas où toutes les souches sont identiques (a), où on différencie souches connues et souches n'ayant pas encore infecté l'hôte (b), et où en prend en compte la distance entre souches (c). En vert : nombre total de sensibles (S), en rouge : nombre total d'infectieux (I), en bleu : nombre total de rétablis totalement protégés (R) et en noir : effectif total de la population ($N = S + I + R$).

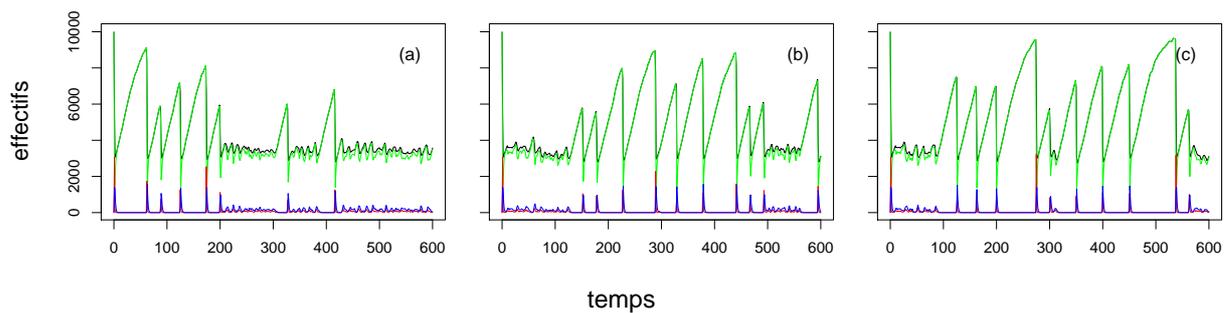


Fig. 7.5: Exemples d'histoire obtenus pour $\{K = 100, n_G = 100\}$ (pour légende, voir Figure 7.4).

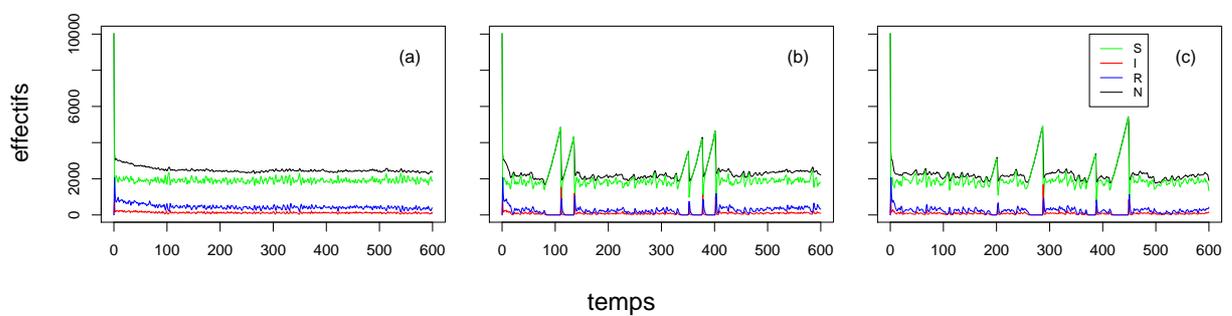


Fig. 7.6: Exemples d'histoire obtenus pour $\{K = 400, n_G = 25\}$ (pour légende, voir Figure 7.4).

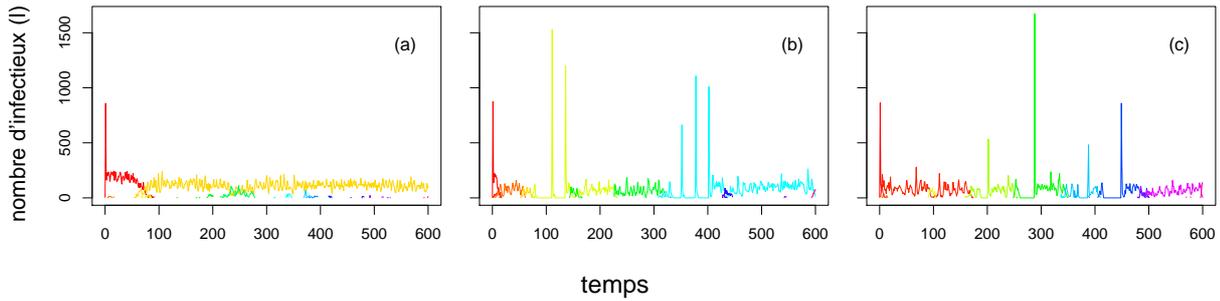


Fig. 7.7: Dynamique de succession des souches : nombre d'individus infectés par chacune des souches pour lesquelles $I \geq 5$, au cours des mêmes répliquats qu'à la Figure 7.6 ($\{K = 400, n_G = 25\}$). Chaque couleur correspond à une souche différente. (a) : toutes les souches sont identiques, (b) : on différencie souches connues et souches n'ayant pas encore infecté l'hôte, (c) : la distance entre souches est prise en compte.

au cours du temps pour le même répliquat qu'à la Figure 7.6, que les pics ne suivent pas l'apparition d'une souche nouvelle, mais les périodes d'extinction de l'agent infectieux.

Un test de Student unilatéral montre pourtant que lorsque la protection n'est que partiellement croisée, la diminution du nombre d'hôtes au cours des trois mois qui suivent l'apparition d'une nouvelle souche est en moyenne significativement plus grande que les diminutions observées en-dehors de ces périodes et de celles de réintroduction de l'agent infectieux ($p < 0.001$ dans les deux cas de protection partiellement croisée, contre $p = 0.66$ lorsque les souches sont toutes strictement équivalentes). Toutefois, la diminution de l'effectif alors observée est généralement nettement plus faible que celle enregistrée suite à la réintroduction de l'agent infectieux après une période d'absence (voir Figure 7.8, si l'on compare (ii) et (iii)).

L'impact assez limité de l'apparition d'une nouvelle souche, auquel on ne s'attendait pas nécessairement, peut être interprété de deux façons : soit la propagation d'une souche mutante n'a qu'un faible effet sur les groupes où elle est introduite, soit des groupes subissent de fortes épidémies, mais celles-ci ne sont détectables que localement. Afin de comprendre quels mécanismes sont effectivement en jeu, on va s'intéresser au patron épidémique à l'échelle du groupe.

7.3.2 Dynamique de l'infection à l'échelle du groupe

De la même façon que précédemment, on s'intéresse aux effets de la dynamique de circulation et d'évolution des souches sur les effectifs relevés dans un groupe donné (situé au centre du domaine d'étude), pour $\{K = 400, n_G = 25\}$.

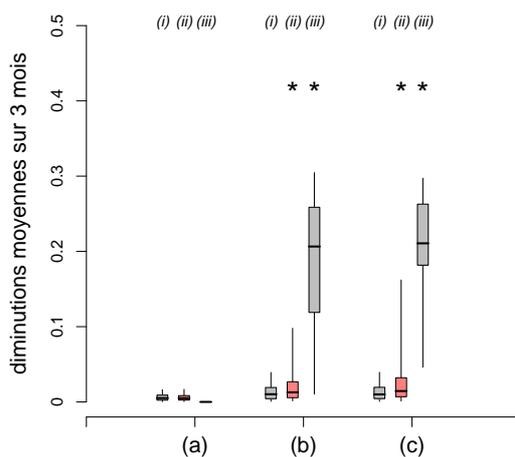


Fig. 7.8: Diminutions mensuelles moyennes sur 3 mois (valeurs $1 - (\frac{N(t+3)}{N(t)})^{1/3}$ supérieures à 0) calculées sur l'ensemble des réplicats hors introduction ou apparition de souches (*i*), suite à l'apparition d'une nouvelle souche (*ii*) (en rose) et suite à la réintroduction de l'agent infectieux dans la population hôte d'où il était absent (*iii*). (*) : diminutions significativement plus grandes que celles relevées sur l'ensemble des réplicats en-dehors de ces événements (*i*). On représente la médiane (trait horizontal), les quantiles à 25 et 75% (délimités par la boîte) et les quantiles à 5 et 95% (trait vertical). (a) : toutes les souches sont identiques, (b) : on différencie souches connues et souches n'ayant pas encore infecté l'hôte, (c) : la distance entre souches est prise en compte.

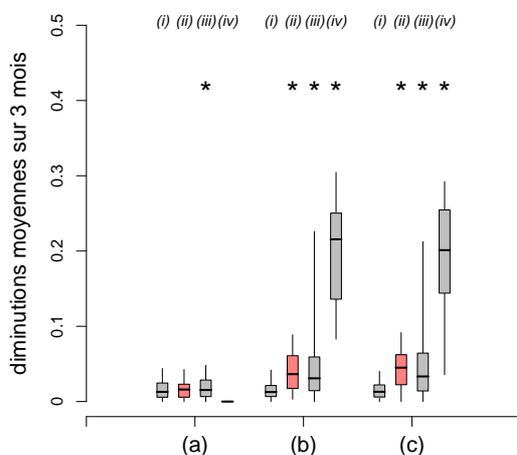


Fig. 7.9: Même figure que 7.8, mais pour un seul groupe. Diminutions mensuelles moyennes sur 3 mois (valeurs $1 - (\frac{N(t+3)}{N(t)})^{1/3}$ supérieures à 0) calculées sur l'ensemble des réplicats hors épidémies et apparition de nouvelle souche (*i*), suite à l'apparition d'une nouvelle souche (*ii*) (en rose), à la réintroduction de l'agent infectieux dans le groupe (*iii*), et à la réintroduction dans la population hôte d'où il était absent (*iv*). (*) : diminutions significativement plus grandes que celles relevées sur l'ensemble des réplicats (*i*). On représente la médiane (trait horizontal), les quantiles à 25 et 75% (délimités par la boîte) et les quantiles à 5 et 95% (trait vertical). (a) : toutes les souches sont identiques, (b) : on différencie souches connues et souches n'ayant pas encore infecté l'hôte, (c) : la distance entre souches est prise en compte.

Comme précédemment, on représente à la Figure 7.9 les diminutions du nombre d'hôtes, mais cette fois à l'échelle du groupe étudié. On observe que les diminutions hors apparition ou réintroduction d'une souche (*i*) dans le cas des souches toutes équivalentes (a) sont plus importantes qu'elles ne l'étaient à l'échelle de la population (voir Figure 7.8). Ces fluctuations locales ne sont en effet pas toutes synchronisées, et se retrouvent « diluées » lorsqu'on considère les variations sur l'ensemble des groupes. On trouve des coefficients du même ordre de grandeur lorsque les souches ne sont plus équivalentes (b-c), que l'on peut interpréter comme des variations dues à la circulation d'une seule souche dans le groupe. On ne trouve ici pas de différence avec les variations observables à l'échelle de la population, car celles-ci étaient déjà de cet ordre de grandeur, vraisemblablement en raison de phénomènes d'extinctions et de réintroductions locales (résultats non détaillés ici).

Les diminutions induites par l'apparition d'une nouvelle souche alors que l'agent infectieux circule dans le groupe provoque une réduction des effectifs locaux généralement plus forte que celle qui était observée à l'échelle de la population (*ii*), qu'on peut expliquer comme précédemment par l'absence d'effet « dilution » (si d'autres groupes ne sont pas touchés) à l'échelle locale. On voit pourtant que les valeurs extrêmes sont plus importantes sur la Figure 7.8, en particulier lorsque la distance entre souches est prise en compte. Nous interprétons cette observation comme correspondant à des épidémies touchant une grande partie de la population suite à la propagation d'une souche mutante, qui permet notamment la réintroduction de l'agent infectieux dans des groupes d'où il avait disparu.

Enfin, l'impact de la réintroduction de l'agent dans le groupe est le plus souvent nettement moins fort qu'il ne l'était à l'échelle de la population (*iii*) : les absences locales peuvent être courtes grâce à la transmission entre groupes, et la perte de protection rester ainsi limitée. On retrouve en (*iv*) de plus fortes diminutions, induites par la réintroduction après l'absence de l'agent de la population, donc vraisemblablement après une longue absence du groupe.

On retrouve finalement ici un effet de l'apparition d'une nouvelle souche sur le patron épidémique, plus marqué qu'il ne l'était à l'échelle de la population, et peu différent que l'on prenne ou non en compte la distance entre souches (comparaison de (b) et (c)). Cet effet semble toutefois assez limité (en moyenne la diminution mensuelle de l'effectif suite à un tel événement est inférieure à 5%, et l'est toujours à 12%), probablement en raison

Tab. 7.2: Nombre de couples de souches dominantes successives entre lesquelles on relève une distance égale à 1, 2, 3 ou plus (>3) sur l'ensemble des réplicats réalisés pour chaque jeu de paramètres; la première colonne (/) correspond à l'absence de succession de souches, *i.e.* la souche dominante n'est jamais remplacée au cours du réplicat. (a) : toutes les souches sont identiques (immunité partielle totalement croisée); (b) : on distingue les souches déjà rencontrées de celles encore non connues par l'hôte; (c) : on prend en compte la distance entre souches. On se place ici dans le cas $\{K = 400, n_G = 25\}$.

	/	1	2	3	>3
(a)	4	189	1	0	0
(b)	0	329	17	0	0
(c)	0	305	30	1	0

d'une protection croisée forte et du nombre restreint d'individus disponibles à l'infection, notamment dû à la période de protection totale qui suit la guérison.

7.3.3 Protection partiellement croisée et succession des souches

Afin d'étudier l'impact d'une protection partiellement croisée entre souches sur le patron de succession des souches, on représente à la Figure 7.10 la proportion de souches parmi celles apparues qui au cours du réplicat ont à un instant donné infecté le plus grand nombre d'hôtes à l'échelle de la population (souches « dominantes »). De façon prévisible, la forme de la protection croisée joue fortement sur la dynamique de succession des souches : dans le cas où toutes les souches sont équivalentes (protection totalement croisée, (a)), le remplacement de la souche dominante par une souche mutante est beaucoup plus rare que dans le cas où cette dernière possède un avantage en termes de sensibilité des individus guéris (b-c). On observe toutefois peu de différences entre le cas où la protection ne dépend pas de la distance entre souches (on distingue seulement les souches ayant déjà infecté les hôtes de celles qu'ils ne connaissent pas encore, (b)) et celui où elle est prise en compte (c); cela s'explique ou se traduit par la forte proximité entre les souches dominantes qui se succèdent (voir Tableau 7.2).

Nous pouvons envisager au moins deux explications à ce résultat. La première est la propagation rapide des souches à l'échelle de la population hôte, qui empêche une évolution locale. On représente à la Figure 7.11 un exemple de propagation des souches

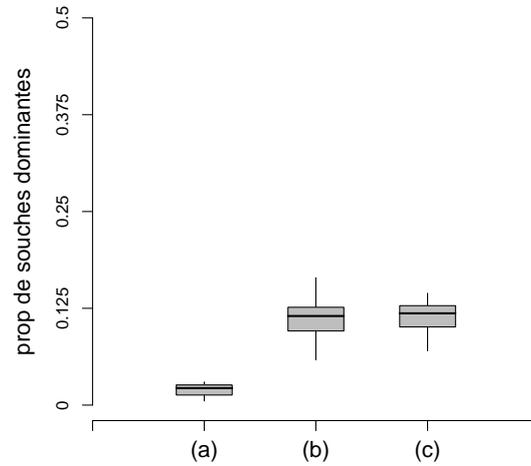


Fig. 7.10: Proportion des souches ayant dominé (*i.e.* infectant le plus grand nombre d'individus à un instant donné) parmi les souches apparues au cours du répliat. On représente la médiane, les quantiles à 25 et 75% et les valeurs extrêmes. (a) : toutes les souches sont identiques (immunité partielle totalement croisée) ; (b) : on distingue les souches déjà rencontrées de celles encore non connues par l'hôte ; (c) : on prend en compte la distance entre souches. On se place ici dans le cas $\{K = 400, n_G = 25\}$.

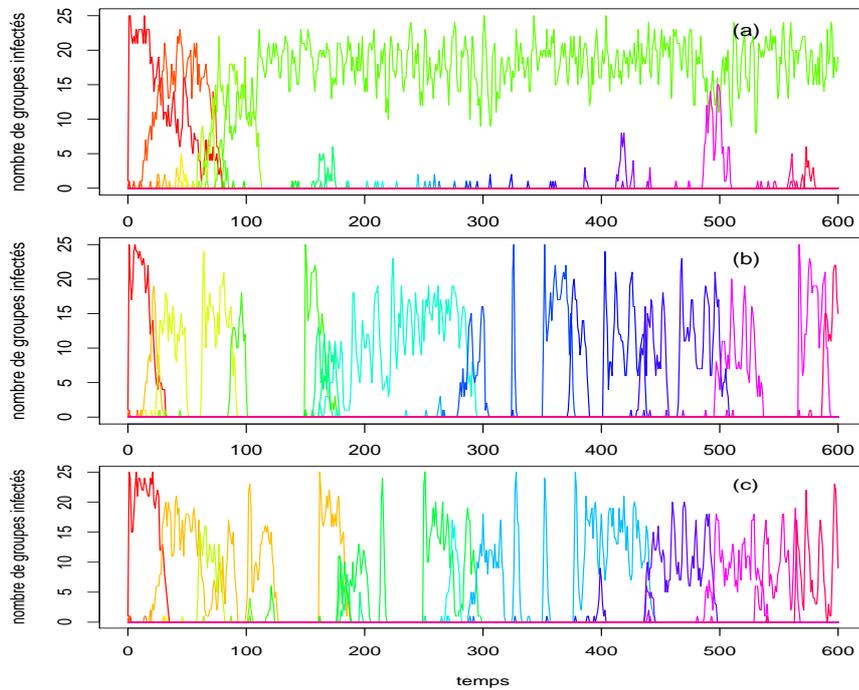


Fig. 7.11: Nombre de groupes infectés par chaque souche au cours du temps pour un répliat. Chaque couleur représente une souche différente. (a) : toutes les souches sont identiques (immunité partielle totalement croisée) ; (b) : on distingue les souches déjà rencontrées de celles encore non connues par l'hôte ; (c) : on prend en compte la distance entre souches. On se place ici dans le cas $\{K = 400, n_G = 25\}$.

(en nombre de groupes infectés), qui paraît corroborer cette hypothèse. On y voit que le nombre de souches en circulation sur l'ensemble du domaine d'étude excède rarement 2, et que les souches présentes dans les différents groupes sont donc souvent les mêmes, ou doivent être proches phylogénétiquement (l'une étant probablement issue de l'autre lorsque deux souches coexistent).

Une deuxième explication peut être que l'avantage dont bénéficient les souches à plus grande distance ($d \geq 2$) n'est pas assez important par rapport à celui des souches à $d = 1$ pour que la prise en compte de cette distance dans le calcul de la protection croisée favorise les souches les plus distantes.

Afin de tester cette dernière hypothèse, on reporte des résultats obtenus dans le cas où l'avantage d'une souche plus distante est plus important. On modifie les paramètres de protection croisée afin de : (i) réduire la probabilité de réinfection par une souche déjà connue (la probabilité de réinfection par une souche connue est divisée par 10 par rapport à la primo-infection, contre une division par 2 précédemment), (ii) considérer deux intensités de protections croisées différentes à $d = 1$ (resp. 0.2 et 0.5), et (iii) étudier chaque fois le cas où cette protection diminue au-delà de cette valeur avec la distance entre souches, et celui où elle ne diminue pas ($a_c = 20$ et $a_c < 1$). On compare en outre ces différentes situations avec l'absence totale de protection (à la fois en termes de sensibilité à la réinfection et de gravité de celle-ci). Les valeurs utilisées pour ces nouvelles simulations sont reportées dans le Tableau 7.3 ; les valeurs des paramètres qui n'y figurent pas restent inchangées.

Les résultats montrent dans ces cinq situations une faible persistance globale de l'agent infectieux (Figure 7.12) (pour comparaison, voir Figure 7.3). Dans les quatre premières (*courbes de couleurs*), la protection induite par l'infection est trop forte pour que l'épidémie, qui touche une large part de la population, soit suivie d'une période d'endémie. Dans les cas où la réinfection par une souche mutante est relativement aisée, une seconde épidémie, plus petite que la précédente, peut tout de même prolonger la circulation de l'agent infectieux (*courbes verte et bleue en comparaison des courbes orange et rouge*). Enfin, en l'absence totale de protection, l'extinction se produit moins rapidement, grâce à la rapide réinfection des individus guéris ; la mortalité induite par ces réinfections conduit cependant rapidement à la disparition de l'agent (*courbe noire*). Finalement, comme pré-

Tab. 7.3: Valeurs des paramètres envisagées pour tester le rôle de l'intensité de la protection croisée. Les deux premières lignes correspondent à une protection fortement croisée. Pour les troisième et quatrième lignes, les souches différentes sont nettement avantagées par rapport aux souches connues. La cinquième ligne correspond à l'absence totale de protection, y compris contre les souches déjà rencontrées.

$\nu_s(d=1)$	a_s	$\nu_{s,m} = \nu_s(d=0)$	$\nu_{s,M}$	$\nu_g(d=1)$	a_g	$\nu_{g,m} = \nu_g(d=0)$	$\nu_{g,M}$
0.2	20	0.1	0.2	0.2	20	0	0.2
0.2	0.12	0.1	1	0.2	0.22	0	1
0.5	20	0.1	0.5	0.5	20	0	0.5
0.5	0.6	0.1	1	0.5	0.7	0	1
1	20	1	1	1	20	1	1

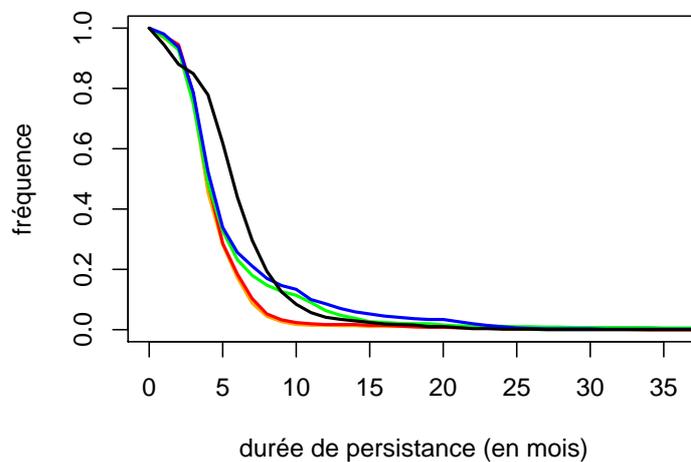


Fig. 7.12: Persistance globale de l'agent infectieux dans une population initialement formée de 25 groupes de 400 individus. En orange : protection fortement croisée, pas de prise en compte de la distance entre souches ; en rouge : protection fortement croisée, qui diminue avec la distance entre souches ; en vert : protection moyennement croisée, sans distance entre souches ; en bleu : protection moyennement croisée, qui diminue avec la distance ; en noir : absence totale de protection.

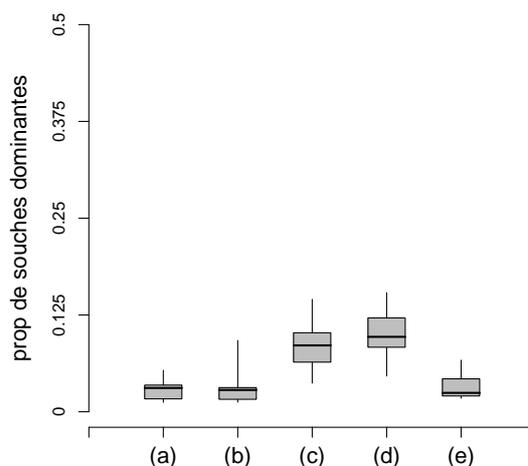


Fig. 7.13: Proportion des souches ayant dominé (*i.e.* infectant le plus grand nombre d'individus à un instant donné) parmi les souches apparues au cours du réplicat. On représente la médiane, les quantiles à 25 et 75% et les valeurs extrêmes. (a) : protection fortement croisée, pas de prise en compte de la distance entre souches; (b) : protection fortement croisée, qui diminue avec la distance entre souches; (c) : protection moyennement croisée, sans distances entre souches; (d) : protection moyennement croisée, qui diminue avec la distance; (e) : absence totale de protection.

cédemment, les épidémies suivent les réintroductions après de longues périodes d'absence de l'agent infectieux.

On observe sur la Figure 7.13 que les souches mutantes s'imposent plus facilement lorsqu'une plus grande distance entre souches favorise la réinfection, à condition qu'elles persistent suffisamment longtemps pour qu'il y ait compétition (c-d). Contrairement à ce qui était observé à la section 7.3.3, cet avantage important dont bénéficient les souches plus différentes des souches dominantes influence de façon visible la dynamique de remplacement des souches.

7.4 Discussion

7.4.1 Rappel des résultats

Comme cela a souvent été le cas dans les travaux de modélisation prenant en compte la structure des populations d'hôtes (Keeling, 1997; Swinton *et al.*, 1998; Fouchet *et al.*, 2007), nous avons mis en évidence que celle-ci jouait un rôle majeur dans la persistance

de l'agent infectieux. Une forte agrégation des individus, en prolongeant la persistance locale sans empêcher la transmission entre groupes, favorise le maintien global de l'agent.

La protection induite par une première infection joue également de façon très importante sur les processus d'extinction. Ce résultat n'est pas surprenant, dans ce système où un hôte infecté pour la première fois a de grandes chances de mourir de la maladie (*i.e.* l'infection réduit de façon importante les effectifs en hôtes et ralentit le renouvellement démographique), et où les périodes infectieuses sont supposées très courtes. Une forte protection acquise en termes de réduction de la sensibilité rend ainsi très difficile la persistance, tandis qu'une diversité antigénique de l'agent infectieux, si elle facilite la réinfection, peut retarder l'extinction sans pour autant suffire à l'éviter. Avec une protection induite moins forte, nous avons toutefois pu obtenir la persistance à long terme de l'agent infectieux ; de façon intéressante, le caractère partiel de la protection croisée entre souches s'est alors révélé être un handicap au maintien de l'agent, que nous avons interprété comme étant dû à la rapide consommation des hôtes partiellement sensibles, lors de réinfections potentiellement mortelles.

Ce résultat peut avoir des implications en termes de gestion, puisqu'il suggère qu'une vaccination limitant la gravité des symptômes sans empêcher l'infection et la transmission favoriserait la persistance du microparasite dans la population par rapport à l'absence de vaccination. La pertinence de renoncer à la vaccination dépend cependant du risque d'extinction encouru par la population avant la disparition de l'agent, et de son degré d'isolement du point de vue de la transmission : si la réintroduction de l'agent est probable, elle risquera de subir de nouvelles épidémies, potentiellement graves. D'un autre côté, favoriser l'extinction du parasite à cette échelle pourrait aider à sa disparition à l'échelle supérieure (celle de l'ensemble des populations ainsi connectées).

Cette dynamique de persistance/extinction semble dessiner le patron épidémique observable à l'échelle de la population. L'absence globale de l'agent infectieux conduit à la perte de la protection de la population, qui permet le déclenchement d'épidémies en cas de réintroduction de l'agent, d'abord locales mais qui se propagent rapidement à l'échelle de la population. La persistance globale de l'agent n'exclut pas ses extinctions locales, mais celles-ci sont alors moins longues, ce qui réduit la taille des épidémies subies par les groupes car la protection qu'ils ont acquise n'a pas le temps d'être perdue ; dans ce

cas, ces épidémies locales ne sont en outre pas synchrones, ce qui évite un large impact à l'échelle de la population.

Nous avons supposé qu'une persistance de l'agent infectieux pouvait conduire à des fluctuations (globales ou locales) dans le nombre d'infectés, provoquées par l'apparition de nouvelles souches – contre lesquelles les hôtes guéris seraient moins efficacement protégés. Ce mécanisme semble en partie confirmé par nos résultats. Les simulations réalisées montrent en effet qu'un tel événement est suivi d'une plus grande diminution dans les effectifs de la population ou du groupe, signe d'une résurgence de la maladie. Pourtant, cet impact est généralement peu visible : les individus disponibles à l'infection (*i.e.* partiellement sensibles) sont peu nombreux pendant les phases de persistance de l'agent infectieux (petits effectifs en raison du poids de l'infection sur les naïfs, et proportion relativement importante d'individus indisponibles, car déjà infectés ou temporairement totalement protégés suite à la guérison). Cela explique que la taille des épidémies provoquées par l'apparition d'une nouvelle souche soit le plus souvent très petite, notamment en comparaison de celle des épidémies provoquées par la réintroduction de l'agent infectieux après une phase d'absence, en particulier d'absence globale (sections 7.3.1 et 7.3.2).

Ces résultats montrent en outre une propagation rapide des nouvelles souches à l'ensemble de la population hôte (section 7.3.3). Celle-ci limite l'évolution locale de l'agent – ce qui explique le faible effet de la prise en compte de la distance entre souches sur nos résultats.

Finalement, on observe que la structure spatiale, déterminante pour la persistance de l'agent infectieux dans la population, et l'intensité de la protection croisée jouent toutes deux un rôle majeur dans la dynamique de succession des souches. En particulier, on a mis en évidence que la diminution de la protection croisée avec la distance entre souches pouvait favoriser le remplacement des souches, sous la condition que les souches très différentes soient suffisamment avantagées (section 7.3.3).

7.4.2 Par rapport aux systèmes lagomorphes/lagovirus

Cette étude a été motivée par le besoin de tester l'intérêt de l'hypothèse d'une protection partiellement croisée entre souches pour la compréhension des patrons épidémiques

et de succession des souches, voire des génotypes, dans le système lièvre brun/EBHSV.

Pour l'instant, nos résultats montrent que cette hypothèse favorise la succession de souches différentes, conformément aux observations faites sur ce système. Elle ne lui est pourtant pas indispensable, puisque nous avons observé le remplacement de souches dominantes par une autre souche au cours de simulations pour lesquelles la protection était totalement croisée. Concernant le patron épidémique, nous n'avons le plus souvent obtenu qu'un impact assez limité de l'arrivée d'une nouvelle souche dans la population d'hôtes; il paraît difficile de juger avec ces seules informations si la protection partiellement croisée peut suffire à expliquer l'épidémie d'EBHS observée en France en 2004. Le caractère partiellement croisé de la protection induite par des souches différentes joue d'autre part de façon importante sur le patron épidémique, en favorisant les extinctions, locales et globales, de l'agent infectieux, qui elles-mêmes permettent la reconstitution de pools de sensibles (naïfs, *i.e.* jamais infectés) et rendront ainsi possibles de futures flambées épidémiques. Il semblerait que les événements de 2004 aient suivi une période durant laquelle l'infection a touché moins de lièvres que les années précédentes (J.S. Guittou, com. pers.); cette épidémie pourrait donc s'expliquer par la présence avant celle-ci d'un grand nombre de sensibles. Si cette information était vérifiée, notre hypothèse pourrait en partie l'expliquer, mais ne serait là encore pas indispensable pour obtenir ce type de patron. De plus, d'après notre modèle la moindre incidence de 2003 serait déjà le résultat de l'apparition d'une nouvelle souche et des mortalités associées : on devrait avoir isolé des souches du nouveau génotype avant l'épidémie de 2004. La saisonnalité de la reproduction des lièvres, que nous n'avons pas modélisée, peut être plus probablement à l'origine de ces extinctions fréquentes, locales ou globales.

Nous nous sommes également intéressée au rôle que pouvait jouer dans la circulation de l'agent infectieux, et dans l'impact qui en résulte, la structure spatiale de la population hôte. Nous avons très vite mis en évidence que, pour les valeurs des paramètres envisagées ici, une population très morcelée, *i.e.* formée de nombreux groupes de petite taille, ne permettait pas le maintien de l'infection à l'échelle de la population. Ce résultat suggère que la persistance du RHDV serait très difficile dans les populations de lapins de garenne, qui présentent ce type de structure. Ce constat peut expliquer le fort impact généralement induit par le virus, *a priori* introduit dans une population faiblement protégée. Il ne permet cependant pas d'expliquer sa forte hétérogénéité spatiale, puisque nous n'avons

pas obtenu de longues persistances locales, qui permettraient d'entretenir une protection du groupe dans des populations qui seraient alors peu touchées par la maladie. Finalement, le faible impact du virus supposé dans certaines populations infectées (White *et al.*, 2004) nécessite vraisemblablement d'autres explications, telles que la circulation de souches apathogènes, comme celle isolée en Italie par Capucci *et al.* (1996) ou plus récemment en France par Le Gall et Bertagnoli (en prep.), un type de transmission favorisant les infections chroniques, évoqué par White *et al.* (2002), ou encore l'infection essentiellement des jeunes, résistants à la maladie mais capables de transmettre le virus (Fouchet *et al.*, 2007).

Les résultats présentés jusqu'ici ne permettent pas de conclure fermement quant à la vraisemblance de notre hypothèse, et n'ont pas permis de dégager clairement un mécanisme d'émergence, locale ou globale, de la maladie. Nous souhaitons toutefois poursuivre cette étude en approfondissant certaines directions, qui, si l'interprétation de nos résultats est correcte, sont susceptibles de donner des patrons plus nets d'apparition de la maladie.

7.4.3 Perspectives

Précision du rôle de la structure de population dans l'évolution locale de l'agent

Ce travail est encore en cours, et les résultats que nous avons présentés dans ce chapitre doivent servir à dégager des pistes pour le poursuivre de façon pertinente. Parmi celles-ci, nous nous sommes demandé dans quelles conditions l'introduction d'une nouvelle souche dans un groupe d'hôtes où une autre souche circule pourrait entraîner directement un fort impact à cette échelle locale, que nous n'avons pas réellement observé dans les résultats obtenus jusque là. Nous avons supposé qu'un tel effet, qui repose sur l'évolution locale de l'agent infectieux, serait possible si les groupes étaient relativement isolés les uns des autres tout en permettant le maintien de l'infection. Nous pouvons donc jouer d'une part sur la structure de la population hôte, en envisageant le cas de groupes encore plus grands ($\{K = 2000, N_g = 5\}$), d'autre part sur la distance entre ces groupes (d_m) qui modifie la probabilité de transmission inter-groupes.

Les simulations correspondant à ces cas de figure sont actuellement en cours, mais les premiers résultats, obtenus pour $\{K = 2000, N_g = 5\}$, ne montrent pas l'effet recherché. La coexistence de souches au sein du même groupe, qui accompagne – au moins temporairement – l'évolution de l'agent infectieux, laisse apparemment peu de sensibles

(même partiels) disponibles pour une souche étrangère qui serait introduite.

Il est probable que l'échelle spatiale à laquelle nous nous sommes placée lors de cette étude ne soit pas la plus pertinente pour mettre en évidence le mécanisme recherché. Les données sur le système lièvre brun/EBHSV qui ont motivé ce travail ont été recueillies à l'échelle de la France ; les grandes populations régionales qui composent la population de lièvres française ont certainement plus de chances de maintenir une circulation virale que les petites populations que nous avons modélisées dans ce chapitre. De plus, il semblerait que des barrières géographiques (routes, fleuves) limitent le déplacement d'animaux entre ces grandes populations, et freinent ainsi la diffusion du virus (J.S. Guitton, pers. com.), ce qui permettrait son évolution locale. Il faudrait donc tester ce mécanisme dans une métapopulation formée de très grandes sous-populations faiblement connectées.

Si celles-ci ne sont pas homogènes spatialement, comme c'est vraisemblablement le cas, nos résultats nous donnent déjà une idée des processus d'extinction et de réintroduction de l'agent infectieux, et de leurs conséquences à l'échelle de ces sous-populations. En particulier, il serait sans doute possible d'obtenir des extinctions locales, qui pourraient entraîner des épidémies locales suite à la perte de protection, sans que la souche réintroduite soit nécessairement différente de celles connues jusque-là. Dans le cas où, au contraire, l'infection circule de façon continue, on peut s'attendre à une prévalence importante de l'infection (voir aussi Chapitre 6), notamment dans le cas d'une grande diversité de souches en co-circulation. On se demandera alors si les individus partiellement sensibles seront suffisamment nombreux pour permettre la propagation d'une nouvelle souche, même très différente, et si des flambées épidémiques seront effectivement observables.

Autre direction de recherche : diversité antigénique optimale pour l'agent infectieux

Nous avons considéré dans cette étude le cas où la réinfection par une souche connue était possible, et n'entraînait pas la mort de l'hôte ainsi réinfecté. Cette hypothèse, qui n'est pas évoquée dans les systèmes lagomorphes/lagovirus – soit parce qu'elle n'est pas vraisemblable, soit faute d'éléments permettant de l'étayer chez ces espèces très peu longévives – est souvent vérifiée concernant les maladies humaines (*e.g.* pour la rougeole, Helfand *et al.* 1998). Selon l'intensité de la protection qu'un hôte peut développer vis-à-vis

d'une souche qui l'a infecté, nous avons montré qu'une protection partiellement croisée pouvait prolonger la durée de persistance de l'agent infectieux (section 7.3.4, pour une protection forte; voir aussi Chapitre 6) ou au contraire la réduire (section 7.3.1, pour une protection moins forte, ce dernier cas s'expliquant par la mort de certains des individus ainsi réinfectés).

Il serait intéressant d'affiner ce résultat, pour déterminer jusqu'où une diversité antigénique de l'agent infectieux, supposée à l'origine du caractère partiel de la protection croisée, peut représenter un avantage pour ce dernier lorsque les réinfections ainsi rendues possibles peuvent aussi être coûteuses en hôtes « consommés ». La capacité d'un agent infectieux à survivre sur un long terme est une de ses caractéristiques essentielles, et vraisemblablement soumise à sélection (de Jong *et al.*, 2000; Bahi-Jaber *et al.*, 2008). On pourra donc s'interroger sur sa capacité à évoluer, *e.g.* son taux de mutation, qui contrôle en partie cette diversité antigénique. L'optimum pourrait en outre dépendre de la structure de la population hôte, puisque nous avons vu qu'elle était cruciale pour le maintien global de l'infection.

Sixième partie

POUR CONCLURE

8. DISCUSSION GÉNÉRALE

Nous avons réalisé le travail de modélisation présenté dans ce manuscrit dans le but de tester différentes hypothèses relatives à des mécanismes d'émergence de maladies infectieuses, alternatives à celles le plus souvent invoquées. En particulier, nous nous sommes intéressée au cas où un agent infectieux déjà connu par une population hôte se révèle subitement, à travers un changement dans l'expression de l'infection induite. Ce type d'événement est souvent expliqué par une modification des propriétés pathogènes de l'agent (Mayer, 2000; Morens *et al.*, 2004), plus rarement par une fragilisation de l'hôte. Celle-ci est alors envisagée comme une immunodépression, par exemple induite suite à l'infection de l'hôte par un autre microparasite (Raoult, 1999; Munson *et al.*, 2008; Murphy, 2008); dans ce travail de thèse nous l'avons abordée comme une conséquence d'une perte de la protection du groupe, elle-même en lien avec la dynamique de circulation de l'infection à l'échelle de la population.

8.1 Résultats principaux

Nous avons commencé par nous interroger sur l'effet que peuvent avoir les fluctuations dans le nombre d'hôtes infectieux sur le patron épidémique (Chapitre 5). Nous avons montré que la stochasticité démographique de l'hôte pouvait conduire à un maintien à long terme ou à l'extinction plus ou moins rapide de l'infection, et dans ce dernier cas provoquer la perte d'une éventuelle immunité de groupe. Nous avons pu obtenir différentes trajectoires pour la présence de l'agent infectieux dans la population hôte, et donc pour le patron épidémique associé. En particulier, nous avons vérifié qu'il était possible d'obtenir de longues phases d'endémie, pendant lesquelles la fréquence attendue de maladies mortelles est relativement basse, et des épidémies très brèves et très meurtrières qui suivent de longues périodes d'absence du virus. Ce mécanisme, par lequel un même agent infectieux peut avoir un impact difficilement détectable ou au contraire extrêmement visible, pourrait être impliqué dans l'émergence de la maladie de Carré chez les lions du Serengeti.

Cette problématique a été ensuite élargie au cas où différentes souches d'un agent infectieux interagissent par le biais de la protection, partiellement croisée, qu'elles induisent chez leurs hôtes (Chapitre 6). Nous avons étudié de quelle façon le patron épidémique pouvait être perturbé par l'apparition et la co-circulation de souches, dans le cas d'une petite population hôte et d'une infection qui n'entraîne jamais la mort. Les résultats ont montré l'existence de deux régimes distincts de circulation de l'infection dans la population hôte. Le régime que nous avons identifié comme endémique a été obtenu pour des protections faiblement croisées, et des taux de transmission et de mutation élevés ; il correspond à la co-circulation de nombreuses souches et à une prévalence élevée de l'infection. Le régime que nous avons qualifié d'épidémique, plus fréquemment observé lorsque la protection est fortement croisée et les taux de transmission et mutation sont plus faibles, est caractérisé par de larges fluctuations dans le nombre d'infectieux, et un petit nombre de souches coexistantes. De façon intéressante, on a donc retrouvé ici un résultat fortement similaire à celui mis en évidence dans le chapitre précédent, à savoir que les épidémies suivent les périodes où la prévalence de l'infection a diminué. Cette diminution permet en effet la reconstitution d'un pool d'individus naïfs, ou en tout cas moins bien protégés, et dont les infections simultanées peuvent produire un pic épidémique.

Enfin, des observations faites sur les systèmes lagomorphes/lagovirus nous ont conduit à étendre cette étude au cas plus complexe d'une population hôte structurée spatialement, et d'une infection pouvant entraîner la mort de l'hôte (Chapitre 7). Nous avons ainsi vérifié que la structure spatiale jouait un rôle majeur dans le maintien de l'infection à l'échelle de la population – de grands groupes, même peu nombreux et assez distants, facilitant la persistance de l'agent infectieux. Une fois encore, on a pu constater que le patron épidémique (les épidémies étant détectées ici par une diminution des effectifs en hôtes) était essentiellement contrôlé par les processus de disparition et de réintroduction de l'agent infectieux, à l'échelle locale ou globale. On observe pourtant un effet, bien que mineur, de l'apparition d'une nouvelle souche à ces deux échelles. Cette étude doit être poursuivie pour tester si dans d'autres circonstances (*i.e.* pour d'autres valeurs des paramètres exprimant la protection croisée, la transmission inter-groupes et la taille de la population hôte) l'évolution locale de l'agent, qui pourrait augmenter la gravité des épidémies induites par les souches transmises entre groupes, peut être obtenue. Il est toutefois possible que, comme au Chapitre 6, on observe une dichotomie entre les situations

où l'agent infectieux s'éteint rapidement à l'échelle de la population, et celles où il persiste, mais où les souches se propagent alors rapidement et largement (cette propagation aisée étant précisément le mécanisme qui permet le maintien de l'agent), limitant ainsi les chances d'évolution locale. Le cas échéant, nous testerons si ce schéma peut être évité par la modélisation d'une période infectieuse plus longue, qui faciliterait la persistance de l'agent, y compris dans le cas de groupes d'hôtes faiblement connectés.

Finalement, ces travaux nous ont permis de mieux comprendre la dynamique de circulation de l'agent infectieux, en relation avec la stochasticité démographique de l'hôte, et ses conséquences sur le patron épidémique, dans des populations homogènes ou structurées spatialement. Il paraît sans doute prématuré de parler à ce stade de mécanisme d'émergence de la maladie, au moins concernant les Chapitres 6 et 7 (la discussion concernant Chapitre 5 reste ouverte). Nous avons pourtant montré que la protection partiellement croisée entre souches pouvait fortement jouer sur l'hétérogénéité temporelle de l'incidence et de l'impact d'une infection. Son implication dans des processus plus proches de l'émergence (c'est-à-dire pour lesquels l'infection peut réellement passer d'un état où elle n'est pas détectable à celui où elle apparaît très nettement) devrait être précisée par la poursuite de l'étude amorcée ici.

Ce travail théorique devra être complété par des études expérimentales pour les systèmes potentiellement concernés. La découverte récente en France de souches de RHDV apathogènes et ne procurant pas à leurs hôtes de protection contre des souches identifiées comme virulentes (Le Gall et Bertagnoli, en prep.) pose sérieusement la question des interactions entre souches et des conséquences de leur co-circulation. Il paraît nécessaire de vérifier si les protections croisées sont du type « tout ou rien », comme cela est pour l'instant communément présumé, ou offrent tout un gradient d'intensités, comme nous l'avons supposé dans notre étude. Le type et la forme de la protection croisée doivent en outre être précisés dans d'autres systèmes, en particulier pour les infections humaines. La relation entre distance phylogénétique entre souches et intensité de la protection croisée fait ainsi débat concernant les virus grippaux (Smith *et al.*, 2004a; Recker *et al.*, 2007); de plus, une protection fortement croisée en termes de gravité de la réinfection, mais peu efficace en termes de sensibilité et de transmissibilité de l'agent par l'hôte réinfecté, peut conduire à des cas d'infections asymptomatiques ou de maladies franchement atténuées

qui peuvent passer inaperçues. L'absence de détection de ces cas peut alors fausser notre compréhension de ces interactions hôte/parasite, par exemple par la sous-estimation du taux reproductif de base R_0 .

8.2 Discussion autour des méthodes employées

Nous avons conscience du caractère criticable de certaines aspects du travail présenté dans les parties IV et V. En particulier, nous avons rencontré diverses difficultés d'ordre méthodologique, posées à la fois par la nature des processus qui nous intéressent (*e.g.* par quelles grandeurs caractériser le patron épidémique?) et par l'utilisation de modèles stochastiques, parfois assez complexes.

Etude des résultats Ainsi, s'il est souvent plus facile de comprendre l'enchaînement des événements, et donc les mécanismes dynamiques impliqués, par l'étude de trajectoires individuelles (*i.e.* obtenues pour un réplikat isolé), les résultats ainsi appréhendés doivent être confirmés sur l'ensemble des simulations réalisées. Il est donc nécessaire de trouver des grandeurs pertinentes pour les sorties du modèle ; celles-ci doivent synthétiser les processus que nous étudions, mais aussi exprimer la variabilité des trajectoires, souvent informative et rendue accessible par l'utilisation de modèles stochastiques. Finalement, dans les trois chapitres consacrés aux travaux de modélisation, nous avons à la fois rapporté des résultats calculés sur l'ensemble des réplikats, et d'autres plus explicites représentant une seule histoire, afin d'aider le lecteur dans l'interprétation de ceux-là.

Le choix des grandeurs traduisant le comportement du système a de plus été difficile : dans le Chapitre 6, nous avons par exemple souhaité utiliser un seuil épidémique, que nous avons déterminé à l'aide de la distribution des incidences de l'infection relevées sur l'ensemble des réplikats. Alors que ce choix paraît justifié lorsque cette distribution est clairement bimodale, il est beaucoup plus contestable lorsque les deux modes – s'ils sont effectivement deux – sont difficiles à différencier. En outre, le problème de la définition du mode endémique par rapport au mode épidémique s'est posé ; nous avons décidé de considérer le mode principal comme endémique, et conservé une représentation des résultats qui de notre point de vue n'entraîne pas d'ambiguïté dans leur interprétation. Prendre cette décision n'a pourtant pas été évident, et a nécessité une période de tâtonnements.

Facteurs limitants dans ce type d'études La nature stochastique des modèles étudiés, couplée à leur relative complexité, rend difficile voire impossible leur étude analytique. Procéder par simulations numériques, comme nous l'avons fait pour le travail présenté ici, entraîne quelques désagréments, déjà évoqués à la section 4.4. Ces simulations peuvent ainsi être très longues, en particulier lorsque l'implémentation informatique n'a pas été réalisée par ou avec l'aide d'un spécialiste ; le risque d'erreur dans la programmation n'est en outre pas nul, et le code doit donc être vérifié sur des jeux de paramètres simples, si possible au fur et à mesure de sa complexification, afin de limiter ce risque.

La lenteur des simulations et le nombre important de paramètres pris en compte dans le modèle représentent un véritable handicap pour l'analyse de sensibilité, ce qui pose problème lorsque les valeurs des paramètres sont mal connues ou lorsque l'on souhaite connaître le comportement général du système ; l'interprétation des résultats peut alors aussi perdre en fiabilité. Des études préalables d'un modèle déterministe, voire de modèles stochastiques simplifiés, sont donc généralement indispensables pour comprendre la dynamique du système, formuler les hypothèses et choisir les valeurs des paramètres les plus pertinentes. Ce travail peut lui aussi impliquer un certain nombre d'essais et de tâtonnements, et rallonge d'autant la durée de l'étude.

Il existe des compromis entre modèles déterministes et stochastiques permettant de pallier ces inconvénients. Minayev et Ferguson (2009) proposent ainsi un modèle déterministe dans lequel la stochasticité démographique est prise en compte dans les processus d'extinction de souches (lorsque le nombre d'infectieux est très bas) et de mutation, afin de reproduire ces événements de façon plus réaliste. Ce type de modèles « semi-stochastiques » représente une alternative intéressante aux modèles en compartiments classiques ; il ne permet toutefois pas le suivi individuel des hôtes, que nous jugeons *a priori* indispensable pour notre étude.

Validité des résultats ? Enfin, comme dans tout travail de modélisation, nous avons été amenée à faire des simplifications, qui ont pu avoir des conséquences importantes sur l'issue des simulations. Par exemple, nous avons considéré aux Chapitres 5 et 6 une population hôte homogène, malgré l'importance que peut avoir la structure spatiale des contacts à risque dans les processus de transmission, importance largement soulignée dans les parties II et III du manuscrit. Bien que nous ayons justifié ces simplifications, par la biologie de l'espèce dans le Chapitre 5 et par l'objectif poursuivi dans le Chapitre 6

(étude quasiment préliminaire à celle du Chapitre 7, spatialisée), il est évident qu'elles ne sont pas parfaitement réalistes, et qu'elles ont des implications majeures (voir par exemple Craft *et al.* 2008).

De la même façon, négliger la résistance à la maladie des jeunes dans les systèmes lagomorphes/lagovirus a nécessairement un effet – au moins quantitatif – sur les résultats présentés au Chapitre 7. En effet, dans notre modèle, la mortalité induite par la maladie, importante chez les jeunes qui sont naïfs, freine la récupération de la population (ou du groupe) tant qu'une souche est en circulation. Or, nous pensons que si l'impact qui suit l'arrivée d'une nouvelle souche dans la population (ou dans un groupe) où il y a persistance est très limité, c'est en partie en raison de ce faible effectif. Il est ainsi probable que prendre en compte la résistance des jeunes à la maladie (*i.e.* la quasi-absence de mortalité induite chez ces individus) devrait permettre une meilleure récupération démographique, et peut-être un impact plus fort. Nous avons pourtant jugé important de nous focaliser sur la seule protection partiellement croisée, afin de bien dissocier son effet de celui de la résistance des jeunes à la maladie, largement étudié par ailleurs (Fouchet, 2006; Fouchet *et al.*, 2006, 2007).

8.3 Intérêt des résultats

Pour la gestion des maladies infectieuses...

Ces résultats mettent en exergue une conséquence négative que peut avoir l'élimination d'un agent infectieux sur sa population hôte, à savoir sa fragilisation vis-à-vis de l'agent, et le risque accru d'un fort impact lors d'une future exposition. Nous ne sommes pas les premiers à souligner l'existence d'un tel danger (de Jong *et al.*, 2000; Fouchet *et al.*, 2007). Les redoutables conséquences d'une éventuelle diffusion, accidentelle ou terroriste, du virus de la variole (aujourd'hui conservé dans des lieux hautement sécurisés) ou d'un virus apparenté (*e.g.* celui du monkeypox) sont parfois évoquées pour illustrer cette menace pour les populations humaines, qui ne présentent plus d'immunité spécifique contre cet agent depuis son éradication et l'arrêt de la vaccination (Henderson, 1999; Antia *et al.*, 2003).

Cet aspect de l'interaction hôte/parasite est pourtant rarement pris en compte dans l'élaboration de plans de gestion des maladies. L'éradication du microparasite est géné-

ralement présentée comme la situation idéale. Ce point de vue est très compréhensible, puisque l'absence d'infection évite d'une part tout cas de maladie, d'autre part tout risque d'évolution de l'agent vers une souche présentant des propriétés –notamment pathogènes– différentes. Ces arguments sont très convaincants lorsqu'il s'agit de contrôler des maladies humaines, la vie des individus ayant une valeur particulièrement importante ; risquer l'apparition, même sporadique, de cas très graves de maladie n'est pas envisageable. Dans d'autres situations, par exemple si les maladies sont bénignes ou lorsque l'unité gérée est la population, voire l'espèce (donc dans le cas de maladies animales), il peut pourtant être plus souhaitable de réduire la gravité des infections sans détruire l'agent infectieux, dans le but de conserver une circulation qui entretiendrait la protection naturelle du groupe (Fouchet, 2006; Fouchet *et al.*, 2006), quitte à ce que cette persistance de l'infection ait un coût.

Le travail que nous avons présenté dans le manuscrit permet d'insister sur la grande prudence avec laquelle ce type d'approche doit être envisagé pour la gestion des infections. Il nécessite bien sûr une très bonne compréhension de la dynamique du système hôte/parasite, afin de comprendre à quelles conditions la circulation de l'agent pourra être entretenue ; celles-ci peuvent notamment dépendre de la structure des contacts à risque de la population hôte, et des possibilités de réinfection, ainsi que du pouvoir transmetteur des individus réinfectés. Mais il est surtout essentiel de bien connaître les propriétés de l'interaction hôte/parasite. Si toute première infection est potentiellement grave, la circulation de l'agent peut peser lourdement sur la démographie, empêchant le développement de la population hôte. D'autre part, lorsque l'agent présente une diversité antigénique qui limite l'efficacité de la protection induite en termes de gravité des réinfections, l'apparition de nouvelles souches peut encore augmenter le coût du maintien de l'infection.

Finalement, il ressort de cette discussion la grande importance qu'ont pour l'orientation des mesures de gestion l'existence ou la possibilité d'infections asymptomatiques. Celles-ci sont encore peu étudiées, probablement en raison de la difficulté de leur détection et du peu d'intérêt qu'on a pu leur accorder dans un contexte strictement médical, où la pathologie concentre l'attention. Il semblerait pourtant qu'elles soient beaucoup plus fréquentes que ce qui est généralement suspecté (Nicolle, 1939; Helfand *et al.*, 1998; Leroy *et al.*, 2000; Chevillon *et al.*, 2008) ; expliquer ces formes de l'infection et déterminer le rôle épidémiologique des porteurs apparemment sains représentent un enjeu majeur pour

la compréhension des processus épidémiques, autant que pour l'amélioration des moyens de lutte.

Originalités de la démarche suivie

Le travail réalisé a été l'occasion de réfléchir aux notions de détectabilité d'une maladie, et d'échelle à laquelle celle-ci est observable, nous obligeant à quitter l'échelle de l'individu pour nous placer à celle de la population, pour dans le Chapitre 7 redescendre à celle du groupe social. Si ce changement de point de vue n'a pas permis de mettre en évidence des résultats extrêmement originaux, il nous a paru essentiel de ne pas nous contenter d'un seul angle de vision, qui aurait pu donner une image tronquée des mécanismes en jeu, en particulier dans le cas où la perspective choisie n'est pas celle sous laquelle les observations biologiques sont effectivement faites. De façon plus générale, nous nous sommes efforcée d'élargir notre réflexion au-delà des voies les plus souvent explorées. Par exemple, même si l'hypothèse d'une perte de l'immunité de groupe, proposée au Chapitre 5 pour expliquer deux impacts induits par un même virus, devait finalement être infirmée, il nous aura paru intéressant de suggérer cette alternative (qui n'avait pas été évoquée jusqu'ici) à l'hypothèse d'un nouvel agent – proposée d'abord sous la forme d'une transmission inter-espèces jusque là inédite, puis sous celle d'une mutation vers une souche pathogène pour l'hôte, longtemps seule explication retenue.

Beaucoup de mécanismes d'émergence des maladies ont déjà été identifiés ; de nombreux autres restent encore très mal compris. Surmonter le défi posé par les maladies infectieuses passe nécessairement par l'exploration de directions nouvelles, donc par une prise de distance vis-à-vis des explications déjà connues. La compréhension des interactions hôtes/parasites peut ainsi être considérablement enrichie par la coopération de scientifiques issus de cultures et spécialités diverses, et dont les approches et connaissances sont différentes et complémentaires. Dans ce contexte, une meilleure interaction entre médecine vétérinaire et médecine humaine est grandement souhaitable, chacune de ces deux disciplines ayant encore à apprendre de l'autre. Par exemple, la notion de pathocénose (voir section 1.3.2) est relativement récente ou en tout cas encore peu utilisée en médecine, où une approche ciblée sur une maladie ou un ensemble de maladies présentant de fortes similarités est généralement préférée (Gonzalez *et al.*, soumis) ; en revanche, il

est assez commun pour les vétérinaires, en particulier concernant les maladies d'élevages, de considérer l'ensemble des agents infectieux susceptibles d'être en circulation au sein d'une population (S. Bertagnoli, com. pers.), approche qui ouvre la voie à une étude plus approfondie de leurs interactions.

Afin d'aller plus loin dans cette coopération, il paraît pertinent et important de mettre en place des études transversales, traitant de problématiques communes aux maladies humaines et animales, plutôt que de se focaliser systématiquement sur les unes *ou* sur les autres. Le cloisonnement des deux disciplines est encore largement répandu, comme on peut le voir à travers l'orientation de plusieurs des plus grands journaux spécialisés dans les maladies infectieuses, quasi-exclusivement médicale (*e.g.* The Lancet Infectious Diseases, Emerging Infectious Diseases, International Journal of Infectious Diseases) ou vétérinaire (*e.g.* Veterinary Research). Lorsqu'elle est menée en parallèle de celle des maladies humaines, donc en-dehors d'un contexte d'élevage, de gestion ou de conservation, l'étude des maladies animales est essentiellement motivée ou justifiée par le rôle de réservoir que ces populations d'hôtes peuvent jouer vis-à-vis de l'homme. L'argument de similitudes, non seulement sur le plan moléculaire, comme cela est connu et exploité depuis longtemps (lapins, cobayes et rats sont couramment manipulés dans les laboratoires de recherche médicale), mais aussi concernant des processus à une toute autre échelle, comme celle des émergences, est rarement évoqué. Nous insistons ici sur le grand intérêt que présente l'étude des maladies animales, modèles permettant de formuler et tester de nouvelles hypothèses sur les interactions hôtes/parasites, et de dégager ainsi des mécanismes originaux et potentiellement très généraux.

9. CONCLUSION

Malgré les grands succès que la médecine a rencontrés au cours des deux derniers siècles, le risque infectieux n'est aujourd'hui toujours pas écarté et demeure même un sujet préoccupant, y compris dans les pays développés, qui bénéficient pourtant de systèmes de santé efficaces. L'apparition du virus de la grippe « mexicaine » et la menace de pandémie associée constituent un des exemples les plus récents de ce risque. En 1939, C. Nicolle prédisait que les avancées scientifiques permettraient d'être toujours mieux armé contre les maladies, mais aussi que le développement de l'humanité, et en particulier les échanges et migrations, favoriseraient la propagation des agents, conduisant à l'apparition de nouvelles maladies infectieuses (Nicolle, 1939). C'est à ce paradoxe qu'est soumise la santé humaine – et animale. Malgré les moyens considérables dont l'homme dispose dans sa lutte contre les maladies, il existera probablement toujours des mécanismes, dynamiques ou évolutifs, par lesquels les agents infectieux seront susceptibles d'échapper au contrôle humain. Plus ironique encore, c'est souvent du fait même de l'action humaine que peuvent émerger de nouvelles maladies (Raoult, 1999; Lebarbenchon *et al.*, 2008).

Bien que notre connaissance des interactions hôte/parasite s'améliore continuellement, la compréhension des événements passés ne peut pas suffire à prévenir les apparitions des maladies futures ; il nous est impossible à la fois d'imaginer tous les mécanismes permettant ces apparitions, et de maîtriser tous les paramètres en jeu. Une vigilance accrue dans des situations où il existe un risque d'infection inédite, de forte « agressivité » de l'agent infectieux ou de vulnérabilité particulière de l'hôte, ainsi qu'une grande réactivité pour réduire les risques de transmission et mettre au point des traitements adaptés, seront indispensables pour limiter les risques épidémiques. Pour autant, il est peu probable qu'elles permettent de les empêcher complètement. Finalement, et pour reprendre la pensée de C. Nicolle, les insuccès [des parasites] pourront être nombreux, seuls les succès seront visibles, donnant à l'émergence des maladies infectieuses son caractère apparemment inéluctable.

BIBLIOGRAPHIE

- L.J. ABU-RADDAD et N.M. FERGUSON : The impact of cross-immunity, mutation and stochastic extinction on pathogen diversity. *Proceedings of the Royal Society B*, 271:2431–2438, 2004.
- K. ACEVEDO-WHITEHOUSE, F. GULLAND, D. GREIG et W. AMOS : Inbreeding : Disease susceptibility in California sea lions. *Nature*, 422(6927):35, 2003.
- B. ADAMS, E.C. HOLMES, C. ZHANG, M.P.Jr. MAMMEN, S. NIMMANNITYA, S. KALAYANAROOJ et M. BOOTS : Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in bangkok. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(38):14234–14239, 2006.
- A. AGRAWAL et C.M. LIVELY : Infection genetics : gene-for-gene versus matching-alleles models and all points in between. *Evolutionary Ecology Research*, 4(1):79–90, 2002.
- A.F. AGRAWAL et C.M. LIVELY : Modelling infection as a two-step process combining gene-for-gene and matching-allele genetics. *Proceedings of the Royal Society B*, 270:323–334, 2003.
- R. AGUAS, G. GONCALVES et M.G.M. GOMES : Pertussis : increasing disease as a consequence of reducing transmission. *The Lancet Infectious Diseases*, 6:112–117, 2006.
- K.A. ALEXANDER, P.W. KAT, R.K. WAYNE et T.K. FULLER : Serologic survey of selected canine pathogens among free-ranging jackals in Kenya. *Journal of Wildlife Diseases*, 30(4):486, 1994.
- S. ALIZON et M. VAN BAALEN : Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *The American Naturalist*, 165(6):155–167, 2005.
- S. ALIZON et M. VAN BAALEN : Transmission-virulence trade-offs in vector-borne diseases. *Theoretical Population Biology*, 74:6–15, 2008.
- C. ALLAMEL-RAFFIN et A. LEPLÈGE : *Histoire de la médecine*. Broché, 2008.
- L.J.S. ALLEN, D.A. FLORES, R.K. RATNAYAKE et J.R. HERBOLD : Discrete-time deterministic and stochastic models for the spread of rabies. *Applied Mathematics and Computation*, 132:271–292, 2002.

- S. ALTIZER, D. HARVELL et E. FRIEDLE : Rapid evolutionary dynamics and disease threats to biodiversity. *Trends in Ecology & Evolution*, 18(11):589–596, 2003.
- R.M. ANDERSON et R.M. MAY : Population biology of infectious diseases : Part I. *Nature*, 280 (5721):361–367, 1979.
- H. ANDERSSON et T. BRITTON : Stochastic epidemics in dynamic populations : quasi-stationarity and extinction. *Journal of Mathematical Biology*, 41:559–580, 2000.
- V.F. ANDRADE-NETO, M.G.L. BRANDAO, J.R. STEHMANN, L.A. OLIVEIRA et A.U. KRETTLI : Antimalarial activity of Cinchona-like plants used to treat fever and malaria in Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 87(2-3):253–256, 2003.
- V. ANDREASEN, J. LIN et S.A. LEVIN : The dynamics of cocirculating influenza strains conferring partial cross-immunity. *Journal of Mathematical Biology*, 35:825–842, 1997.
- J. M. ANDREWS et A. D. LANGMUIR : The philosophy of disease eradication. *American Journal of Public Health*, 53(1):1–6, 1963.
- E. ANGULO et B. COOKE : First synthesize new viruses then regulate their release? The case of the wild rabbit. *Molecular Ecology*, 11(12):2703–2709, 2002.
- R. ANTIA, R.R. REGOES, J.C. KOELLA et C.T. BERGSTROM : The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature*, 426:658–661, 2003.
- J. P. APARICIO, H. G. SOLARI et N. BONINO : Competition and coexistence in host-parasite systems : the myxomatosis case. *Population Ecology*, 46(1):71–85, 2004.
- J.P. APARICIO, A.F. CAPURRO et C. CASTILLO-CHAVEZ : Transmission and dynamics of tuberculosis on generalized households. *Journal of Theoretical Biology*, 206(3):327–341, 2000.
- M.J.G. APPEL et B.A. SUMMERS : Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Veterinary Microbiology*, 44:187–191, 1995.
- G.J. ARMELAGOS, P.J. BROWN et B. TURNER : Evolutionary, historical and political economic perspectives on health and disease. *Social Science & Medicine*, 61(4):755–765, 2005.
- N.J. ASHBOLT : Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicology*, 198(1-3):229–238, mai 2004.

-
- N. BAHJ-JABER : *Rôle de la variabilité comportementale des hôtes dans la dynamique et la persistance des maladies infectieuses. Implications en termes d'évolution des systèmes hôte-parasite*. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon 1, 2003.
- N. BAHJ-JABER, D. FOUCHET et D. PONTIER : Stochastic extinction and the selection of the transmission mode in microparasites. *Journal of the Royal Society Interface*, 2008.
- N. BAHJ-JABER et D. PONTIER : Modeling transmission of directly transmitted infectious diseases using colored stochastic Petri nets. *Mathematical Biosciences*, 185:1–13, 2003.
- J. BARCENA, M. MORALES, B. VAZQUEZ, J.A. BOGA, F. PARRA, J. LUCIENTES, A. PAGES-MANTE, J.M. SANCHEZ-VIZCAINO, R. BLASCO et J.M. TORRES : Horizontal transmissible protection against myxomatosis and rabbit hemorrhagic disease by using a recombinant myxoma virus. *Journal of Virology*, 74(3):1114–1123, 2000.
- T. BARRETT : Morbillivirus infections, with special emphasis on morbilliviruses of carnivores. *Veterinary Microbiology*, 69:3–13, 1999.
- M. S. BARTLETT : *Proceedings of the third Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*, volume 4, chapitre Deterministic and stochastic models for recurrent epidemics, pages 81–109. University of California Press, 1956.
- M.S. BARTLETT : The critical community size for measles in the United States. *Journal of the Royal Statistical Society*, 123:37–44, 1960.
- C.A. BATTEN, S. MAAN, A.E. SHAW, N.S. MAAN et P.P.C. MERTENS : A European field strain of bluetongue virus derived from two parental vaccine strains by genome segment reassortment. *Virus Research*, 137(1):56–63, 2008.
- J. D. BAXTER : The typhus group. *Clinics in Dermatology*, 14(3):271–278, 1996.
- A. S. BEARE et R. G. WEBSTER : Replication of avian influenza viruses in humans. *Archives of Virology*, 119(1):37–42, 1991.
- M. BEGON, S.M. FEORE, K. BOWN, J. CHANTREY, T. JONES et M. BENNETT : Population and transmission dynamics of cowpox in bank voles : testing fundamental assumptions. *Ecology Letters*, 1:82–86, 1998.
- S. M. BERNARD et S. A. ANDERSON : Qualitative assessment of risk for monkeypox associated with domestic trade in certain animal species, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 12:1827–1833, 2006.

- K. BERTHIER, M. LANGLAIS, P. AUGER et D. PONTIER : Dynamics of a feline virus with two transmission modes within exponentially growing host populations. *Proceedings of the Royal Society B*, 267(1457):2049, 2000.
- J.F. BLANCHARD : Populations, pathogens, and epidemic phases : closing the gap between theory and practice in the prevention of sexually transmitted diseases. *Sexually Transmitted Infections*, 78:i183–i188, 2002.
- M. BLIXENKRONE-MOLLER : Biological properties of phocine distemper virus and canine distemper virus. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica*, 101(Supplementum 36):5–51, 1993.
- M.F. BONI, J.R. GOG, V. ANDREASEN et F.B. CHRISTIANSEN : Influenza drift and epidemic size : the race between generating and escaping immunity. *Theoretical Population Biology*, 65:179–191, 2004.
- M. BOOTS et A. SASAKI : 'small worlds' and the evolution of virulence : infection occurs locally and at a distance. *Proceedings of the Royal Society B*, 266:1933–1938, 1999.
- M. BOOTS et A. SASAKI : Parasite evolution and extinctions. *Ecology Letters*, 6:176–182, 2003.
- L.W. BOTSFORD : *Individual-based models and approaches in ecology*, chapitre Individual state structure in populations models, pages 213–236. Chapman and Hall, 1992.
- C. BOTTO-MAHAN, P.E. CATTAN et R. MEDEL : Chagas disease parasite induces behavioural changes in the kissing bug *mepraia spinolai*. *Acta Tropica*, 98(3):219–223, 2006.
- M. BRISSON, N.J. GAY, W.J. EDMUNDS et N.J. ANDREWS : Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster : implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*, 20(19-20):2500–2507, 2002.
- S. BROEKHUIZEN et F. MAASKAMP : Movement, home range and clustering in the European hare (*lepus europaeus pallas*) in the Netherland. *Zeitschrift für Säugetierkunde-International Journal of Mammalian Biology*, 47(1):22–32, 1982.
- C.O.F. BUCKEE, K. KOELLE, M.J. MUSTARD et S. GUPTA : The effects of host contact network structure on pathogen diversity and strain structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(29):10839–10844, 2004.

- R. BURROWS, H. HOFER et M.L. EAST : Demography, extinction and intervention in a small population : the case of the Serengeti wild dogs. *Proceedings of the Royal Society B*, 256 (1347):281–292, 1994.
- D. BUXTON : Ovine toxoplasmosis : a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83 (8):509, 1990.
- C. CALVETE : Modeling the effect of population dynamics on the impact of hemorrhagic disease. *Conservation Biology*, 2006.
- C. CALVETE, E. PELAYO et J. SAMPIETRO : Habitat factors related to wild rabbit population trends after the initial impact of rabbit haemorrhagic disease. *Wildlife Research*, 33(6):467, 2006.
- L. CAPUCCI, F. FALLACARA, S. GRAZIOLI, A. LAVAZZA, M.L. PACCIARINI et E. BROCCHI : A further step in the evolution of rabbit hemorrhagic disease virus : the appearance of the first consistent antigenic variant. *Virus Research*, 58(1-2):115–126, 1998.
- L. CAPUCCI, P. FUSI, A. LAVAZZA, M.L. PACCIARINI et C. ROSSI : Detection and preliminary characterization of a new rabbit calicivirus related to rabbit haemorrhagic disease virus but nonpathogenic. *Journal of Virology*, 70:8614–8623, 1996.
- M.A. CARPENTER, M.J.G. APPEL, M.E. ROELKE-PARKER, L. MUNSON, H. HOFER, M. EAST et S.J. O'BRIEN : Genetic characterization of canine distemper virus in Serengeti carnivores. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65:259–266, 1998.
- C. CASTILLO-CHAVEZ, H.W. HETHCOTE, V. ANDREASEN, S.A. LEVIN et W.M. LIU : Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-immunity. *Journal of Mathematical Biology*, 27:233–258, 1989.
- R.G. CHENG et D.F. NIXON : Herpes simplex virus and HIV-1 : deciphering viral synergy. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(2):74, février 2009.
- J.D. CHERRY : The epidemiology of pertussis : A comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of bordetella pertussis infection. *Pediatrics*, 115(5):1422–1427, 2005.
- C. CHEVILLON, L. BRIANT, F. RENAUD et C. DEVAUX : The Chikungunya threat : an ecological and evolutionary perspective. *Trends in Microbiology*, 16(2):80–88, 2008.

- T. CHOTPITAYASUNONDH, K. UNGCHUSAK, W. HANSHAOWORAKUL, S. CHUNSUTHIWAT, P. SAWANPANYALERT, R. KIIPHATI, S. LOCHINDARAT, P. SRISAN, P. SUWAN et Y. OSOTTHANAKORN : Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerging Infectious Diseases*, 11(2):201–209, 2005.
- E.C.J. CLAAS, A. OSTERHAUS, R. VAN BEEK, J.C. DE JONG, G.F. RIMMELZWAAN, D.A. SENNE, S. KRAUSS, K.F. SHORTRIDGE et R.G. WEBSTER : Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*, pages 472–477, 1998.
- S. CLEAVELAND, M.G.J. APPEL, W.S.K. CHALMERS, C. CHILLINGWORTH, M. KAARE et C. DYE : Serological and demographic evidence for domestic dogs as a source of canine distemper virus infection for Serengeti wildlife. *Veterinary Microbiology*, 72:217–227, 2000.
- S. CLEAVELAND, M.K. LAURENSEN et L.H. TAYLOR : Diseases of humans and their domestic mammals : pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 356:991–999, 2001.
- S. CLEAVELAND, C. PACKER, K. HAMPSON, M. KAARE, R. KOCK, T. MLENGEYA et A. DOBSON : *Serengeti III : Human Impacts on Ecosystem Dynamics*, chapitre The multiple roles of infectious diseases in the Serengeti ecosystem, pages 209–239. Chicago University Press, 2008.
- M.L. COHEN : Changing patterns of infectious disease. *Nature*, 406(6797):762–767, 2000.
- V. COLIZZA, A. BARRAT, M. BARTHELEMY, A. VALLERON et A. VESPIGNANI : Modeling the worldwide spread of pandemic influenza : Baseline case and containment interventions. *PLoS Medicine*, 4(1):95–110, 2007.
- R. COLOGNA, P.M. ARMSTRONG et R. RICO-HESSÉ : Selection for virulent dengue viruses occurs in humans and mosquitoes. *Journal of Virology*, 79(2):853–859, 2005.
- C. COMBES : *L'art d'être parasite : les associations du vivant*. 2001.
- J.M. CONLY et B.L. JOHNSTON : Natural disasters, corpses and the risk of infectious diseases. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, 16(5):269, 2005.
- T. M. COOK, R. T. PROTHEROE et J. M. HANDEL : Tetanus : a review of the literature. *British Journal of Anaesthesia*, 87(3):477–487, 2001.
- B.D. COOKE, S. MCPHEE, A.J. ROBINSON et L. CAPUCCI : Rabbit haemorrhagic disease : does a pre-existing RHDV-like virus reduce the effectiveness of RDH as a biological control in australia? *Wildlife Research*, 29(6):673–682, 2002.

- A.L. CORWIN, R.P. LARASATI, M.J. BANGS, S. WURYADI, S. ARJOSO, N. SUKRI, E. LISTYANINGSIH, S. HARTATI, R. NAMURSA et Z. ANWAR : Epidemic dengue transmission in southern Sumatra, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(3):257, 2001.
- T. COUDERC, F. CHRÉTIEN, C. SCHILTE, O. DISSON et M. BRIGITTE : A mouse model for chikungunya : Young age and inefficient Type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathogens*, 4(2):e29, 2008.
- H.C. COVEY : People with leprosy (Hansen's disease) during the Middle Ages. *The Social Science Journal*, 38(2):315–321, 2001.
- M.E. CRAFT, P.L. HAWTHORNE, C. PACKER et A.P. DOBSON : Dynamics of a multihost pathogen in a carnivore community. *Journal of Animal Ecology*, 77:1257–1264, 2008.
- M.E. CRAFT, E. VOLZ, C. PACKER et L.A. MEYERS : Distinguishing epidemic waves from disease spillover in a wildlife population. *Proceedings of the Royal Society B*, 276(1663):1777–1785, 2009.
- M. CRIPPA, O. RAIS et L. GERN : Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *borrelia burgdorferi* sensu stricto and *borrelia afzelii* in *ixodes ricinus* ticks. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 2(1):3–9, 2002.
- J. DARYL, J. DALEY et J. GANI : *Epidemic modelling : an introduction*. Cambridge University Press, 2001.
- J.H.P. DAWES et J.R. GOG : The onset of oscillatory dynamics in models of multiple disease strains. *Journal of Mathematical Biology*, 45(6):471–510, 2002.
- R. DAWKINS et J.R. KREBS : Arms races between and within species. *Proceedings of the Royal Society B*, 205(1161):489–511, 1979.
- K.M. DE COCK, M.G. FOWLER, E. MERCIER, M.D.I. DE VINCENZI, J. SABA, E. HOFF, D.J. ALNWICK, M. ROGERS et N. SHAFFER : Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries. *Journal of the American Medical Association*, 283(9):1175–1182, 2000.
- J.C. DE JONG, G.F. RIMMELZWAAN, R.A.M. FOUCHIER et A.D.M.E. OSTERHAUS : Influenza virus : a master of metamorphosis. *Journal of Infection*, 40:218–228, 2000.

- M.C.M. DE JONG, O. DIEKMANN et H. HEESTERBEEK : *Epidemic models : their structure and relation to data*, chapitre How does transmission of infection depend on population size ?, pages 84–94. Cambridge University Press, 1995.
- C.A. DE QUADROS, J.K. ANDRUS, J.-M. OLIVE, C. GUERRA DE MACEDO et D.A. HENDERSON : Polio eradication from the western hemisphere. *Annual Reviews in Public Health*, 13:239–252, 1992.
- D.L. DEANGELIS et W.M. MOOIJ : Individual-based modeling of ecological and evolutionary processes. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics*, 36:147–168, 2005.
- M. DELIBES-MATEOS, S. M. REDPATH, E. ANGULO, P. FERRERAS et R. VILLAFUERTE : Rabbits as a keystone species in southern Europe. *Biological Conservation*, 137(1):149–156, 2007.
- D. T. DENNIS, K. L. GAGE, N. GRATZ, J. D. POLAND et E. TIKHOMIROV : Plague manual : epidemiology, distribution, surveillance and control. Rapport technique, World Health Organization, 1999.
- U. DIECKMANN : *Adaptive Dynamics of Infectious Diseases : In Pursuit of Virulence Management*, volume 2, chapitre Adaptive dynamics of pathogen-host interactions, pages 39–59. Cambridge, 2002.
- U. DIECKMANN, J.A.J. METZ, M.W. SABELIS et K. SIGMUND, éditeurs. *Adaptive Dynamics of Infectious Diseases. In Pursuit of Virulence Management*. Cambridge University Press, 2002.
- O. DIEKMANN, H. HEESTERBEEK et H. METZ : *Epidemic models : their structure and relation to data*, chapitre The legacy of Kermack and McKendrick, pages 95–115. Cambridge University Press, 1995.
- O. DIEKMANN et J.A.P. HEESTERBEEK : *Mathematical epidemiology of infectious diseases : model building, analysis and interpretation*. John Wiley & Son, 2000.
- K. DIETZ : *Epidemic Models : Their Structure and Relation to Data*, chapitre Some problems in the theory of infectious disease transmission and control, pages 3–16. 1995.
- K. DIETZ et J.A.P. HEESTERBEEK : Daniel Bernoulli’s epidemiological model revisited. *Mathematical Biosciences*, 180:1–21, 2002.
- H.D. DONOGHUE, A. MARCSIK, C. MATHESON, K. VERNON, E. NUORALA, J.E. MOLTO, C.L. GREENBLATT et M. SPIGELMAN : Co-infection of mycobacterium tuberculosis and mycobacte-

- rium leprae in human archaeological samples : a possible explanation for the historical decline of leprosy. *Proceedings of the Royal Society B*, 272:389–394, 2005.
- P. DUCLOS : Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2(3):225–231, 2003.
- J.P. DUFF, D. CHASEY, R. MUNRO et M. WOOLDRIDGE : European brown hare syndrome in England. *The Veterinary Record*, 134(26):669–673, 1994.
- M. EAST, G. WIBBELT, D. LIECKFELDT, A. LUDWIG, K. GOLLER, K. WILHELM, G. SCHARES, D. THIERER et H. HOFER : A Hepatozoon species genetically distinct from *H. canis* infecting spotted hyenas in the Serengeti ecosystem, Tanzania. *Journal of Wildlife Diseases*, 44(1):45–52, 2008.
- D. EBERT : Experimental evolution of parasites. *Science*, 282(5393):1432, 1998.
- D. EBERT et J.J. BULL : Challenging the trade-off model for the evolution of virulence : is virulence management feasible? *Trends in Microbiology*, 11(1):15–20, 2003.
- D. EBERT et W.D. HAMILTON : Sex against virulence : the coevolution of parasitic diseases. *Trends in Ecology & Evolution*, 11(2):79–82, 1996.
- S.L. ELLIOT : The virulence-transmission trade-off and virulence management. *Trends in Microbiology*, 11(5):205–206, 2003.
- L. ESTEVA et C. VARGAS : Coexistence of different serotypes of dengue virus. *Journal of Mathematical Biology*, 46:31–47, 2003.
- P. W. EWALD : Host-parasite relations, vectors, and the evolution of disease severity. *Annual Reviews in Ecology and Systematics*, 14(1):465–485, 1983.
- P.W. EWALD et G. DE LEO : *Adaptive dynamics of infectious diseases : in pursuit of virulence management*, chapitre Alternative transmission modes and the evolution of virulence, pages 10–25. Cambridge University Press, 2002.
- K. P. FENNELLY, J. W. MARTYNY, K. E. FULTON, I. M. ORME, D. M. CAVE et L. B. HEIFETS : Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis* : a new method to study infectiousness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(5):604, 2004.
- F. FENNER et B. FANTINI : *The History of myxomatosis-An Experiment in Evolution*. CAB International Publishing, Wallingford, UK, 1999.

- F. FENNER et R.N. RATCLIFFE : *Myxomatosis*. Cambridge University Press, 1965.
- A. FENTON, J.P. FAIRBAIRN, R. NORMAN et P.J. HUDSON : Parasite transmission : reconciling theory and reality. *Journal of Applied Ecology*, 71:893–905, 2002.
- N. FERGUSON et V. ANDREASEN : *Mathematical approaches for emerging and reemerging infectious diseases : Models, methods, and theory. Proceedings of a workshop, integral part of the IMA program on mathematics in biology*, chapitre The influence of different forms of cross-protective immunity on the population dynamics of antigenically diverse pathogens, pages 157–170. Springer, 2002.
- N.M. FERGUSON et C.A. DONNELLY : Assessment of the risk posed by bovine spongiform encephalopathy in cattle in Great Britain and the impact of potential changes to current control measures. *Proceedings of the Royal Society B*, 270:1579–1584, 2003.
- N.M. FERGUSON, A.P. GALVANI et R.M. BUSH : Ecological and immunological determinants of influenza evolution. *Nature*, 422:428–433, 2003.
- M. FERRER et J.J. NEGRO : The near extinction of two large European predators : super specialists pay a price. *Conservation Biology*, 18:344–349, 2004.
- L. FEWTRELL, R.B. KAUFMANN, D. KAY, W. ENANORIA, L. HALLER et J.M. COLFORD : Water, sanitation, and hygiene interventions to reduce diarrhoea in less developed countries : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(1):42–52, 2005.
- N.L. FORRESTER, R.C. TROUT, S.L. TURNER, D. KELLY, B. BOAG, S. MOSS et E.A. GOULD : Unravelling the paradox of rabbit haemorrhagic disease virus emergence, using phylogenetic analysis; possible implications for rabbit conservation strategies. *Biological Conservation*, 131:296–306, 2006.
- D. FOUCHET : *Rôle des anticorps maternels dans le changement d'impact d'une maladie infectieuse. Impact du choix du modèle pour la compréhension des interactions hôtes/parasites*. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon1, 2006.
- D. FOUCHET, M. GUISEIX, G. LEBLANC, F. SAUVAGE, H. POULET et D. PONTIER : Persistence of FIV in fragmented cat populations : which subpopulations should we target to eradicate the disease locally? en prep.

- D. FOUCHET, G. LEBLANC, F. SAUVAGE, M. GUISEIX, H. POULET et D. PONTIER : Using a statistical approach based on dynamic stochastic modelling to understand the variability in FIV prevalence between 15 cities in North-Eastern France. soumis.
- D. FOUCHET, S. MARCHANDEAU, N. BAHI-JABER et D. PONTIER : The role of maternal antibodies in the emergence of severe disease as a result of fragmentation. *Journal of the Royal Society Interface*, 4(14):479–489, 2007.
- D. FOUCHET, S. MARCHANDEAU, M. LANGLAIS et D. PONTIER : Waning of maternal immunity and the impact of diseases : The example of myxomatosis in natural rabbit populations. *Journal of Theoretical Biology*, 242(1):81–89, 2006.
- D. FOUCHET, J. Le PENDU, J. S. GUITTON, M. GUISEIX, S. MARCHANDEAU et D. PONTIER : Evolution of microparasites in spatially and genetically structured host populations : The example of RHDV infecting rabbits. *Journal of Theoretical Biology*, sous presse.
- S.A. FRANK et P. SCHMID-HEMPEL : Mechanisms of pathogenesis and the evolution of parasite virulence. *Journal of Evolutionary Biology*, 21(2):396–404, 2008.
- K. FRÖLICH, H.H. MEYER, Z. PIELOWSKI, L. RONSHOLT, S. VON SECK-LANZENDORF et M. STOLTE : European brown hare syndrome in free-ranging hares in Poland. *Journal of Wildlife Diseases*, 32(2):280–285, 1996.
- K. FRÖLICH, J. WISSER, H. SCHMUSER, U. FEHLBERG, H. NEUBAUER, R. GRUNOW, K. NIKOLAOU, J. PRIEMER, S. THIEDE et W. J. STREICH : Epizootiologic and ecologic investigations of European brown hares (*lepus europaeus*) in selected populations from Schleswig-Holstein, Germany. *Journal of Wildlife Diseases*, 39(4):751–761, 2003.
- A.M. GALAZKA, S.E. ROBERTSON et G.P. OBLAPENKO : Resurgence of diphtheria. *European Journal of Epidemiology*, 11(1):95–105, 1995.
- A.P. GALVANI : Epidemiology meets evolutionary ecology. *Trends in Ecology & Evolution*, 18(3):132–139, 2003.
- S. GANDON : Evolution of parasite virulence against qualitative or quantitative host resistance. *Proceedings of the Royal Society B*, 267(1447):985–990, 2000.
- S. GANDON et T. DAY : Understanding and managing pathogen evolution : a way forward. *Trends in Microbiology*, 11(5):206–207, 2003.

- S. GANDON, M.J. MACKINNON, S. NEE et A.F. READ : Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature*, 414:751–756, 2001.
- R. GANI et S. LEACH : Epidemiologic determinants for modeling pneumonic plague outbreaks. *Emerging Infectious Diseases*, 10(4):608–614, 2004.
- V.V. GANUSOV et R. ANTIA : Trade-offs and the evolution of virulence of microparasites : do details matter? *Theoretical Population Biology*, 64(2):211–220, 2003.
- V.V. GANUSOV et R. ANTIA : Imperfect vaccines and the evolution of pathogens causing acute infections in vertebrates. *Evolution*, 60(5):957–969, 2006.
- G.P. GARNETT : Role of herd immunity in determining the effect of vaccine against sexually transmitted disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 191(Suppl 1):S97–106, 2005.
- M. GAUTHIER-CLERC, C. LEBARBENCHON et F. THOMAS : Recent expansion of highly pathogenic avian influenza H5N1 : a critical review. *Ibis*, 149(2):202–214, 2007.
- D. GAVIER-WIDEN et T. MÖRNER : Epidemiology and diagnosis of the European brown hare syndrome in Scandinavian countries : a review. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 10(2):453–458, 1991.
- D. GAVIER-WIDEN et T. MÖRNER : Descriptive epizootiological study of European brown hare syndrome in Sweden. *Journal of Wildlife Diseases*, 29(1):15–20, 1993.
- G.F. GENSINI, M.H. YACOUB et A.A. CONTI : The concept of quarantine in history : from plague to SARS. *Journal of Infection*, 49(4):257–261, 2004.
- J.A. GIBB : Sociality, time and space in a sparse population of rabbits (*oryctolagus cuniculus*). *Journal of Zoology*, 229:581–607, 1993.
- J.R. GOG et J. SWINTON : A status-based approach to multiple strain dynamics. *Journal of Mathematical Biology*, 44:169–184, 2002.
- M.G.M. GOMES, G.F. MEDLEY et D.J. NOKES : On the determinants of population structure in antigenically diverse pathogens. *Proceedings of the Royal Society B*, 269:227–233, 2002.
- M.G.M. GOMES, L.J. WHITE et G.F. MEDLEY : Infection, reinfection, and vaccination under suboptimal immune protection : epidemiological perspectives. *Journal of Theoretical Biology*, 228:539–549, 2004.

-
- J.P. GONZALEZ, M. GUISERIX, F. SAUVAGE, J.S. GUITTON, P. VIDAL, N. BAHI-JABER, H. LOUZIR et D. PONTIER : The pathocenosis : a new paradigm for an intergrated ecology of infectious diseases. *soumis*.
- P.J.R. GOULDER, R.E. PHILLIPS, R. COLBERT, S. MCADAM, G. OCG, M.A. NOWAK, P. GIANGRANDE, G. LUZZIS, B. MORGAN et A. EDWARDS : Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nature Medicine*, 3:212–217, 1997.
- B. GRENFELL, B. BOLKER et A. KLECKOWSKI : *Epidemic Models : Their Structure and Relation to Data*, chapitre Seasonality, demography and the dynamics of measles in developed countries, pages 248–268. Cambridge University Press, 1995.
- B.T GRENFELL et J. HARWOOD : (meta)population dynamics of infectious diseases. *Trends in Ecology & Evolution*, 12(10):395–399, 1997.
- B.T. GRENFELL, O.G. PYBUS, J.R. GOG, L.N. WOOD, J.M. DALY, J.A. MUMFORD et E.C. HOLMES : Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens. *Science*, 303:327–332, 2004.
- V. GRIMM : Ten years of individual-based modelling in ecology : what have we learned and what could we learn in the future ? *Ecological Modelling*, 115:129–148, 1999.
- J. GRINNELL, C. PACKER et A.E. PUSEY : Cooperation in male lions : kinship, reciprocity or mutualism ? *Animal Behaviour*, 49:95–105, 1995.
- M.D. GRMEK : Préliminaires d’une étude historique des maladies. *Annales ESC*, 6:1437–1483., 1969.
- P. GUILLON, N. RUVÖEN-CLOUET, B. Le MOULLAC-VAIDYE, S. MARCHANDEAU et J. LE PENDU : Association between expression of the H histo-blood group antigen, $\alpha 1$, 2fucosyltransferases polymorphism of wild rabbits, and sensitivity to rabbit hemorrhagic disease virus. *Glycobiology*, 19(1):21, 2009.
- M. GUISERIX, N. BAHI-JABER, D. FOUCHET, F. SAUVAGE et D. PONTIER : The canine distemper epidemic in Serengeti : are lions victims of a new highly virulent canine distemper virus strain, or is pathogen circulation stochasticity to blame ? *Journal of the Royal Society Interface*, 4 (17):1127–1134, 2007.

- J.S. GUITTON, G. LE GALL-RECUÉ, C. PUECH, F. ZWINGELSTEIN, Y. PORTEJOIE, N. RUVOEN-CLOUET et M.E. TERRIER : Was a new EBHSV genotype responsible for unusual wild hares mortalities observed in south-eastern France during the fall 2004? *Ecology and management of wildlife diseases conference – York (poster)*, 2007.
- S. GUPTA et R.M. ANDERSON : Population structure of pathogens : the role of immune selection. *Parasitology Today*, 15(12):497–501, 1999.
- S. GUPTA et M.C.J. MAIDEN : Exploring the evolution of diversity in pathogen populations. *Trends in Microbiology*, 9(4):181–185, 2001.
- K.P. HADELER et C. CASTILLO-CHAVEZ : A core group model for disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 128(1-2):41–55, 1995.
- J.E.B. HALLIDAY, A.L. MEREDITH, D.L. KNOBEL, D.J. SHAW, B.M.C. BRONSVOORT et S. CLEAVELAND : A framework for evaluating animals as sentinels for infectious disease surveillance. *Journal of the Royal Society Interface*, 4:973–984, 2007.
- Y. HARAGUCHI et A. SASAKI : The evolution of parasite virulence and transmission rate in a spatially structured population. *Journal of Theoretical Biology*, 203:85–96, 2000.
- T.C. HARDER, M. KENTER, M.J.G. APPEL, M.E. ROELKE-PARKER, T. BARRETT et A.D.M.E. OSTERHAUS : Phylogenetic evidence of canine distemper virus in Serengeti's lions. *Vaccine*, 13(6):521–523, 1995.
- T.C. HARDER et A.D.M.E. OSTERHAUS : Canine distemper virus - a morbillivirus in search of new hosts? *Trends in Microbiology*, 5(3):120–125, 1997.
- T.M. HARRISON, J.K. MAZET, K.E. HOLEKAMP, E. DUBOVI, A.L. ENGH, K. NELSON, R.C. VAN HORN et L. MUNSON : Antibodies to canine and feline viruses in spotted hyenas (*Crocuta crocuta*) in the Masai Mara National Reserve. *Journal of Wildlife Diseases*, 40(1):1–10, 2004.
- D. T. HAYDON, S. CLEAVELAND, L. H. TAYLOR et M. K. LAURENSEN : Identifying reservoirs of infection : A conceptual and practical challenge. *Emerging Infectious Diseases*, 8(12):1468–1473, 2002a.
- D. T. HAYDON, M. K. LAURENSEN et C. SILLERO-ZUBIRI : Integrating epidemiology into population viability analysis : Managing the risk posed by rabies and canine distemper to the Ethiopian wolf. *Conservation Biology*, 16(5):1372–1385, 2002b.

- R.F. HELFAND, D.K. KIM, H.E. GARY, G.L. EDWARDS, G.P. BISSON, M.J. PAPANIA, J.L. HEATH, D.L. SCHAFF, W.J. BELLINI et S.C. REDD : Nonclassic measles infections in an immune population exposed to measles during a college bus trip. *Journal of Medical Virology*, 56(4):337–341, 1998.
- D.A. HENDERSON : The looming threat of bioterrorism. *Science*, 283(5406):1279–1282, 1999.
- J. HENNING : *Factors influencing the epidemiology of Rabbit haemorrhagic disease virus in New Zealand*. Thèse de doctorat, Massey University, Palmerston North, New Zealand, 2003.
- P. HENRIKSEN, D. GAVIER et F. ELLING : Acute necrotising hepatitis in Danish farmed hares. *The Veterinary Record*, 125(19):486–487, 1989.
- D. HILL et J. P. DUBEY : *Toxoplasma gondii* : transmission, diagnosis and prevention. *Clinical Microbiology & Infection*, 8(10):634–640, 2002.
- Y. HUANG et P. ROHANI : The dynamical implications of disease interference : Correlations and coexistence. *Theoretical Population Biology*, 68(3):205–215, 2005.
- H.W. JAFFE, D.J. BREGMAN et R.M. SELIK : Acquired immune deficiency syndrome in the United States : the first 1,000 cases. *Journal of Infectious Diseases*, 148(2):339–345, 1983.
- T.J. JOHN et R. SAMUEL : Herd immunity and herd effect : new insights and definitions. *European Journal of Epidemiology*, 16:601–606, 2000.
- P. T. J. JOHNSON, R. B. HARTSON, D. J. LARSON et D. R. SUTHERLAND : Diversity and disease : community structure drives parasite transmission and host fitness. *Ecology Letters*, 11(10):1017–1026, 2008.
- M. KAMO et A. SASAKI : The effect of cross-immunity and seasonal forcing in a multi-strain epidemic model. *Physica D : Nonlinear Phenomena*, 165(3-4):228–241, 2002.
- M.J. KEELING : Modelling the persistence of measles. *Trends in Microbiology*, 5(12):513–518, 1997.
- M.J. KEELING : The effects of local spatial structure on epidemiological invasions. *Proceedings of the Royal Society B*, 266:859–867, 1999.
- M.J. KEELING et C.A. GILLIGAN : Bubonic plague : a metapopulation model of zoonosis. *Proceedings of the Royal Society B*, 267:2219–2230, 2000a.

- M.J. KEELING et C.A. GILLIGAN : Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature*, 407:903–906, 2000b.
- M.J. KEELING et B.T. GRENFELL : Disease extinction and community size : Modeling the persistence of measles. *Science*, 275(5296):65, 1997.
- M.J. KEELING et B.T. GRENFELL : Individual-based perspectives on R_0 . *Journal of Theoretical Biology*, 203:51–61, 2000.
- M.J. KEELING, D.A. RAND et A.J. MORRIS : Correlation models for childhood epidemics. *Proceedings of the Royal Society B*, 264(1385):1149–1156, 1997.
- N. KEEN, B. STASKAWICZ, J. MEKALANOS, F. AUSUBEL et R.J. COOK : Pathogens and hosts : The dance is the same, the couples are different. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97:8752–8753, 2000.
- P. KERR et G. MCFADDEN : Immune responses to myxoma virus. *Viral Immunology*, 15(2):229–246, 2002.
- N. KHardORI, L. ELTING, E. WONG, B. SCHABLE et G.P. BODEY : Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer. *Reviews of Infectious Diseases*, 12(6):997–1003, 1990.
- N. KIRUPAHARAN et L.J.S. ALLEN : Coexistence of multiple pathogen strains in stochastic epidemic models with density-dependent mortality. *Bulletin of Mathematical Biology*, 66:841–864, 2004.
- B.M. KISSUI et C. PACKER : Top-down population regulation of a top predator : lions in the Ngorongoro Crater. *Proceedings of the Royal Society B*, 271(1550):1867–1874, 2004.
- R.J. KNELL : Syphilis in Renaissance Europe : rapid evolution of an introduced sexually transmitted disease? *Proceedings of the Royal Society B*, 271:S174–S176, 2004.
- J. KÜNKELE et D. VON HOLST : Natal dispersal in the European wild rabbit. *Animal Behaviour*, 51(5):1047–1059, 1996.
- A. LADDOMADA : Incidence and control of CSF in wild boar in Europe. *Veterinary Microbiology*, 73(2-3):121–130, 2000.
- S. LAUTENSCHLAGER : Cutaneous manifestations of syphilis : Recognition and management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 7(5):291, 2006.

- A. LAVAZZA et L. CAPUCCI : Viral haemorrhagic disease of rabbits and European brown hare syndrome : an update. *14ème conférence de la commission régionale de l'OIE pour l'Europe - Sofia (Bulgarie)*, October 1990.
- A. LAVAZZA, M. T. SCICLUNA et L. CAPUCCI : Susceptibility of hares and rabbits to the European brown hare syndrome virus (EBHSV) and rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV) under experimental conditions. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe B-Journal of Veterinary Medicine. Series B*, 43(7):401–410, 1996.
- A. LAVAZZA, M. T. SCICLUNA, L. CORRADINI, A. POLI, G. BARIGAZZI, G. CAMMI et L. CAPUCCI : Diagnostic procedures for European brown hare syndrome : application in epidemiological surveys in two Italian regions. *14ème conférence de la commission régionale de l'OIE pour l'Europe - Sofia (Bulgarie)*, 1990.
- G. LE GALL, C. ARNAULD, E. BOILLETOT, J.P. MORISSE et D. RASSCHAERT : Molecular epidemiology of rabbit haemorrhagic disease virus outbreaks in France during 1988 to 1995. *Journal of General Virology*, 79:11–16, 1998.
- G. LE GALL-RECUÉ : Les hépatites virales des lagomorphes : la maladie hémorragique virale du lapin (VHD ou RHD) - le syndrome du lièvre brun européen (EBHS). Rapport technique, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), 2002.
- G. LE GALL-RECUÉ, F. ZWINGELSTEIN, S. LAURENT, C. de BOISSÉSON, Y. PORTEJOIE et D. RASSCHAERT : Phylogenetic analysis of rabbit haemorrhagic disease virus in France between 1993 and 2000, and the characterisation of RHDV antigenic variants. *Archives of Virology*, 148(1):65–81, 2003.
- G. LE GALL-RECUÉ, F. ZWINGELSTEIN, S. LAURENT, Y. PORTEJOIE et D. RASSCHAERT : Molecular epidemiology of European brown hare syndrome virus in France between 1989 and 2003. *Archives of Virology*, 151(9):1713–1721, 2006.
- G. LE GALL-RECUÉ, F. ZWINGELSTEIN, Y. PORTEJOIE, R. PÉROUX et J.S. GUITTON : Mise en évidence d'un nouveau génotype d'EBHSV suite à des mortalités inhabituelles de lièvres bruns dans l'est et le sud-est de la France à l'automne 2004. *Virologie*, 11:S72–S73, 2007.
- J. LE PENDU, N. RUVOËN-CLOUET, E. KINDBERG et L. SVENSSON : *Seminars in Immunology*, volume 18, chapitre Mendelian resistance to human norovirus infections, pages 375–386. Elsevier, 2006.

- C. LEBARBENCHON, S.P. BROWN, R. POULIN, M. GAUTHIER-CLERC et F. THOMAS : Evolution of pathogens in a man-made world. *Molecular Ecology*, 17(1):475–484, 2008.
- C. LEBARBENCHON, R. POULIN, M. GAUTHIER-CLERC et F. THOMAS : Parasitological consequences of overcrowding in protected areas. *EcoHealth*, 3(4):303–307, 2007.
- C. LEFÈVRE et P. PICARD : *Epidemic models : their structure and relation to data*, chapitre Collective epidemic processes : a general modelling approach to the final outcome of SIR infectious diseases, pages 53–70. Cambridge University Press, 1995.
- T. LEFÈVRE, C. LEBARBENCHON, M. GAUTHIER-CLERC, D. MISSÉ, R. POULIN et F. THOMAS : The ecological significance of manipulative parasites. *Trends in Ecology & Evolution*, 2008a.
- T. LEFÈVRE, B. ROCHE, R. POULIN, H. HURD, F. RENAUD et F. THOMAS : Exploiting host compensatory responses : the « must » of manipulation ? *Trends in Parasitology*, 24(10):435–439, 2008b.
- A.L. LEISEWITZ, A. CARTER, M. VAN VUUREN et L. VAN BLERK : Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature. *Journal of the South African Veterinary Association*, 72(3):127–136, 2001.
- E.M. LEROY, S. BAIZE, V.E. VOLCHKOV, S.P. FISHER-HOCH, M.C. GEORGES-COURBOT, J. LANSOUD-SOUKATE, M. CAPRON, P. DEBRE, J.B. MCCORMICK et A.J. GEORGES : Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *The Lancet*, 355(9222):2210–2215, 2000.
- S. LEVIN : *Epidemic Models : Their Structure and Relation to Data*, chapitre Grouping in population models, pages 271–278. Cambridge University Press, 1995.
- S. LEVIN et D. PIMENTEL : Selection of intermediate rates of increase in parasite-host systems. *The American Naturalist*, 117(3):308–315, 1981.
- T. LIETMAN, T. PORCO et S. BLOWER : Leprosy and tuberculosis : the epidemiological consequences of cross-immunity. *American Journal of Public Health*, 87(12):1923–1927, 1997.
- M. LIPSITCH et E.R. MOXON : Virulence and transmissibility of pathogens : what is the relationship ? *Trends in Microbiology*, 5:31–37, 1997.
- M. LIPSITCH et J.J. O'HAGAN : Patterns of antigenic diversity and the mechanisms that maintain them. *Journal of the Royal Society Interface*, 4:787–802, 2007.

-
- M. LOEB, S.J. ELLIOTT, B. GIBSON, M. FEARON, R. NOSAL, M. DREBOT, C. D'CUHNA, D. HARRINGTON, S. SMITH, P. GEORGE et J. EYLES : Protective behavior and West Nile virus risk. *Emerging Infectious Diseases*, 11(9):1433–1436, 2005.
- K. LOGIUDICE, R.S. OSTFELD, K.A. SCHMIDT et F. KEESING : The ecology of infectious disease : effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(2):567–571, 2003.
- A.S.F. LOK et B.J. MCMAHON : Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 45(2):506–539, 2007.
- M.J. MACKINNON et A.F. READ : Immunity promotes virulence evolution in a malaria model. *PLoS Biology*, 2(9):e230, 2004.
- J.C. MAILLARD et J.P. GONZALEZ : Biodiversity and emerging diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1081(1):1–16, 2006.
- F.J. MALDONADO-AROCHO, K.M. AVERETTE-MIRRASHIDI et K.A. BRADLEY : *Microbial Toxins : Current Research and Future Trends*, chapitre Anthrax Toxin, pages 41–79. 2009.
- M. MARTCHEVA, B.M. BOLKER et R.D. HOLT : Vaccine-induced pathogen strain replacement : what are the mechanisms? *Journal of the Royal Society Interface*, 5:3–13, 2008.
- L. MATTHEWS et D. HAYDON : Introduction. cross-scale influences on epidemiological dynamics : from genes to ecosystems. *Journal of the Royal Society Interface*, 4:763–765, 2007.
- R.M. MAY : Uses and abuses of mathematics in biology. *Science*, 303:790–793, 2004.
- R.M. MAY et R.M. ANDERSON : The transmission dynamics of human immunodeficiency virus (HIV). *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 321:565–604, 1988.
- R.M. MAY, S. GUPTA et A.R. MCLEAN : Infectious disease dynamics : What characterizes a successful invader? *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 356:901–910, 2001.
- J.D. MAYER : Geography, ecology and emerging infectious diseases. *Social Science & Medicine*, 50:937–952, 2000.
- H. MCCALLUM, N. BARLOW et J. HONE : How should pathogen transmission be modelled? *Trends in Ecology & Evolution*, 16(6):295–300, 2004.
- C. MCCAUGHEY et C.A. HART : Hantaviruses. *Journal of Medical Microbiology*, 49(7):587–599, 2000.

- M.P. MIAGOSTOVICH, F.B. DOS SANTOS, T.M. FUMIAN, F.R. GUIMARÃES, E.V. DA COSTA, F.N. TAVARES, J.O. COELHO et R.M.R. NOGUEIRA : Complete genetic characterization of a Brazilian dengue virus type 3 strain isolated from a fatal outcome. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 101:307–313, 2006.
- P. MINAYEV et N. FERGUSON : Incorporating demographic stochasticity into multi-strain epidemic models : application to influenza A. *Journal of The Royal Society Interface*, sous presse, 2009.
- B. MÄKITALO, P. BÖTTIGER, G. BIBERFELD et R. THORSTENSSON : Cell-mediated immunity to low doses of SIVsm in cynomolgus macaques did not confer protection against mucosal rechallenge. *Vaccine*, 19(2-3):298–307, 2001.
- D. MOLLISON, éditeur. *Epidemic models : their structure and relation to data*. Cambridge University Press, 1995.
- J. MONGKOLSAPAYA, W. DEJNIRATTISAI, X. XU, S. VASANAWATHANA, N. TANGTHAWORNCHAIKUL, A. CHAIRUNSRI, S. SAWASDIVORN, T. DUANGCHINDA, T. DONG et S. ROWLAND-JONES : Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nature Medicine*, 9(7):921–927, 2003.
- J.E. MONJARAS : The part which pauperism plays in cities. Its extinction is the best prophylactic means against typhus. *Public Health Papers and Reports*, 21:280, 1895.
- V. MORELL : Emerging diseases : New virus variant killed Serengeti cats. *Science*, 271(5249):596, 1996.
- D.M. MORENS, G.K. FOLKERS et A.S. FAUCI : The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, 430:242–249, 2004.
- D.M. MORENS, J.K. TAUBENBERGER et A.S. FAUCI : Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza : Implications for pandemic influenza preparedness. *The Journal of Infectious Diseases*, 198:962–970, 2008.
- J.P. MORISSE, G. Le GALL et E. BOILLETOT : Hepatitis of viral origin in Leporidae : introduction and aetiological hypotheses. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 10(2):269–310, 1991.
- S.S. MORSE : Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1(1):7–15, 1995.

- L. MUNSON, K.A. TERIO, R. KOCK, T. MLENGEYA, M.E. ROELKE, E. DUBOVI, B. SUMMERS, A.R.E. SINCLAIR et C. PACKER : Climate extremes promote fatal co-infections during canine distemper epidemics in African lions. *PLoS ONE*, 3(6):e2545, 2008.
- F. A. MURPHY : Emerging zoonoses : The challenge for public health and biodefense. *Preventive Veterinary Medicine*, 86:216–223, 2008.
- G. MUTZE, P. BIRD, J. KOVALISKI, D. PEACOCK, S. JENNINGS et B. COOKE : Emerging epidemiological patterns in rabbit haemorrhagic disease, its interaction with myxomatosis, and their effects on rabbit populations in South Australia. *Wildlife Research*, 29:577–590, 2002.
- D.L. MYERS, A. ZURBRIGGEN, H. LUTZ et A. POSPISCHIL : Distemper : Not a new disease in lions and tigers. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 4(2):180–184, 1997.
- W. G. NAPHY et A. SPICER : *Der schwarze Tod*. Magnus, Essen, 2003.
- I. NASELL : *Epidemic models : their structure and relation to data*, chapitre The threshold concept in stochastic epidemic and endemic models, pages 71–83. Cambridge University Press, 1995.
- I. NASELL : Extinction and quasi-stationarity in the Verhulst logistic model. *Journal of Theoretical Biology*, 211(1):11–27, 2001.
- M.K. NATIONS et C.M.G. MONTE : « I'm not dog, no! » : Cries of resistance against cholera control campaigns. *Social Science & Medicine*, 43(6):1007–1024, 1996.
- H. NAUWYNCK, P. CALLEBAUT, J. PEETERS, R. DUCATELLE et E. UYTTEBROEK : Susceptibility of hares and rabbits to a Belgian isolate of European brown hare syndrome virus. *Journal of Wildlife Diseases*, 29(2):203–208, 1993.
- C. NICOLLE : *Destin des maladies infectieuses*. Presses Universitaires de France, 1939.
- M. A. NOWAK, R. M. MAY et R. M. ANDERSON : The evolutionary dynamics of HIV-1 quasispecies and the development of immunodeficiency disease. *Aids*, 4(11):1095, 1990.
- M.A. NOWAK et K. SIGMUND : *Adaptive dynamics of infectious diseases : in pursuit of virulence management*. Cambridge University Press, Cambridge, chapitre Super-and coinfection : the two extremes, pages 125–137. Cambridge University Press, 2002.
- S.L. NUISMER et S.P. OTTO : Host-parasite interactions and the evolution of ploidy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(30):11036–11039, 2004.

- A. NUNES, M.M. TELO DA GAMMA et M.G.M. GOMES : Localized contacts between hosts reduce pathogen diversity. *Journal of Theoretical Biology*, 241:477–487, 2006.
- M. NUNO, Z. FENG, M. MARTCHEVA et C. CASTILLO-CHAVEZ : Dynamics of two-strain influenza with isolation and partial cross-immunity. *SIAM Journal on applied mathematics*, 65(3):964–982, 2005.
- S. J. OLSHANSKY, M. GRANT, J. BRODY et B. A. CARNES : Biodemographic perspectives for epidemiologists. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2(1):10, 2005.
- W.A. ORENSTEIN : Measles eradication : is it in our future? *American Journal of Public Health*, 90:1521–1525, 2000.
- A. OSTERHAUS : Catastrophes after crossing species barriers. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 356:791–793, 2001.
- C. PACKER : Serengeti lion survey. Rapport technique, TAPANA, SWRI, MWEKA and the Wildlife Division, November 1990.
- C. PACKER : Coping with a lion killer. *Natural History*, 6:14–17, 1996.
- C. PACKER, S. ALTIZER, M. APPEL, E. BROWN, J. MARTENSON, S.J. O'BRIEN, M. ROELKE-PARKER, R. HOFMANN-LEHMANN et H. LUTZ : Viruses of the Serengeti : patterns of infection and mortality in African lions. *Journal of Animal Ecology*, 68:1161–1178, 1999.
- C. PACKER et A.E. PUSEY : *The natural history of inbreeding and outbreeding*. University of Chicago Press, 1993.
- C. PACKER, M. TATAR et A. COLLINS : Reproductive cessation in female mammals. *Nature*, 392:807–811, 1998.
- Z. PANCER et M. D. COOPER : The evolution of adaptive immunity. *Annual Review of Immunology*, 24:497–518, 2006.
- A.W. PARK, S. GUBBINS et C.A. GILLIGAN : Extinction times for closed epidemics : the effects of host spatial structure. *Ecology Letters*, 5:747–755, 2002.
- P.B. PEARMAN et W.J. GARNER : Susceptibility of Italian agile frog populations to an emerging strain of *ranavirus* parallels population genetic diversity. *Ecology Letters*, 8:401–408, 2005.

- D.J. PENN, K. DAMJANOVICH et W.K. POTTS : MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (17):11260–11264, 2002.
- M.J. PHIPPS : *Individual-based models and approaches in ecology*, chapitre From local to global : the lesson of cellular automata, pages 165–187. Chapman and Hall, 1992.
- R. POULIN et C. COMBES : The concept of virulence : Interpretations and implications. *Parasitology Today*, 15(12):474–475, 1999.
- S.B. PRUSINER : Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, pages 13363–13383, 1998.
- A. RAJABALI, S. KHAN, H.J. WARRAICH, M.R. KHANANI et S.H. ALI : HIV and homosexuality in Pakistan. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(8):511–515, 2008.
- D. RAOULT : *Les nouvelles maladies infectieuses*. Broché, 1999.
- A.F. READ : The evolution of virulence. *Trends in Microbiology*, 2(3):73–76, 1994.
- J.M. READ et M.J. KEELING : Disease evolution across a range of spatio-temporal scales. *Theoretical Population Biology*, 70:201–213, 2006.
- M. RECKER, S. NEE, P.C. BULL, S. KINYANJUI, K. MARSH, C. NEWBOLD et S. GUPTA : Transient cross-reactive immune responses can orchestrate antigenic variation in malaria. *Nature*, 429:555–558, 2004.
- M. RECKER, O.G. PYBUS et S. GUPTA : The generation of influenza outbreaks by a network of host immune responses against a limited set of antigenic types. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(18):7711–7716, 2007.
- J.M. REID, P. ARCESE et L.F. KELLER : Inbreeding depresses immune response in song sparrows (*melospiza melodia*) : direct and inter-generational effects. *Proceedings of the Royal Society B*, pages 2151–2157, 2003.
- F. REITZ et Y. LEONARD : Characteristics of European hare *lepus europaeus* use of space in a French agricultural region of intensive farming. *Acta Theriologica*, 39:143–157, 1994.
- F. RENAUD, T. DE MEUÛS et A.F. READ : *Parasitism and Ecosystems*, chapitre Parasitism in man-made ecosystems, pages 155–176. Oxford University Press, 2005.

- O. RESTIF et B.T. GRENFELL : Integrating life history and cross-immunity into the evolutionary dynamics of pathogens. *Proceedings of the Royal Society B*, 273(1585):409–416, 2006.
- B.J. RICHARDSON, R.A. HAYES, S.H. WHEELER et M.R. YARDIN : Social structures, genetic structures and dispersal strategies in Australian rabbit (*oryctolagus cuniculus*) populations. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 51:13–121, 2002.
- A.J. ROBINSON, P.T.M. SO, W.J. MULLER, B.D. COOKE et L. CAPUCCI : Statistical models for the effect of age and maternal antibodies on the development of rabbit haemorrhagic disease in Australian wild rabbits. *Wildlife Research*, 29(6):663–671, 2002.
- M.E. ROELKE-PARKER, L. MUNSON, C. PACKER, R. KOCK, S. CLEAVELAND, M. CARPENTER, S.J. O'BRIEN, A. POSPISCHIL, R. HOFMANN-LEHMANN, H. LUTZ, G.L.M. MWAMENGELE, M.N. MGASA, G.A. MACHANGE, B.A. SUMMERS et M.J.G. APPEL : A canine distemper virus epidemic in Serengeti lions (*panthera leo*). *Nature*, 379:441–445, 1996.
- R. ROMI, G. SABATINELLI et G. MAJORI : Could malaria reappear in Italy? *Emerging Infectious Diseases*, 7(6):915–919, 2001.
- K.J. ROTHMAN, H.O. ADAMI et D. TRICHOPOULOS : Should the mission of epidemiology include the eradication of poverty? *The Lancet*, 352:810–812, 1998.
- C.E. RUPPRECHT, C.A. HANLON et D. SLATE : Oral vaccination of wildlife against rabies : opportunities and challenges in prevention and control. *Developments in Biologicals*, 119:173–84, 2004.
- N. RUVÖEN-CLOUET, J.P. GANIERE, G. ANDRE-FONTAINE, D. BLANCHARD et J. LE PENDU : Binding of rabbit hemorrhagic disease virus to antigens the ABH histo-blood group family. *Journal of Virology*, 74(24):11950–11954, 2000.
- J.J. RYDER, M.R. MILLER, A. WHITE, R.J. KNELL et M. BOOTS : Host-parasite population dynamics under combined frequency-and density-dependent transmission. *Oikos*, 116(12): 2017–2026, 2007.
- M.I. SALAZAR, J.H. RICHARDSON, I. SANCHEZ-VARGAS, K.E. OLSON et B.J. BEATY : Dengue virus type 2 : replication and tropisms in orally infected *aedes aegypti* mosquitoes. *BMC Microbiology*, 7:9, 2007.
- J.P. SANFORD : Tetanus-forgotten but not gone. *New England Journal of Medicine*, 332:812–813, 1995.

-
- A. SASAKI : Host-parasite coevolution in a multilocus gene-for-gene system. *Proceedings of the Royal Society B*, 267(1458):2183–2188, 2000.
- D. SATCHER : Emerging infections : getting ahead of the curve. *Emerging Infectious Diseases*, 1(1):1–5, 1995.
- K. SATO, H. MATSUDA et A. SASAKI : Pathogen invasion and host extinction in lattice structured populations. *Journal of Mathematical Biology*, 32(3):251–268, 1994.
- F. SAUVAGE : *La synergie entre dynamique des populations réservoirs de campagnols roussâtres et excrétion du hantavirus Puumala : mise en évidence du mécanisme d'émergence de la nephropathie épidémique humaine*. Thèse de doctorat, Université Claude Bernard - Lyon 1, 2004.
- F. SAUVAGE, M. LANGLAIS, N.G. YOCCOZ et D. PONTIER : Modelling hantavirus in fluctuating populations of bank voles : the role of indirect transmission on virus persistence. *Journal of Animal Ecology*, 72(1):1–13, 2003.
- N.J. SAVILL, S.G. STROSE, M.J. KEELING et M.E. WOOLHOUSE : Silent spread of H5N1 in vaccinated poultry. *Nature*, 442(7104):757, 2006.
- P. SCHMID-HEMPEL et S.A. FRANK : Pathogenesis, virulence, and infective dose. *PLoS Pathogens*, 3(10):e147, 2007.
- C. SCHOLTISSEK, H. BURGER, O. KISTNER et K.F. SHORTRIDGE : The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 viruses. *Virology*, 147(2):287–94, 1985.
- S. SCHRAG et P. WIENER : Emerging infectious disease : what are relative roles of ecology and evolution? *Trends in Ecology & Evolution*, 10(8):319–324, 1995.
- I. SCHUFFENECKER, I. ITEMAN, A. MICHAULT, S. MURRI, L. FRANGEUL, M.C. VANEY, R. LAVENIR, N. PARDIGON, J.M. REYNES et F. PETTINELLI : Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Medicine*, 3(7):1058–1070, 2006.
- M.T. SCICLUNA, A. LAVAZZA et L. CAPUCCI : European brown hare syndrome in northern Italy : results of a virological and serological survey. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 13(3):893–904, 1994.

- E.W. SEABLOOM, P.R. HOSSEINI, A.G. POWER et E.T. BORER : Diversity and composition of viral communities : coinfection of barley and cereal yellow dwarf viruses in California grasslands. *The American Naturalist*, 173:E79–E98, 2009.
- K. SENIOR : Estimating the global burden of foodborne disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 9(2):80 – 81, 2009.
- G.M. SHEARER et M. CLERICI : Protective immunity against HIV infection : has nature done the experiment for us? *Immunology Today*, 17(1):21–24, 1996.
- K. SIGMUND, M.W. SABELIS, U. DIEKMANN et J.A.J. METZ : *Adaptative dynamics of infectious diseases : in pursuit of virulence management.*, chapitre Introduction, pages 67–87. Cambridge University Press, 2002.
- L. SIMONSEN : The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*, 17:3–10, 1999.
- D.J. SMITH, A.S. LAPEDES, J.C. DE JONG, T.M. BESTEBROER, G.F. RIMMELZWAAN, A.D.M.E. OSTERHAUS et R.A.M. FOUCHIER : Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*, 305:371–376, 2004a.
- G.C. SMITH et D. WILKINSON : Modeling control of rabies outbreaks in red fox populations to evaluate culling, vaccination, and vaccination combined with fertility control. *Journal of Wildlife Diseases*, 39(2):278, 2003.
- G.D. SMITH : Commentary : Behind the Broad Street pump : aetiology, epidemiology and prevention of cholera in mid-19th century Britain. *International Journal of Epidemiology*, 31:920–932, 2002.
- R.K. SMITH, N.V. JENNINGS, A. ROBINSON et S. HARRIS : Conservation of European hares *Lepus europaeus* in Britain : is increasing habitat heterogeneity in farmland the answer? *Journal of Applied Ecology*, 41(6):1092–1102, 2004b.
- T. SOLOMON, N.M. DUNG, R. KNEEN, M. GAINSBOROUGH, D.W. VAUGHN et V.T. KHANH : Japanese encephalitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68:405–415, 2000.
- B. SOUBEYRAND et S.A. PLOTKIN : Microbial evolution (Communication arising) : Antitoxin vaccines and pathogen virulence. *Nature*, 417(6889):609–610, 2002.

- O.A.E. SPARAGANO et C.J. DE LUNA : From population structure to genetically-engineered vectors : New ways to control vector-borne diseases? *Infection, Genetics and Evolution*, 8 (4):520–525, 2008.
- J.T. STAPLETON, J. XIANG et C.F. WILLIAMS : HIV and GB virus C coinfection. *The Lancet Infectious Diseases*, 6:187, 2006.
- J.C. STEPHENS, D.E. REICH, D.B. GOLDSTEIN, H.D. SHIN, M.W. SMITH, M. CARRINGTON, C. WINKLER, G.A. HUTTLEY, R. ALLIKMETS et L. SCHRIML : Dating the origin of the CCR5- Δ 32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *The American Journal of Human Genetics*, 62(6):1507–1515, 1998.
- K. SUBBARAO, A. KLIMOV, J. KATZ, H. REGNERY, W. LIM, H. HALL, M. PERDUE, D. SWAYNE, C. BENDER et J. HUANG : Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*, 279(5349):393, 1998.
- J. SWINTON : Extinction times and phase transitions for spatially structured closed epidemics. *Bulletin of Mathematical Biology*, 60:215–230, 1998.
- J. SWINTON, J. HARWOOD, B.T. GRENFELL et C.A. GILLIGAN : Persistence thresholds for phocine distemper virus infection in harbour seal *phoca vitulina* metapopulations. *Journal of Animal Ecology*, 67:54–68, 1998.
- M. TAN et X. JIANG : Norovirus and its histo-blood group antigen receptors : an answer to a historical puzzle. *Trends in Microbiology*, 13(6):285–293, 2005.
- L.H. TAYLOR, S.M. LATHAM et M.E.J. WOOLHOUSE : Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 356:983–989, 2001.
- R.A.J. TAYLOR : *Individual-based models and approaches in ecology : populations, communities and ecosystems*, chapitre Simulating populations obeying Taylor’s power law, pages 295–311. Chapman and Hall, 1992.
- A.W. TAYLOR-ROBINSON : A model of development of acquired immunity to malaria in humans living under endemic conditions. *Medical Hypotheses*, 58(2):148–156, 2002.
- P.H. THRALL, J. ANTONOVICS et W.G. WILSON : Allocation to sexual versus nonsexual disease transmission. *The American Naturalist*, 151(1):29–45, 1998.
- P.H. THRALL et J.J. BURDON : Evolution of virulence in a plant host-pathogen metapopulation. *Science*, 299(5613):1735–1737, 2003.

- R. TIMMS et A.F. READ : What makes a specialist special? *Trends in Ecology & Evolution*, 14 (9):333–334, 1999.
- J. TURNER, M. BEGON et R.G. BOWERS : Modelling pathogen transmission : the interrelationship between local and global approaches. *Proceedings of the Royal Society B*, 270:105–112, 2003.
- M. VAN BAALEN : *The adaptive dynamics of infectious diseases : in pursuit of virulence management*, chapitre Dilemmas in virulence management, pages 60–69. Cambridge University Press, 2002a.
- M. VAN BAALEN : *Contact networks and the evolution of virulence*, pages 85–103. Cambridge, 2002b.
- W.M. VAN BALLEGOOIJEN et M.C. BOERLIJST : Emergent trade-offs and selection for outbreak frequency in spatial epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(52):18246–18250, 2004.
- P. VAN DE PERRE, M. SEGONDY, V. FOULONGNE, A. OUEDRAOGO, I. KONATE, J.M. HURAU, P. MAYAUD et N. NAGOT : Herpes simplex virus and HIV-1 : deciphering viral synergy. *The Lancet Infectious Diseases*, 8:490–497., 2008.
- S. VAN DEN HOF, M.A.E. CONYN-VAN SPAENDONCK et J.E. VAN STEENBERGEN : Measles epidemic in the Netherlands, 1999-2000. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(10):1483–1486, 2002.
- D.W. VAUGHN, S. GREEN, S. KALAYANAROOJ, B.L. INNIS, S. NIMMANNITYA, S. SUNTAYAKORN, T.P. ENDY, B. RAENGSAKULRACH, A.L. ROTHMAN et F.A. ENNIS : Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *The Journal of Infectious Diseases*, 181:2–9, 2000.
- F. VIAL, S. CLEVELAND, G. RASMUSSEN et D.T. HAYDON : Development of vaccination strategies for the management of rabies in African wild dogs. *Biological Conservation*, 131 (2):180–192, 2006.
- H.J. WEARING et P. ROHANI : Ecological and immunological determinants of dengue epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(31):11802–11807, 2006.
- S.D. WEBB, M.J. KEELING et M. BOOTS : Spatially extended host-parasite interactions : The role of recovery and immunity. *Theoretical Population Biology*, 71:251–266, 2007.

- J.P. WEBSTER : Rats, cats, people and parasites : the impact of latent toxoplasmosis on behaviour. *Microbes and Infections*, 3:1037–1045, 2001.
- P.J. WEINA, R.C. NEAFIE, G. WORTMANN, M. POLHEMUS et N.E. ARONSON : Old world leishmaniasis : an emerging infection among deployed US military and civilian workers. *Clinical Infectious Diseases*, 39(11):1674–1680, 2004.
- E.D. WEINBERG : Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Reviews of Infectious Diseases*, 6(6):814–831, 1984.
- P.J. WHITE, R.A. NORMAN et P.J. HUDSON : Epidemiological consequences of a pathogen having both virulent and avirulent modes of transmission : the case of rabbit haemorrhagic disease virus. *Epidemiology and Infection*, 129:665–677, 2002.
- P.J. WHITE, R.A. NORMAN, R.C. TROUT, E.A. GOULD et P.J. HUDSON : The emergence of rabbit haemorrhagic disease virus : will a non-pathogenic strain protect the UK ? *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 356:1087–1095, 2001.
- P.J. WHITE, R.C. TROUT, S.R. MOSS, A. DESAI, M. ARMESTO, N.L. FORRESTER, E.A. GOULD et P.J. HUDSON : Epidemiology of rabbit haemorrhagic disease virus in the United Kingdom : evidence for seasonal transmission by both virulent and avirulent modes of infection. *Epidemiology and Infection*, 132(03):555–567, 2004.
- WHO : World Health Statistics. Rapport technique, World Health Organization, 2008.
- R.G. WILL : Acquired prion disease : iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *British Medical Bulletin*, 66(1):255–265, 2003.
- T.N. WILLIAMS, T.W. MWANGI, S. WAMBUA, N.D. ALEXANDER, M. KORTOK, R.W. SNOW et K. MARSH : Sickle cell trait and the risk of *plasmodium falciparum* malaria and other childhood diseases. *Journal of Infectious Diseases*, 192(1):178–186, 2005.
- W. WITTE : Selective pressure by antibiotic use in livestock. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 16:19–24, 2000.
- N.D. WOLFE, C.P. DUNAVAN et J. DIAMOND : Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 447:279–283, 2007.
- N.D. WOLFE, A.A. ESCALANTE, W.B. KARESH, A. KILBOURN, A. SPIELMAN et A.A. LAL : Wild primate populations in emerging infectious disease research : The missing link ? *Emerging Infectious Diseases*, 4(2), 1998.

M.E.J. WOOLHOUSE, L.H. TAYOR et D.T. HAYDON : Population biology of multihost pathogens. *Science*, 292:1109–1112, 2001.

M.E.J. WOOLHOUSE et J.P. WEBSTER : In search of the Red Queen. *Parasitology Today*, 16:506–508, décembre 2000.

C. ZIMMER : Infections diseases : Taming pathogens : An elegant idea, but does it work ? *Science*, 300(5624):1362–1364, mai 2003.

R.M. ZINKERNAGEL : Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*, 345(18):1331–1335, 2001.

ANNEXE

The canine distemper epidemic in Serengeti : are lions victims
of a new highly virulent canine distemper virus strain,
or is pathogen circulation stochasticity to blame ?

M. Guiserix, N. Bahi-Jaber, D. Fouchet, F. Sauvage, D. Pontier (2007)

The canine distemper epidemic in Serengeti: are lions victims of a new highly virulent canine distemper virus strain, or is pathogen circulation stochasticity to blame?

Micheline Guiserix*, Narges Bahi-Jaber, David Fouchet, Frank Sauvage and Dominique Pontier

Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS; UMR 5558, Université de Lyon, Université Lyon 1, 43 boulevard du 11 novembre 1918, Villeurbanne F-69622, France

In the year 1994, the Serengeti lion population was decimated by a canine distemper disease outbreak. Retrospective investigations showed that this host population had already been in contact with the pathogen in 1981 without any detected sign of disease. As an alternative to the virus mutation hypothesis to explain this difference in virulences observed in 1981 and 1994, we propose a novel mechanism of disease emergence based on variation in population immunity. We use a stochastic model to show that stochastic fluctuations in pathogen circulation, owing to a low probability of virus transmission from its reservoir to the target host and thereby resulting in variations in the global immunity level of the target host population, can explain the observations made in Serengeti. This mechanism may also be involved in other infectious disease emergences or re-emergences.

Keywords: canine distemper virus; lion *Panthera leo*; stochastic model; population immunity level; infectious disease re-emergence

1. INTRODUCTION

The impact of an infectious agent on a host population, i.e. the number of disease cases and their consequences, depends on the individual host–parasite interaction and the host population structure, which can change both in space and time. These changes can result in an apparent increase in the aggressiveness of a pathogen for its host, and thus in the emergence or re-emergence of the infectious disease caused by the pathogen. When such an emergence happens, it is almost always explained by a first infestation of the host population by the pathogen, for example, owing to the recent appearance of the latter or following an increase in host–pathogen contacts. A mutation in a more pathogenic strain of the parasite is generally assumed when previous infections have been shown.

The appearance of new pathogenic strains has, for instance, been invoked to explain how different mortality rates in hares (*Lepus europaeus*) are induced by the European brown hare syndrome virus (Sciicluna *et al.* 1994). This scenario seems plausible because significant variations in virulence can exist among

different strains of a given pathogen, as observed among myxoma virus strains that infect rabbits (*Oryctolagus cuniculus*; Fenner 1953; Fenner & Fantini 1999). We propose in this study that such a hypothesis, which is almost consistently invoked but rarely tested, is not necessarily the only explanation for differences in pathogen impact, using the example of the canine distemper in Serengeti lion (*Panthera leo*).

In early 1994, lions from the Serengeti Reserve in Tanzania were victims of a violent outbreak of canine distemper disease. One-third of the population, i.e. approximately 1000 animals, died following this epizootic (Roelke-Parker *et al.* 1996). The aetiological agent, canine distemper virus (CDV), has been known as a domestic dog (*Canis familiaris*) pathogen for numerous decades. Although canine distemper cases and epizootics have been observed in a wide range of terrestrial and marine mammals during the last few decades (Harder & Osterhaus 1997; Swinton *et al.* 1998; Leisewitz *et al.* 2001), the lion was not suspected of being sensitive to the virus (Harder *et al.* 1995), making the Serengeti epidemic very surprising. The initial explanation for this 1994 lethal outbreak was that it was the first time that the lion was infected by CDV which, as a new pathogen for this species, did not encounter host resistance (Osterhaus 2001). The increase in the numbers of dogs in the surrounding

*Author for correspondence (guiserix@biomserv.univ-lyon1.fr).

Electronic supplementary material is available at <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2007.0235> or via <http://www.journals.royalsoc.ac.uk>.

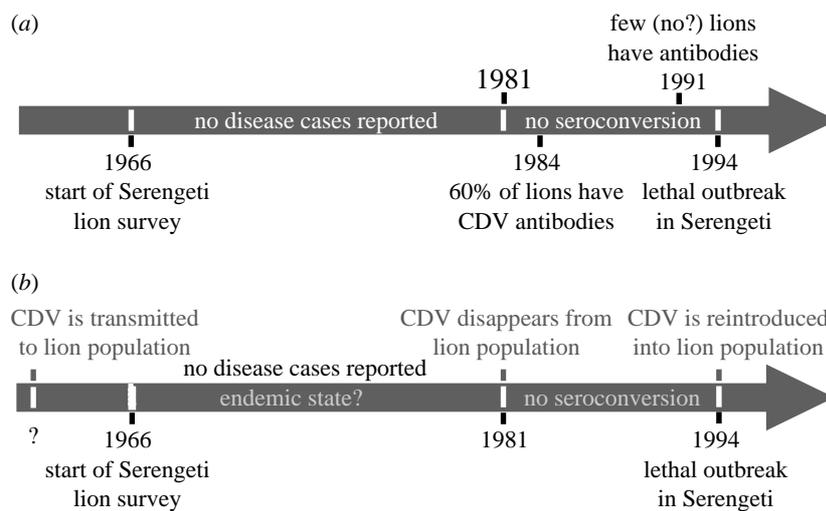


Figure 1. Data about (a) CDV/Serengeti lion interaction available in 2003 and (b) hypothesis invoked to explain these data.

area, which were identified as the reservoir for the virus, could have triggered interspecies virus transmission in 1994 (Cleaveland *et al.* 2000).

However, further investigations proved that this was not the first contact between CDV and lions. Several cases of fatal diseases in big cats, reported before 1992 in circuses and zoos in Switzerland and North America, have since been identified as canine distemper (Appel *et al.* 1994; Myers *et al.* 1997). Moreover, serological evidences showed retrospectively that the Serengeti lion population had already been infected by the pathogen in the early 1980s, without the detection of the disease. Since lions born after 1981 did not have CDV antibodies before the 1994 epidemic, it is assumed that the pathogen was absent from the Serengeti population between 1981 and 1994 (Packer *et al.* 1999; figure 1a).

These considerations lead us to a crucial question: why did the virus seem to be non-pathogenic in the early 1980s, while causing huge mortality 10 years later?

Obviously, the interaction between the pathogen and its host changed.

The most common explanation for this type of observation is to infer a change in the host–parasite interaction at the individual level. More explicitly, it is typical to suggest that the mutation of the virus from a non-pathogenic strain to a highly virulent one induces greater mortality in the host population (Carpenter *et al.* 1998; Packer *et al.* 1999). Isolated CDV strains that give rise to severe diseases are locally very similar in all the species they infect, but highly different between animals from different countries, even from the same species (Harder & Osterhaus 1997; Carpenter *et al.* 1998). Assuming mutation as the explanation for the first appearance of canine distemper in a given area implies that several pathogenic strains suddenly appeared in different ecological conditions in distant countries. Moreover, these changes should have occurred in the reservoir species, without leading to any apparent change in the interaction between CDV and those species. A more parsimonious hypothesis, suggesting that higher CDV virulence in 1994 was due to aggravating copathogens, has also been implicated

(Harder & Osterhaus 1997), but none of the tested associations with another pathogen has yet been conclusively shown (Roelke-Parker *et al.* 1996; Packer *et al.* 1999).

As an alternative, we propose that the CDV-related mortality in 1994 was not induced by a change in CDV virulence, but by a change in the immune state of the lion population. It was observed that the proportion of Serengeti lions that had already been in contact with CDV was very high in 1981 and very low in 1994 (Packer *et al.* 1999). Assuming that such contact is followed by several years of long-lasting protection of the host against reinfection, as observed in other mammal/CDV systems (Blixenkrone-Moller 1993), the lion population could have been globally less sensitive to the virus in the early 1980s than in 1994, owing to this high level of immunity. Indeed, this population immune state can notably reduce the risk of an epidemic, since the encounter rate between infectious individuals and susceptible ones is very low (Anderson & May 1985). Furthermore, since few individuals are susceptible to the virus in the population, this would result in few cases of disease, possibly few enough to remain undetected. We know that the lion population was highly immune in the early 1980s and lost its immunity between 1981 and 1994. We have to now explain how the CDV could appear non-pathogenic for lions in the early 1980s, but provoked an epidemic in 1994, based only on our population immunity hypothesis: (i) since immunity is attributable to pathogen persistence in the host population, the loss of the high immunity level implies the pathogen's absence followed by the death of immune individuals and (ii) the initial introduction of the pathogen into the host population, before 1980, should have provoked an epidemic prior to pathogen persistence, then the endemic should have pre-dated the host population survey and remained undocumented. In our system, the lion population survey began in 1966 (Packer 1990), meaning that the endemic period would have lasted at least 15 years. This scenario is summarized in figure 1b.

Our aim was to test whether this scenario, which has until now been overlooked, is plausible using a

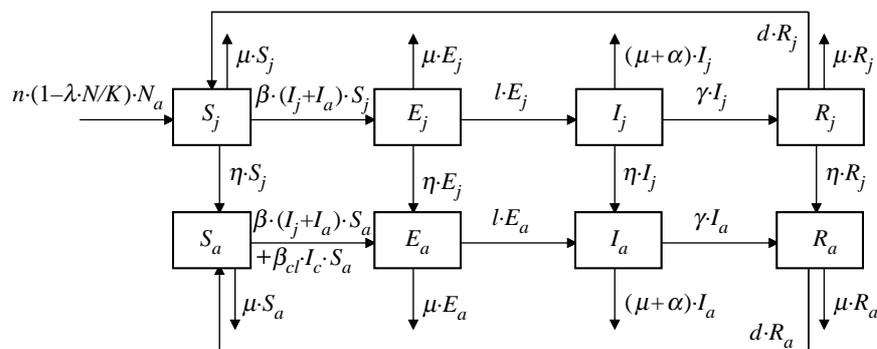


Figure 2. Model with four serological (S , E , I , R) and two age (j , a) classes. $N_a = S_a + E_a + I_a + R_a$ and $N = S + E + I + R$.

modelling approach. In particular, we wanted to answer the following two fundamental questions.

- (i) Could the pathogen circulate over a very long time (several decades), remain absent for more than one decade and provoke an epidemic without any subsequent endemic period in the same host population?
- (ii) Could the presence of the virus in a widely immune host population remain undetected?

Our hypothesis relies on two unpredictable events: (i) the pathogen appearance in the lion population through interspecies transmission and (ii) its disappearance from the lion population through the death or recovery of the last infectious individual. These two events result from stochasticity in pathogen circulation.

We built a stochastic mathematical model based on the biological data related to the Serengeti lion/CDV system and the available information about the 1994 epidemic to test if a low interspecies transmission probability, resulting in variations in population immunity, is sufficient to explain the events observed in the Serengeti lion population before 1993.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. Canine distemper virus and pathology

The CDV, which causes canine distemper disease, belongs to the genus *Morbillivirus* from the family *Paramyxoviridae*. This RNA virus with an external envelope, making it highly vulnerable outside its host, is extremely contagious. It is transmitted mainly through aerosols (Appel & Summers 1995).

Little information is available about the disease in lions, except that the clinical signs are quite similar to those observed in dogs, facilitating its diagnosis (Packer 1996). Infection in dogs is followed by a few days of incubation period (from 3 to 7 days), after which clinical signs appear including listlessness, anorexia, vomiting and/or diarrhoea, purulent discharges from the mucous membranes, pneumonia and encephalitis. The infected animal then starts to excrete the virus. Infection ends after 2–4 weeks with either death or recovery of the host, implying several years of long-lasting protection against the disease (Blixenkron-Moller 1993).

2.2. Mathematical model

Our basic model divided individuals from the host population into different serological and demographical classes. In

accordance with epidemiological knowledge about the lion/CDV system, which is assumed to be similar to the dog/CDV system, we considered four different epidemiological states: susceptible (S), latent infected (E), infectious (I) and recovered with immunity against reinfection (R) (Blixenkron-Moller 1993; Appel & Summers 1995; Leisewitz *et al.* 2001). Since the age of sexual maturity in lions (3–4 years old) is not negligible compared with its life expectancy (approx. 15 years in natural conditions; Packer & Pusey 1993; Packer *et al.* 1998), we considered two age classes: young individuals (j) and breeders (a). The four epidemiological classes combined with the two age classes generated eight subdivisions in the population, as represented in figure 2. The times spent in each of these eight states, in particular, the latency period, the infectious period and also the two age stages, are exponentially distributed.

Even though lions live in prides, we considered the population to be homogeneous for the sake of simplicity. This approximation relied on strong viral contagiousness and frequent contact between prides and nomadic male lions (Grinnell *et al.* 1995). Moreover, such contacts increase with lion density and the virus is transmitted via aerosols (Appel & Summers 1995; Harder & Osterhaus 1997); thus, the more numerous the infectious animals the higher the contamination risk. These considerations led us to assume transmission to be density dependent. Thus, we chose a mass-action transmission $\beta \cdot S \cdot I$ with a constant value β .

Since the course of the disease lasts some weeks, time was measured in weeks. Life expectancy (μ^{-1}) and the age of sexual maturation (η^{-1}) in lions are 780 and 156–208 weeks, respectively. Population size K at disease-free equilibrium is approximately 3000 individuals. Some parameters were not available from the literature and were estimated through deterministic studies. Demographic parameters (birth rate n and adjustment coefficient λ , where K/λ is the carrying capacity and for which the population size reaches K at disease-free equilibrium) were estimated from the lion population demographic recovery after the 1994 epidemic, since in 1997, the population reached a size almost equivalent to that in 1993 before the epidemic (Packer *et al.* 1999). Epidemiological parameters (intraspecies transmission rate β , rate l at which lions quit the latent state, disease-induced mortality rate α and recovery rate γ) were chosen to model the 1994 epidemic pattern. The rate of immunity loss d represented the reduction of seroprevalence from 60% in 1984 to almost 0% in 1991, as observed by Packer *et al.* (1999) in the Serengeti lion population. Since the virus was not detected in the lion population for over a decade (Packer *et al.* 1999), we considered interspecies virus transmission as relatively rare. We assumed that limited variation in the number of infectious dogs (I_c) had little effect on interspecies

Table 1. Parameter values. (Time is measured in weeks and 'ind' refers to 'individuals'.)

name	meaning	value
n	birth rate	0.02 (week ⁻¹)
λ	adjustment coefficient	0.9188
K	maximal population	3000 (ind)
μ	natural mortality rate	0.0013 (week ⁻¹)
α	mortality due to disease rate	0.1058 (week ⁻¹)
η	sexual maturation rate	0.0048 (week ⁻¹)
β	intra species transmission rate	$\in [2.6 \times 10^{-4}, 8 \times 10^{-4}]$ (week ⁻¹ ind ⁻¹)
β_{cl}	inter species transmission rate	$\in [10^{-9}, 10^{-8}]$ (week ⁻¹ ind ⁻¹)
I_c	number of infectious dogs	260 (ind)
l	rate at which lions quit the latent state	0.5 (week ⁻¹)
γ	recovery rate	0.1799 (week ⁻¹)
d	immunity loss rate	0.0011 (week ⁻¹)

Table 2. Transition rates of the continuous-time Markov chain, where $N = S_j + E_j + I_j + R_j + S_a + E_a + I_a + R_a$, $N_a = S_a + E_a + I_a + R_a$ and I_c is the number of infectious dogs from Serengeti District.

event	transition	transition rate
birth	$S_j \rightarrow S_j + 1$	$n(1 - \lambda(N/K))N_a$
death of H_h , where $H \in \{S, E, R\}$, $h \in \{j, a\}$	$H_h \rightarrow H_h - 1$	$\mu \cdot H_h$
death of I_h , where $h \in \{j, a\}$	$I_h \rightarrow I_h - 1$	$(\mu + \alpha)I_h$
maturation of H_j , where $H \in \{S, E, I, R\}$	$H_j \rightarrow H_j - 1$, $H_a \rightarrow H_a + 1$	$\eta \cdot H_j$
infection of young	$S_j \rightarrow S_j - 1$, $E_j \rightarrow E_j + 1$	$\beta(I_j + I_a)S_j$
infection of adult	$S_a \rightarrow S_a - 1$, $E_a \rightarrow E_a + 1$	$[\beta(I_j + I_a) + \beta_{cl}I_c]S_a$
end of latence state of E_h , where $h \in \{j, a\}$	$E_h \rightarrow E_h - 1$, $I_h \rightarrow I_h + 1$	$l \cdot E_h$
recovery of I_h , where $h \in \{j, a\}$	$I_h \rightarrow I_h - 1$, $R_h \rightarrow R_h + 1$	$\gamma \cdot I_h$
end of immunity of R_h , where $h \in \{j, a\}$	$R_h \rightarrow R_h - 1$, $S_h \rightarrow S_h + 1$	$d \cdot R_h$

transmission. Thus, for the sake of simplicity, we assumed that I_c was constant and positive. Therefore, $\beta_{cl} \cdot I_c$ represents the low probability of interspecies transmission, with a mean frequency of successful virus transmission from dog to lion of less than one event per year.

The values of all parameters obtained were biologically realistic. Parameter names, meanings and values are summarized in table 1.

The deterministic system was controlled by nonlinear differential equations (see appendix 1 in the electronic supplementary material). A continuous-time Markov chain generated the stochastic version of the model, for which the events and corresponding rates are reported in table 2.

3. RESULTS

3.1. Endemicity and periods of pathogen absence

We endeavoured to explain the emergence of canine distemper in the Serengeti and thus the differences in CDV impact in relation to variations in lions' immunity level, which arises from a succession of endemic and long virus absence periods in a unique host population. It is known that after an epidemic, which might follow the (re)introduction of a pathogen from its reservoir, either pathogen disappearance or endemic states can be obtained, and that endemic states are themselves subject to stochastic fadeout (Swinton 1998; Andersson & Britton 2000). However, the length of the endemic periods can be highly related to the population characteristics, whereas the length of the pathogen absence periods depends not only on the probability of

the pathogen reintroduction, but also on the immune state of the host population at this time. The first question we explored was then whether the two patterns of virus circulation can be obtained using our biological data, derived from the knowledge of the Serengeti lions after 1994. In particular, we asked if the endemic period could have been long enough to pre-date the beginning of the lion survey in 1966.

We assumed a constant rate of interspecies transmission between the infectious dogs and the lion population, for which all individuals but one infected (I) were initially considered as susceptible (S). Simulations were carried out for different values of intra- and interspecies transmission rates, since these are crucial parameters for pathogen circulation. For each pair of values $\{\beta, \beta_{cl}\}$, we generated 150 replicates of a 50-year-long simulation. Replicates represent different patterns of pathogen circulation (see appendix 2 in the electronic supplementary material).

Unsurprisingly, an increase in transmission rates β or β_{cl} induces an increase in the frequency of long endemic periods and a decrease in the frequency of long pathogen absence periods. However, most replicates included at least 15-year-long endemic or pathogen absence periods. These 15-year periods allow, on the one hand, the endemic to pre-date the lion survey and, on the other hand, a virus absence long enough to lead to a significant decrease in immunity level. We report this result in table 3.

This result shows that we can observe both endemic and long pathogen absence periods in the same host

Table 3. For each couple of parameters, percentage of replicates (out of 150) which generate at least a 15-year-long endemic period (E), pathogen absence period (A) or both (B), and 95% confidence intervals.

	$\beta_{cl}=10^{-9}$	$\beta_{cl}=5\times 10^{-9}$	$\beta_{cl}=10^{-8}$
$\beta=5\times 10^{-4}$	E: 26% [19,33] A: 86% [80,92] B: 14% [8,20]	E: 33% [25,41] A: 54% [46,62] B: 8% [4,12]	E: 54% [46,62] A: 15% [9,21] B: 3% [0,6]
$\beta=8\times 10^{-4}$	E: 76% [69,83] A: 39% [31,47] B: 15% [9,21]	E: 93% [89,97] A: 15% [9,21] B: 9% [4,14]	E: 97% [94,100] A: 5% [2,8] B: 2% [0,4]

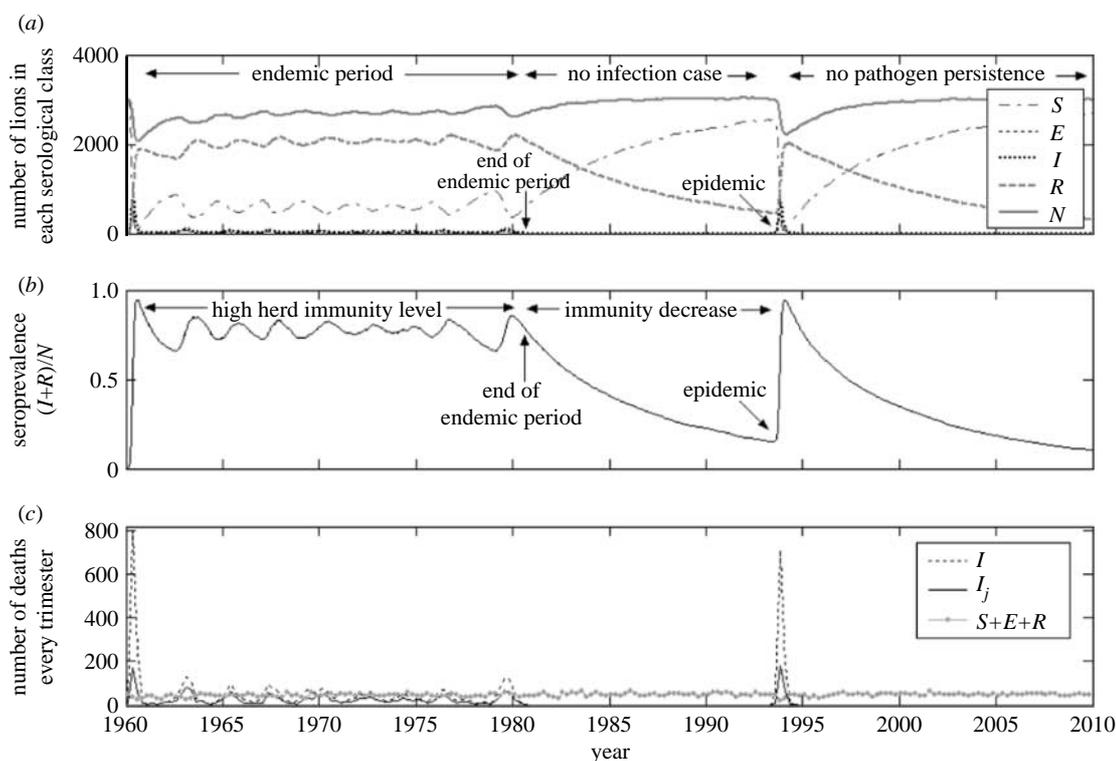


Figure 3. Example of pathogen circulation pattern. (a) Number of individuals S (dash-dot line), E (dotted line), I (dotted bold line), R (dashed line) and total population $N (= S + E + I + R$; solid line) with time. (b) Seroprevalence with time. (c) Number of deaths in infectious state (young and adults I , dotted line; only young I_j , solid line) and in non-infectious state ($S + E + R$, solid grey line) every trimester. For this simulation, $\beta_{cl}=10^{-9}$ and $\beta=5\times 10^{-4}$.

population. Here, we simulated 50-year-long replicates, since we supposed that the initial CDV introduction into the lion population occurred after the 1940s, but it might in fact have occurred much earlier. It is also worth noting that the longer the time frame, the greater the probability of observing sequences of endemic and long pathogen absence and thus variation in population immunity.

Such variation in immunity level can explain how the pathogen presence can either cause huge mortality or no apparent disease cases. To illustrate this, we present in figure 3 a typical replicate, which accurately fits the lion/pathogen biological data, in terms of the size of each serological class (S , E , I and R) and of the global population ($N = S + E + I + R$) (figure 3a), and the proportion $((I + R)/N)$ of seroprevalent animals, which present CDV antibodies (figure 3b), both in relation to time. Replicates also generated a date for an initial epidemic, as a consequence of contact between the practically entirely susceptible host population and an infected lion, introduced at the beginning of the

replicate or infected later through interspecies transmission, resulting in rapid intraspecies disease transmission. This epidemic is dated to 1960 in figure 3.

Following this initial epidemic, we postulate a long endemic period from 1960 to 1981, during which the number of infected individuals ($E + I$) was rather low, the number of individuals in the global population (N) was relatively large and the proportion of immunized individuals (R) was high (approx. 0.75). Subsequently, the pathogen disappeared and remained absent from the lion population between 1981 and 1994. We also observe an increase in the global number of individuals in the population and the expected decrease in the seroprevalence from high (80% in 1980) to low (less than 15% in 1994) values, consistent with the data observed in the biological system between 1981 and 1994 (Packer *et al.* 1999).

In accordance with the biological data from 1994, we observe a fatal epidemic in 1994, with almost 1000 deaths and a very high proportion of seropositive individuals (more than 85%) at the end of the epidemic,

which, as expected, is consistent with biological observations made about the real 1994 epidemic (Roelke-Parker *et al.* 1996). The pathogen did not persist after the epidemic, and the population recovered very quickly, as reported by Packer *et al.* (1999).

3.2. Could endemicity remain undetected?

The second pertinent question was to determine if undetectable endemicity is plausible. In order to estimate what proportion of the Serengeti lion deaths could be attributed to CDV, we also report in figure 3c the number of lions dead in an infectious state I , the number of young dead in an infectious state I_j and the number of lions dead in non-infectious states S , E or R every trimester, for the same replicate as described above.

Since the lion population survey began in 1966, we are interested in what happened after this date in our simulation. We show in figure 3c that the 1994 epidemic implied a very large number of dead animals in the infectious state I (several hundreds in the same trimester). During the endemic period (1966–1981), the number of actual animals that were infectious when they died was in fact low (between 2 and 130 dead animals in an infectious state every trimester, average 50). Moreover, we noted that a large proportion of these dead lions were young animals, and that deaths in an infectious state represented approximately 50% of total deaths during the endemic period.

4. DISCUSSION

Our scenario for the emergence of canine distemper in lions in the Serengeti, i.e. host population protection due to pathogen circulation until 1981, then latency over a long period without any infection, resulting in the 1994 lethal outbreak, is of course not necessarily the actual course of events that took place. Since the hypothesis of increased virulence due to genetic changes in the infectious agent is difficult to test, we can hardly conclude to neither its relevance nor its irrelevance. Moreover, the coinfection hypothesis is currently being reassessed with a newly considered copathogen (C. Packer 2007, personal communication). Further information should permit discrimination of the most pertinent hypothesis. In particular, the forthcoming serological survey of the Serengeti lion population should be very informative in terms of verifying our scenario. Non-pathogenic exposure of lions to CDV has been observed in 1996 (C. Packer 2007, personal communication) and 2000 (Cleaveland *et al.* 2007). However, knowledge on the population immunity levels at these times, the propagation of these infections and even the dates of exposure do not seem precise enough to confirm or reject our hypothesis.

Actually, we have shown that our hypothesis is realistic and that the mechanism of variation in population immunity level due to endemic and pathogen absence periods is highly plausible. As a consequence of population immunity, the presence of the pathogen could either give rise to only a few cases of disease or huge fatal outbreaks, without requiring any

other change in environmental conditions or virus characteristics. This preliminary result could only be obtained through stochastic modelling, since unpredictable biological events, such as appearance and disappearance of a pathogen in its host population, are due to stochastic fluctuations, which cannot be incorporated into deterministic models.

We also verified that the number of deaths due to the disease was clearly lower during an endemic state than during an epidemic outbreak like the one observed in lions in 1994, and most of these deaths concerned young animals. We investigated whether deaths due to canine distemper during the endemic period could remain undetected over decades as we hypothesized. It is possible that very few carcasses of diseased animals were found outside epidemic outbreaks. Roelke-Parker *et al.* (1996) reported that 11 carcasses found between January and March 1994 indicated ‘a dramatic increase in mortality from previous years and that a serious epidemic was emerging’. Moreover, during the whole epidemic, only 39 deaths were actually documented. We suggest that during endemics or periods of pathogen absence, in which the global number of deaths is significantly lower than during epidemics, very few carcasses are observed. This may partly be explained by very quick decomposition or scavenging of lion carcasses (Packer 1996), which is probably quicker for young animals. As a consequence, without a detailed survey, detection of the pathogen presence in the host population outside epidemic outbreaks may be difficult. If the increase in mortality was apparent during the 1994 epidemic, the additional mortality due to the disease during the postulated endemic period (1966–1981) may not be detectable compared to the regular mortality observed during periods without any infection (1981–1994).

Nonetheless, it seems relevant to wonder whether a huge mortality induced by a first introduction of CDV into the lion population before 1966 could have remained undetected. The fact that the number of lion carcasses observed during the 1994 lethal epidemic was pretty low in spite of a close survey leads us to assume that this hypothesis is not unlikely.

It is worth noting that we do not consider in our model potential cub protection by maternal antibodies, thereby limiting the risk of severe disease if contact with the virus occurs at an early age. Information about this phenomenon, which is not rare in epidemiology (Zinkernagel 2001; Fouchet *et al.* 2006), is not available for all carnivore/CDV systems, but passive immunity to CDV in the case of lions seems biologically plausible. This additional mechanism would strengthen population immunity, thereby further reducing the number of disease cases during the endemic period and, as a consequence, lowering the likelihood of detecting the pathogen circulating in the lion population.

Furthermore, in relation to the observation of lion carcasses, the facts that (i) infection is sometimes inapparent (Roelke-Parker *et al.* 1996), (ii) death of a lion in an infectious state is not always disease related, and (iii) CDV was not considered to infect lions (Harder *et al.* 1995) could have made canine distemper

diagnosis difficult. Thus, the paucity of lion carcasses attributed to canine distemper disease in the period prior to 1981 does not necessarily mean that CDV was not present in the population.

5. CONCLUSION

This study has focused on one plausible explanation for the apparent emergence of canine distemper that decimated a large part of Serengeti lion population in 1994. Other hypotheses have been invoked, but until now none are as consistent with all of our knowledge about the biological system.

Although we cannot confirm that our scenario (variations in population immunity level due to stochastic fluctuations in pathogen circulation) entirely explains events in the Serengeti lion population, we suggest here a new and more intuitive, but until now overlooked, interpretation of the serological data and demonstrate its coherence with epidemiological data.

Furthermore, this scenario suggests a general mechanism of infectious disease emergence (or more precisely, re-emergence), which could be valuable for several other host–pathogen systems. It could, for instance, explain why rabbit haemorrhagic disease virus has apparently variable impacts in different rabbit populations (Lavazza & Capucci 1990; Le Gall-Reculé 2002). Since population immunity in this system is due to passive immunity of young animals, mortality due to a disease is reduced rapidly over time (Lavazza & Capucci 1990; Le Gall-Reculé 2002). In populations where virus disappearance occurs, the level of immunity also declines and reintroduction of the virus will lead to lethal outbreaks.

We thank the ANR ‘Santé-Environnement et Santé-Travail’, programme ‘Pathocénose et émergence des maladies transmissibles: un concept unificateur mis à l’épreuve sur des pathologies exemplaires’ for financial support, J. O’Brien and two anonymous reviewers for their helpful comments, Dr Craig Packer for detailed information about canine distemper in Serengeti lions, and Etienne Rajon, Manuela Royer, Jean-Michel Gaillard, Robin Buckland, Robert Eymard and Sophie Mercier for their discussions on different aspects of this paper.

REFERENCES

- Andersson, H. & Britton, T. 2000 Stochastic epidemics in dynamic populations: quasi-stationarity and extinction. *J. Math. Biol.* **41**, 559–580. (doi:10.1007/s002850000060)
- Anderson, R. M. & May, R. M. 1985 Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Nature* **318**, 323–329. (doi:10.1038/318323a0)
- Appel, M. J. G. & Summers, B. A. 1995 Pathogenicity of morbilliviruses for terrestrial carnivores. *Vet. Microbiol.* **44**, 187–191. (doi:10.1016/0378-1135(95)00011-X)
- Appel, M. J. G. *et al.* 1994 Canine distemper epizootic in lions, tigers, and leopards in North America. *J. Vet. Diag. Invest.* **6**, 277–288.
- Blixenkroner-Møller, M. 1993 Biological properties of phocine distemper virus and canine distemper virus. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Suppl.* **34**, 5–51.
- Carpenter, M. A., Appel, M. J. G., Roelke-Parker, M. E., Munson, L., Hofer, H., East, M. & O’Brien, S. J. 1998 Genetic characterization of canine distemper virus in Serengeti carnivores. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **65**, 259–266. (doi:10.1016/S0165-2427(98)00159-7)
- Cleaveland, S., Appel, M. J. G., Chalmers, W. S. K., Chillingworth, C., Kaare, M. & Dye, C. 2000 Serological and demographic evidence for domestic dogs as a source of canine distemper virus infection for Serengeti wildlife. *Vet. Microbiol.* **72**, 217–227. (doi:10.1016/S0378-1135(99)00207-2)
- Cleaveland, S., Packer, C., Hampson, K., Kaare, M., Kock, R., Mlengeya, T. & Dobson, A. 2007 The multiple roles of infectious diseases in the Serengeti ecosystem. In *Serengeti III* (eds A. R. E. Sinclair & C. Packer). Chicago, IL: Chicago University Press.
- Fenner, F. 1953 Changes in the mortality rate due to myxomatosis in the Australian wild rabbit. *Nature* **171**, 172–228. (doi:10.1038/171562a0)
- Fenner, F. & Fantini, B. 1999 *Biological control of vertebrate pests. The history of myxomatosis, an experiment in evolution*. Oxon, UK: CABI Publishing.
- Fouchet, D., Marchandeau, S., Langlais, M. & Pontier, D. 2006 Waning of maternal immunity and the impact of diseases: the example of myxomatosis in natural rabbit populations. *J. Theor. Biol.* **242**, 81–89. (doi:10.1016/j.jtbi.2006.02.003)
- Grinnell, J., Packer, C. & Pusey, A. E. 1995 Cooperation in male lions: kinship, reciprocity or mutualism? *Anim. Behav.* **49**, 95–105. (doi:10.1016/0003-3472(95)80157-X)
- Harder, T. C. & Osterhaus, A. D. M. E. 1997 Canine distemper virus—a morbillivirus in search of new hosts? *Trends Microbiol.* **5**, 120–125. (doi:10.1016/S0966-842X(97)01010-X)
- Harder, T. C., Kenter, M., Appel, M. J. G., Roelke-Parker, M. E., Barrett, T. & Osterhaus, A. D. M. E. 1995 Phylogenetic evidence of canine distemper virus in Serengeti’s lions. *Vaccine* **13**, 521–523. (doi:10.1016/0264-410X(95)00024-U)
- Lavazza, A. & Capucci, L. 1990 Viral haemorrhagic disease of rabbits and European brown hare syndrome: an update. Technical report, 14ème Conférence de la Commission Régionale de l’OIE pour l’Europe, Sofia, Bulgaria, 2–5 October 1990.
- Le Gall-Reculé, G. 2002 Les Hépatites virales des lagomorphes: la maladie hémorragique virale du lapin (VHD ou RHD)—Le syndrome du lièvre brun européen (EBHS). Technical report, Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).
- Leisewitz, A. L., Carter, A., van Vuuren, M. & van Blerk, L. 2001 Canine distemper infections, with special reference to South Africa, with a review of the literature. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* **72**, 127–136.
- Myers, D. L., Zurbriggen, A., Lutz, H. & Pospischil, A. 1997 Distemper: not a new disease in lions and tigers. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* **4**, 180–184.
- Osterhaus, A. 2001 Catastrophes after crossing species barriers. *Phil. Trans. R. Soc. B* **356**, 791–793. (doi:10.1098/rstb.2001.0856)
- Packer, C. 1990 Serengeti lion survey. Technical report, TAPANA, SWRI, MWEKA and the Wildlife Division, 15 November 1990.
- Packer, C. 1996 Coping with a lion killer. *Nat. Hist.* **6**, 14–17.
- Packer, C. & Pusey, A. E. 1993 Dispersal, kinship, and inbreeding in African lions. In *The natural history of inbreeding and outbreeding* (ed. N. W. Thornhill), pp. 375–391. Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Packer, C., Tatar, M. & Collins, A. 1998 Reproductive cessation in female mammals. *Nature* **392**, 807–811. (doi:10.1038/33910)

- Packer, C., Altizer, S., Appel, M., Brown, E., Martenson, J., O'Brien, S. J., Roelke-Parker, M., Hofmann-Lehmann, R. & Lutz, H. 1999 Viruses of the Serengeti: patterns of infection and mortality in African lions. *J. Anim. Ecol.* **68**, 1161–1178. (doi:10.1046/j.1365-2656.1999.00360.x)
- Roelke-Parker, M. E. *et al.* 1996 A canine distemper virus epidemic in Serengeti lions (*Panthera leo*). *Nature* **379**, 441–445. (doi:10.1038/379441a0)
- Scicluna, M. T., Lavazza, A. & Capucci, L. 1994 European brown hare syndrome in northern Italy: results of a virological and serological survey. *Rev. Off. Int. Epizoot.* **13**, 893–904.
- Swinton, J. 1998 Extinction times and phase transitions for spatially structured closed epidemics. *Bull. Math. Biol.* **60**, 215–230. (doi:10.1006/bulm.1997.0014)
- Swinton, J., Harwood, J., Grenfell, B. T. & Gilligan, C. A. 1998 Persistence thresholds for phocine distemper virus infection in harbour seal (*Phoca vitulina*) metapopulations. *J. Anim. Ecol.* **67**, 54–68. (doi:10.1046/j.1365-2656.1998.00176.x)
- Zinkernagel, R. M. 2001 Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *New Engl. J. Med.* **345**, 1331–1335. (doi:10.1056/NEJMra012493)

Emergence of infectious diseases : when hidden pathogens break out

D. Pontier, M. Guiserix, D. Fouchet, F. Sauvage, J.P. Gonzalez (2009)



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

C. R. Biologies 332 (2009) 539–547



Epidemiology / Épidémiologie

Emergence of infectious diseases: when hidden pathogens break out

Dominique Pontier^{a,*}, Micheline Guiserix^a, David Fouchet^a, Frank Sauvage^a,
Jean-Paul Gonzalez^b

^a UMR-CNRS 5558, Université de Lyon, Université Lyon 1, 43, boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex, France

^b IRD Unit 178, Fundamentals and Domains of Disease Emergence, Centre of Excellence for Vector and Vector-borne Diseases, Faculty of Science, Bldg. 1-2, Mahidol University, 999 Phuthamonthon 4, Nakhonpathom 73170, Thailand

Received 4 November 2008; accepted after revision 31 January 2009

Available online 19 March 2009

Presented by Jean Rosa

Abstract

Our understanding of disease emergence is largely limited by the assumption that disease emergence is the result of increased exposure to pathogenic agents. Pathogen exposure is thought to arise through an increase in the number of interactions between humans and their natural environment, changes in demography and mobility, or through genetic variation in the infectious agents which may alter virulence or ability to infect new host species. The study of new diseases (which are often revealed by unusually severe symptoms or atypical epidemiological patterns) applies the most effort to the research of new pathogens. Here, using examples, we discuss alternative but non-exclusive mechanisms that may either reveal the presence of long-term circulating pathogens or explain changes in their nosologic properties in relation to their pattern of circulation and infection conditions. A better understanding of the ecology of pathogenic organisms and their host populations should help to define more efficient health management strategies. **To cite this article:** *D. Pontier et al., C. R. Biologies 332 (2009).*

© 2009 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Emergence des maladies infectieuses : quand des pathogènes cachés se révèlent. Notre compréhension de l'émergence des maladies se limite généralement à l'hypothèse d'une augmentation d'exposition aux agents pathogènes. Celle-ci est supposée résulter d'interactions plus intenses entre les hôtes et leur environnement naturel, de changements dans leurs démographie et mobilité, ou de variations génétiques des agents infectieux, pouvant moduler leur virulence ou leur permettre d'infecter de nouvelles espèces. Les études de nouvelles maladies (souvent révélées par des symptômes inhabituels ou des patrons épidémiologiques atypiques) concentrent souvent les efforts sur la recherche de nouveaux pathogènes. Ici, en nous appuyant sur des exemples, nous discutons de mécanismes alternatifs mais non exclusifs, qui peuvent soit révéler la présence de pathogènes circulant depuis longtemps, soit expliquer des changements dans leur expression en relation avec les patrons de circulation et les conditions d'infection. Une meilleure compréhension de l'écologie des agents infectieux et de leurs populations d'hôtes devrait aider à définir des stratégies de lutte plus efficaces. **Pour citer cet article :** *D. Pontier et al., C. R. Biologies 332 (2009).*

© 2009 Académie des sciences. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Infectious diseases; Emergence; Environmental contamination; Pathogen circulation; Disease expression; Pathocenosis

* Corresponding author.

E-mail address: dpontier@biomserv.univ-lyon1.fr (D. Pontier).

Mots-clés : Maladies infectieuses ; Émergence ; Contamination environnementale ; Circulation des agents infectieux ; Expression de la maladie ; Pathocénose

1. Introduction

Each major change in the human way of life has been accompanied by the emergence of new diseases or the resurgence of others [1], but in recent years the rate of epidemiological changes has escalated. In the past few decades [2], diseases have emerged (*e.g.*, HIV, SARS, H5N1), re-emerged (*e.g.*, tuberculosis, plague) or regressed (poliomyelitis), sometimes with local (*e.g.*, yellow fever, leprosis) or even global (*e.g.*, smallpox) extinction, whereas others have conquered new areas (*e.g.*, dengue hemorrhagic fever from South East Asia toward South America, Rift Valley Fever from Africa to the Arabian peninsula).

Intensified exploitation of natural systems (*e.g.*, agricultural practises, urbanisation, water management) has significantly changed the abundance, demography and spatial distribution of host, vector and parasite species, leading to the establishment of new host/parasite systems and hence, the emergence of new diseases. For example, during the Neolithic period, the commencement of agricultural practises led to the emergence, increased incidence or greater impact of infectious diseases, due to increased settlement size and greater potential for diseases to cross species barriers coincident with the domestication of animals [1]. Dense human populations sustained infections such as rubella or cholera, and pigs, fowl or cattle provided a steady supply of vectors and greater exposure to zoonotic diseases by facilitating transmission between wilderness and domestic environments (*e.g.*, yellow fever, plague). These mechanisms, whereby new host-pathogen associations are formed by novel interactions, have received the greatest attention in terms of explaining the emergence of infectious diseases. In contrast, little attention has yet been paid to cases of disease emergence where all the biological components (host, potential vector or reservoir, and infectious agent) have been already present and interacting in the system. This article aims to investigate this latter scenario.

For infection to occur, two conditions must be satisfied: (i) the parasite and the host must meet frequently; and (ii) these encounters should result in parasite reproduction inside the host. For the infection to be apparent, *i.e.* for disease to occur, a third condition is required: (iii) parasite multiplication inside the host must cause symptomatic expression. In this paper we are particularly interested in emphasising the role played

by microparasite circulation on these three conditions, thereby highlighting how mechanisms that disturb this circulation can be responsible for disease emergence (Fig. 1). The first part of the paper focuses on the first two conditions (encounter and successful transmission) which strongly relate to zoonotic pathogens; hence, we consider mechanisms in reservoir that can change the occurrence of human infection. The second part of this paper proposes mechanisms that affect pathogen expression. Symptomatic infection (the third condition) is indeed rarely addressed. When evoked, changes in infection expression are generally considered to result from a new parasite strain [3]. Here we explore alternative explanations which have, until now, been largely overlooked. Examples have been chosen from both human and animal hosts. The described mechanisms thus permit a global reappraisal of risk estimators and management measures.

2. Human risk in relation to the level of environmental contamination

Nearly 75% of human infectious diseases classed as emerging are transmitted from an animal reservoir [4]. However, different host species imply different micro-environments (*e.g.* target cells, receptors or immune responses) to which the pathogens cannot be perfectly and equally adapted [5]. For this reason, the presence of a pathogen in the reservoir is not always sufficient for human infections to occur. Crossing the species barrier efficiently can require repeated exposure to infected disease reservoirs or vectors, and high parasite concentration during the infection [6].

2.1. Pathogen release pattern as an increased risk for human contamination

Since high parasite concentration may be required to permit inter-species transmission, the quantity of infectious agents released in the environment at any given time – which is closely related to the pathogen excretion pattern – can be determinant for the occurrence of human disease. For instance, Puumala hantavirus, which causes Nephropathia epidemica, is transmitted to humans through inhalation of aerosolized dejections of infected bank voles *Myodes glareolus*. As in other host-virus systems, infected individuals excrete much more virus during the first month of infection than during the

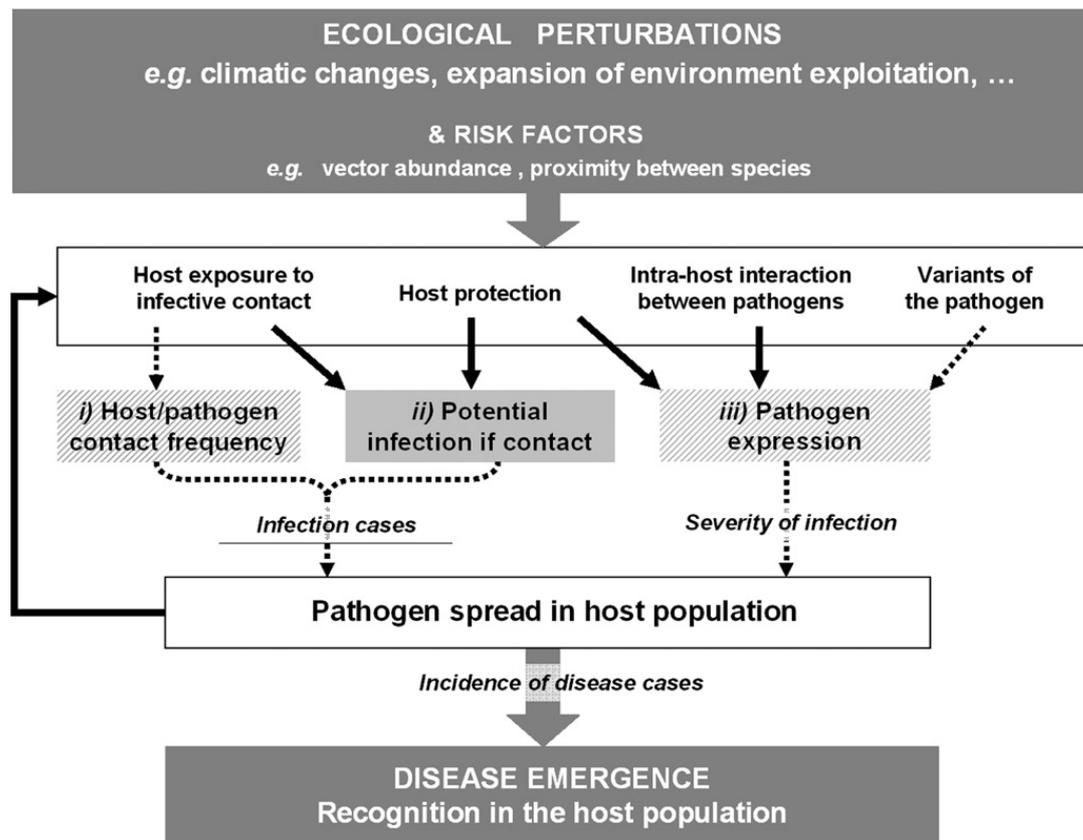


Fig. 1. Different scenarios leading to the emergence of an infectious disease. Ecological perturbations induce changes in risk factors that in turn, through various mechanisms, result in new cases of infection or increased disease severity. The dotted arrows and hatched boxes indicate the usual explanations for occurrence of a new disease within a given host population, e.g. the presence of a virulent variant of the pathogen. The thick arrows and plain boxes highlight less-studied mechanisms which can reveal the presence of an infectious agent in a host population, e.g. interaction with another pathogen. The three conditions necessary for a disease to occur are labelled (i), (ii) and (iii) respectively (see main text). We report that increased exposure to the pathogen, due to, for example, proximity between species, has often been considered in terms of the number of host-pathogen contact events but rarely in terms of the nature of these contacts. However the latter is a crucial factor in the success of pathogen establishment – and hence, disease emergence – since it reveals how the presence of the pathogen can or cannot lead to the infection.

following chronic phase, so the synchronicity of numerous bank vole infections episodically favours high levels of viral shedding that exceed the threshold for human infection [7]. This example suggests that prevalence of the infectious agent in the reservoir is not an adequate indicator of human disease risk, and the number of newly infected (*i.e.* highly infectious) animals probably provides a better estimate of the risk of human epidemics caused by aerosol-transmitted zoonotic diseases.

A similar mechanism of increased exposure to the pathogen could be involved in the occurrence of bubonic plague in humans. Using mathematical modelling, Keeling and Gilligan [8] showed that the probability of plague emergence is inversely correlated with seroprevalence against *Yersinia pestis* (the bacteria responsible for bubonic plague) in the rat (*Rattus sp.*) reservoir. When faced with infection, a rat population with low seroprevalence will reveal its vulnerability to the disease. Introduction of the bacteria then leads to a

large-scale epidemic in rats, resulting in the infection of a large number of rat fleas (the main plague vector) but also in a significant reduction in the rat population. This forces infectious fleas to search for new hosts such as humans, thus transmitting to them the bacteria. Ultimately, this means that a large proportion of seronegative rats may predict a potential human epidemic, since it could precede a huge release of infectious fleas. Moreover, culling rats as a control measure after the detection of human plague cases could be counter-productive, since it would further reduce the rodent host population, promoting human infection by the infectious fleas as they search for an alternative host [8].

2.2. Reservoir dynamics resulting in human infections

Naturally the spread of a pathogen depends on the abundance of its host. Defining the conditions for human contamination also requires a better understand-

ing of the ecological factors associated with the demographic characteristics of reservoirs. For example, Lyme disease (caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi*) has re-emerged in humans in the north-eastern United States with the fragmentation of forest habitat. This is because forest fragmentation resulted in the loss of many vertebrate species, including predators and competitors of the white-footed mice (*Peromyscus leucopus*), the most competent disease reservoir. In areas of greatest predator and competitor disappearance, white-footed mice can reach very high densities, favouring the transmission of the bacteria to humans [9].

A change in the demography of the bank vole has also been implicated in the emergence of Nephropathia Epidemica and might explain the more restricted spatial pattern of the emergence of the disease in humans compared to the distribution of the pathogen in its reservoir [10]. In northern regions where bank vole populations show large multi-annual fluctuations, the large number of young which is produced simultaneously during years of peak density, and which is also practically concurrently infected, releases a huge quantity of virus into the environment, facilitating human infection. Conversely, more stable vole populations are unlikely to generate such a large increase in virus shedding, thus limiting transmission to humans. As a result, the virus remains undetected because it circulates at low levels within the reservoir population. A similar mechanism could be invoked to explain the restricted geography of human cases of Hantavirus Pulmonary Syndrome during the 1993 and subsequent outbreaks in the United States despite the ubiquity of the Sin Nombre virus in the reservoir species (deer mice: *Peromyscus maniculatus*) over an extremely wide region [11].

The sampling of areas concentrated around human disease cases in order to detect the pathogen (as is generally practised) may thus generate a biased pattern of virus distribution. Moreover, rapid change in the demography of the reservoir host, due to, for example, an increasing food supply, could lead to a rapid increase in reservoir density which can result in a peak of released virus in the environment and, in turn, to human epidemics even in former “disease-free” areas.

3. Changes in disease expression and pathogen circulation

One of the most common concepts in epidemiology is that the impact of an infection in terms of morbidity and/or mortality is greater when hosts are exposed more frequently to the pathogenic agent, thus increasing the risk of infection – in fact, most management strate-

gies are based on this principle. Classic examples are protection against vectors (*e.g.*, the use of bednets to protect against potentially infected vectors of malaria [12]) or vector control (*e.g.*, [13]). Mass vaccination programs also arise from this principle: as well as individual benefit, mass vaccination provides benefits even for non-vaccinated individuals that are less exposed to the pathogenic agent (*e.g.*, [14]). However, controlling pathogenic agents is complicated (see [15,16] in relation to malaria). As illustrated by following examples, several circumstances can enable a pathogen to pass from a subclinical or cryptic state to the emergence of a clinical expression.

3.1. The limits of avoidance strategy

Due to their short life cycles and high replication rates [17,18], pathogens are able to adapt very quickly to new environments. Preventing their circulation creates an intense selection pressure that may favour the most transmissible strains, which could also be the most pathogenic ones according to the classical virulence/infectivity trade-off assumption [19,20]. In a theoretical framework, Gandon et al. [18] have shown that mass vaccination could increase optimal virulence as a by-product of transmissibility and, ultimately, severity of cases in non-vaccinated individuals (see [21]).

However, evolutionary arguments are not the only ones that question the efficiency of management strategies. The idea that the impact of an infection is greater when hosts are more frequently exposed to pathogenic agents arises from confusion between infection and disease. This assumption is not supported in many cases because infection is not an all-or-nothing process: its severity can vary widely according to host species, infected individual characteristics or infection circumstances. The expression of an infection may not only depend on host intrinsic factors such as age (*e.g.* dengue severity increases with age, [22]), immune status (especially for pathogens that induce immunity after recovery), stress [23] or some genetic factors [24], but also on environmental factors such as temperature ([25,26] in myxomatosis) and/or humidity [27].

Within the host, periods of mild infection and periods of acute disease may then alternate. Intense exposure during periods of low risk of severe disease can thus be beneficial to the hosts by reducing their risk of becoming susceptible to the severe infection. Which form of infection is most often expressed then depends on how the pathogen circulates. The mechanism can be effectively illustrated using some examples.

Table 1

Examples of host-pathogen interactions for which the infection can be more deleterious when not contracted in early-life.

Disease	Agent	Host	Biological mechanism
Bronchiolitis	Respiratory Syncytial Viruses (HRSV and BRSV)	Mice <i>Mus musculus</i> [28], cotton-rat <i>Syngnathus hispidus</i> [29–31], calves [32]	Loss of protective maternal antibodies.
Measles	Measles Virus	Humans	Loss of protective maternal antibodies [33].
Rubella	Rubella Virus	Humans	Risks for the foetus if contracted by non-immune pregnant women.
Toxoplasmosis	<i>Toxoplasma gondii</i>	Humans; cats; sheep, goat, rodents, pig, cattle, birds	Risks for the foetus if contracted by non-immune pregnant women.
Mumps	Mumps Virus	Humans	Increased risk of testicular inflammation after sexual maturity.
RHD	Rabbit Haemorrhagic Disease Virus	Rabbits <i>Oryctolagus cuniculus</i> [34]	Progressive acquisition of the binding receptors for the virus.
EBHS	European Brown Hare Syndrom Virus	Hares <i>Lepus europaeus</i> [35]	
Malaria	<i>Plasmodium falciparum</i>	Humans	Unknown [36,37].
SRAS	SRAS-CoV	Humans	Unknown [38,39].

3.2. Juvenile protection and the benefit of sustained pathogen circulation

Some pathogens may cause only mild infections when contracted early in life (Table 1) while permitting the young to initiate a protective immune response [40], which later prevents severe disease. Intense circulation of the pathogen within the host population may therefore be beneficial [41] as most young are infected early in life when they are not yet vulnerable to severe disease and, once they have been infected they are then protected if they encounter the pathogen again. A reduction in pathogen circulation, through, for example, fragmentation of the host population [42] or following imperfect vaccination schemes [43], prevents early attenuate infections, potentially leading to the (re-)emergence of the severe form of the disease. This mechanism could explain the emergence of poliomyelitis in the 1950s due to the improvement in hygiene standards [40].

3.3. Waning natural or vaccine-induced immunity

If we consider infections that induce immunity after host recovery then waning immunity has long been neglected; this is because most cases of re-infection in partly immune individuals are mild or even asymptomatic, making them barely detectable. Waning immunity can therefore be confounded with lifelong immunity [41]. Such confusion is compounded by regular immune boosts, which can maintain individual immunity at a high level. However, in the absence of contact with the infectious agent, host protection could decrease as

far as total loss of immunity, leading to severe disease in the case of late re-infection. For example, African emigrants that maintained their acquired immunity as long as they stay in a malaria endemic region may contract severe malaria when they return to these countries after several years of absence [44]. As previously described, a decrease in pathogen circulation could be detrimental since it prevents recovered hosts from boosting their acquired immunity, and later re-infections would contribute to the emergence of acute disease.

Waning immunity also concerns vaccine-induced immunity [45,46], and might be involved in the resurgence of diseases in the adult population following mass vaccination of children, as presumed for pertussis [47].

3.4. Immunity at population level and outbreak risks

Disruption of pathogen circulation can reveal an infectious agent even without assuming the previous mechanism of loss of individual protection. This concerns infections inducing long-lasting immunity in the host after recovery: as long as the pathogen circulates, the population retains a high level of overall immunity, with numerous recovered hosts and few susceptible ones. Disease cases at the same time are rare and, particularly for wildlife diseases (for which detection is not as easy as in humans or domestic animals), infections could remain undetected. When this circulation is inhibited, the level of population immunity decreases as a result of host demographic renewal: recovered individuals die and are replaced by susceptible ones. Reintroduction of the pathogen into the resulting naïve population

causes an epidemic which has a huge impact on the host and reveals the pathogen existence. The emergence of canine distemper in Serengeti lions (*Panthera leo*) in 1994 is one example of this mechanism [48].

Similarly, de Jong et al. [49] suggest that the long absence of a given HA influenza subtype in the human population, which results in the loss of “priming” immunity at the population level, could aid the rapid and extensive propagation of a virulent virus from this subtype if introduced.

In conclusion, immunity at both individual and population levels has profound effects on severity of diseases and underlies the counter-intuitive concept that severity or impact of disease might decrease with increasing transmission.

3.5. Severity of disease in the context of multiple pathogen circulation

Conventionally, diseases are studied separately: each study investigates a different infection, the pathogen being isolated from the heterogeneous context in which it exists in nature, thereby avoiding any possible interactions between pathogens. Such interactions are illustrated by the progression of AIDS, which could be delayed when people are co-infected with GB virus C [50], whereas co-infection with hepatitis B or C viruses increases the mortality of infected patients [51]. Changes in the circulation of these interacting viruses also influence the intensity of symptoms induced by HIV within a given host population. More generally, this example illustrates that either the appearance of an aggravating co-pathogen or the disappearance of an attenuating co-pathogen could reveal the presence of a previously benign infectious agent through the emergence of the disease. In the same way, modification of the pattern of pathogen circulation, following either a mass vaccination plan against a particular infectious agent or a change in the ecology of its reservoir, can reveal the presence of other pathogens.

Dengue fever can be used to illustrate the co-circulation of different serotypes of the same pathogen, and the possible consequences for the incidence and distribution of severe diseases: whatever the dengue fever serotype, the infected host generally develops benign flu-type symptoms, but in some cases the infection can lead to serious clinical symptoms such as Dengue Hemorrhagic Fever. Following the principal hypothesis (Antibody-Dependant Enhancement, [52]), the hemorrhagic form of the disease may be induced by further infections with different serotypes. The geographical

distribution of the different serotypes may also give rise to the appearance of the severe form of the disease.

3.6. Pathogen interaction through changes in host demography

Pathogen interaction is not confined to within-host level. In wildlife species, numerous pathogens cause changes in the demography of their host populations, e.g., through disease-induced mortality [53]. For example, the most virulent strain of RHDV (Rabbit Hemorrhagic Disease Virus) may kill up to 90% of infected rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) [54]. Epidemics of Rabbit Hemorrhagic Disease largely decrease the size and density of rabbit populations. This decrease reduces transmission of the myxoma virus, often causing a delay in the annual epidemic of myxomatosis [55]. Such a delay may have important consequences. According to Fouchet et al. [41], the impact of myxomatosis depends on the time of the year at which the epidemic occurs, depending on whether most of the young are still protected by maternal antibodies. RHDV could then increase the impact of the myxoma virus.

4. Discussion

Disease emergence can be defined as an increase in incidence, geographical spread, or the appearance of novel syndromes associated with newly or previously described pathogens (e.g., [3,56]). Until now, these novel syndromes were considered to result from the recent jumping of species barrier or via genetic variation in a pre-existing pathogen – the latter hypothesis is often suggested but not always tested. Here, we pinpoint that under certain environmental conditions an infectious agent can remain undetected over very long periods, but can be revealed in humans or animals following a change in pathogen circulation. This change may be the result of many different mechanisms including demographic change in the reservoir, host or vector; the application of mass vaccination schemes against a focal or associated pathogen; fluctuations in the frequency of contact between the host and infectious agent; or, co-circulating infectious agents.

Using examples, we have highlighted several mechanisms which may play a role in human disease risk (e.g. population dynamics of the reservoir) but also in the expression of the infection within animal or human hosts (e.g. co-circulation, juvenile protection, waning immunity; Fig. 2). These considerations should encourage a re-evaluation of the measures currently used in the control and early detection of infectious diseases. In

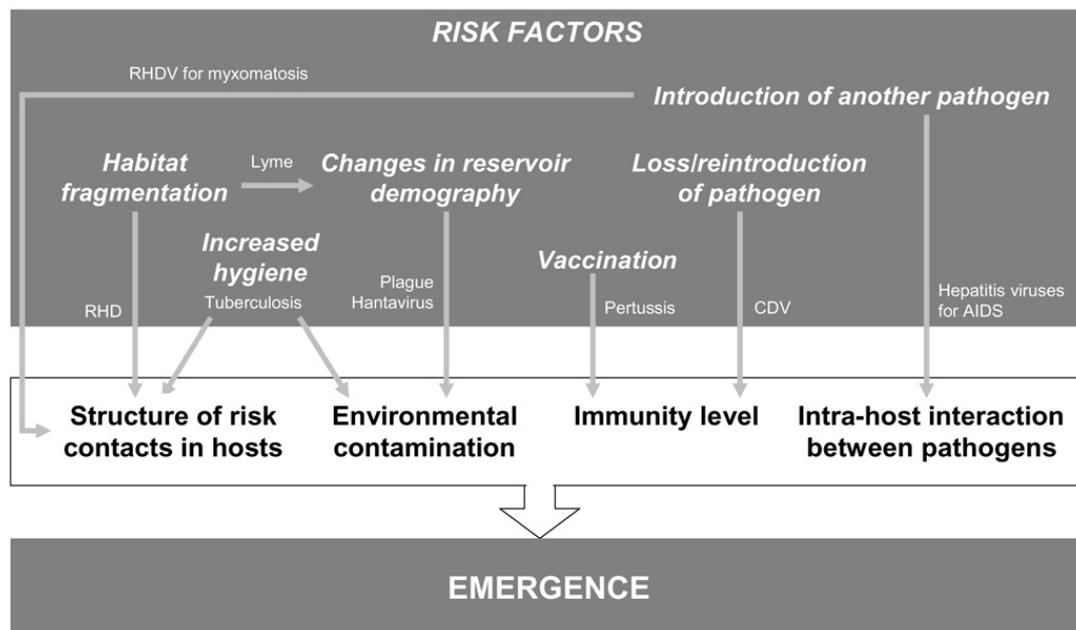


Fig. 2. Examples of risk factors that can lead to the emergence of disease caused by an already-existing pathogen, by either increasing cases of infection or increasing their severity. The diseases or pathogens used to illustrate these mechanisms are described (see main text).

particular, science applied to medicine (both human and veterinary) should consider an integrative approach in which the concept of a continuum of pathologies associated with any given pathogen and specific environment is universally applied. Disease management strategies should also integrate these findings.

More generally, a pathogen cannot be successfully managed without an understanding of how it is integrated into the ecosystem [57]. The best illustration for this is the case of Lyme disease, for which a change in the community composition of vertebrate hosts has led to emergence of the disease in humans. The management response to disease often aims to limit the propagation of the pathogenic agent in accordance with the well-supported concept that the more a pathogenic agent circulates, the stronger its impact. However, experience shows that disease prevention is more complex [43,58]. Contracting an infectious disease involves two overlapping ecosystems, *i.e.* the extra- and intra-host ecosystems, both of which are continuously changing and inducing different outcomes for an infection. Particular attention should be paid to the characteristics of the host/pathogen interaction and the factors that influence them.

It is now evident that the epidemiology of infectious diseases is a complex and dynamic process, where a set of pathogens and hosts interact in a given environment. Like all biological phenomena, diseases are never static and perturbation events may alter the overall ecosystem: medicine, health policies, social and environmen-

tal changes [59], as well as the selective pressures that operate on infectious agents and on their hosts, play simultaneously on the different mechanisms described above, making infectious diseases regularly (re-)appear or decline. Analysis of the multiple causal mechanisms underlying disease emergence suggests that this process may arise due to the disruption of a dynamic equilibrium between infectious agents, their hosts and the environment. Such a disruption would lead to a new dynamic equilibrium characterised by a new set of diseases at the level of a specific host population, and by a new set of host populations infected by each infectious agent. This concept of dynamic equilibrium and its related pattern of diseases was developed by Grmek [60] who coined the term ‘pathocenosis’ to refer to ‘the ensemble of pathological states present in a specific population at a given moment in time’. This useful concept should aid our understanding of the broad contours of animal and human diseases and periodic epidemiological changes in various parts of the globe; and ultimately, allow a better understanding of how to control and prevent them.

Acknowledgements

We wish to thank the ANR SEST “*Pathocénoses et émergence des maladies transmissibles : un concept unificateur mis à l’épreuve sur des pathologies exemplaires*” for financial support; Ph. Barbazan, S. Bertagnoli, K. Dellagi, H. Louzir, S. Marchandau

and M. Souris for clear discussions; and J. O'Brien, J.-M. Gaillard and R. Judge for helpful comments.

References

- [1] W.H. McNeill, *Plagues and People*, Anchor/Doubleday, New York, 1976.
- [2] J. Lederberg, R.E. Shope, S.C.J. Oaks, *Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States*, National Academy Press, Washington, 1992.
- [3] D.M. Morens, G.K. Folkers, A.S. Fauci, The challenge of emerging and re-emerging diseases, *Nature* 430 (6996) (2004) 242–249.
- [4] L.H. Taylor, S.M. Latham, M.E.J. Woolhouse, Risk factors for human disease emergence, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 356 (2001) 983–989.
- [5] M.E.J. Woolhouse, L.H. Taylor, D.T. Hayden, Population biology of multihost pathogens, *Science* 292 (2001) 1109–1112.
- [6] R.M. May, S. Gupta, A.R. McLean, Infectious disease dynamics: what characterizes a successful invader? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 356 (2001) 901–910.
- [7] F. Sauvage, M. Langlais, D. Pontier, Predicting the emergence of human hantavirus disease using a combination of viral dynamics and rodent demographic patterns, *Epidemiology and Infection* 135 (2007) 46–56.
- [8] M.J. Keeling, C.A. Gilligan, Metapopulation dynamics of bubonic plague, *Nature* 407 (2000) 903–906.
- [9] B.F. Allan, F. Keesing, R. Ostfeld, Effect of forest fragmentation on Lyme disease risk, *Conservation Biology* 17 (2003) 267–272.
- [10] F. Sauvage, M. Langlais, N.G. Yoccoz, D. Pontier, Modelling Hantavirus in cyclic bank voles: the role of indirect transmission on virus persistence, *Journal of Animal Ecology* 72 (1) (2003) 1–13.
- [11] C. Schmaljohn, B. Hjelle, Hantaviruses: a global disease problem, *Emerging Infectious Diseases* 3 (1997) 95–104.
- [12] M.L. Quiñones, C.J. Drakeley, O. Müller, J.D. Lines, M. Haywood, B.M. Greenwood, Diversion of *Anopheles gambiae* from children to other hosts following exposure to permethrin-treated bednets, *Medical and Veterinary Entomology* 14 (2000) 369–375.
- [13] D.D. Chadee, F.L. Williams, U.D. Kitron, Impact of vector control on a dengue fever outbreak in Trinidad, West Indies, in 1998, *Tropical Medicine and International Health* 10 (2005) 748–754.
- [14] R.A. Anderson, R. May, Vaccination and herd immunity to infectious diseases, *Nature* 318 (1985) 323–329.
- [15] A.L. Graham, T.J. Lamb, A.J. Read, J.E. Allen, Malaria-Filaria coinfection in mice makes malarial disease more severe unless filarial infection achieves patency, *Journal of Infectious Disease* 191 (2005) 410–421.
- [16] L. Rénia, C. Maranon, A. Hosmalin, A.C. Grüner, O. Silvie, G. Snounou, Do apoptotic Plasmodium-infected hepatocytes initiate protective immune responses? *Journal of Infectious Disease* 193 (1) (2006) 163–164.
- [17] L.I. Shlush, M. Doron, D.M. Behar, A. Zelazny, N. Keller, J.R. Lupski, L.A. Beaudet, D. Bercovich, Molecular epidemiological analysis of the changing nature of a meningococcal outbreak following a vaccination campaign, *Journal of Clinical Microbiology* 40 (2002) 3565–3571.
- [18] S. Gandon, M. Mackinnon, S. Nee, A.J. Read, Imperfect vaccination: some epidemiological and evolutionary consequences, *Proceedings of the Royal Society of London B* 270 (2003) 1129–1136.
- [19] R.A. Anderson, R. May, Coevolution of hosts and parasites, *Parasitology* 85 (1982) 411–426.
- [20] S.A. Levin, D. Pimentel, Selection for intermediate rates of increase in parasite-host systems, *American Naturalist* 117 (1981) 308–315.
- [21] V.V. Ganusov, R. Antia, Imperfect vaccines and the evolution of pathogens causing acute infections in vertebrates, *Evolution* 60 (2006) 957–969.
- [22] E.J. Garcia-Rivera, J.G. Rigau-Pérez, Dengue severity in the elderly in Puerto Rico, *Revista Panamericana de Salud Pública* 13 (2003) 362–368.
- [23] L.A. Rozlog, J.K. Kiecolt-Glaser, P.T. Marucha, J.F. Sheridan, R. Glaser, Stress and immunity: implications for viral disease and wound healing, *Journal of Periodontology* 70 (1999) 786–792.
- [24] E.E. Powell, C.J. Edwards-Smith, J.L. Hay, A.D. Clouston, D.H. Crawford, C. Shorthouse, D.M. Purdie, J.R. Jonsson, Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C, *Hepatology* 31 (2000) 828–833.
- [25] F. Fenner, B. Fantini, *Biological Control of Vertebrate Pests, The History of Myxomatosis, an Experiment in Evolution*, CABI Publishing, Oxon, 1999.
- [26] R.T. Williams, J.D. Dunsmore, W.R. Sobey, Fluctuations in the titre of antibody to a soluble antigen of myxoma virus in field populations of rabbits, *Oryctolagus cuniculus* (L.), in Australia, *Journal of Hygiene (London)* 71 (3) (1973) 487–500.
- [27] S. Lapeña, M. Robles, L. Castañón, J. Martínez, S. Reguero, M. Alonso, I. Fernández, Climatic factors and lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus in hospitalised infants in northern Spain, *European Journal of Epidemiology* 20 (3) (2005) 271–276.
- [28] J.E. Crowe, C. Firestone, B.R. Murphy, Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated Respiratory Syncytial Virus vaccines, *Journal of Immunology* 167 (2001) 3910–3918.
- [29] G.A. Prince, V.G. Hemming, R.L. Horswood, P.A. Baron, R.M. Chanock, Effectiveness of topically administered neutralizing antibodies in experimental immunotherapy of Respiratory Syncytial Virus infection in cotton rats, *Journal of Virology* 61 (6) (1987) 1851–1854.
- [30] G.A. Prince, V.G. Hemming, R.L. Horswood, R.M. Chanock, Immunoprophylaxis and immunotherapy of Respiratory Syncytial Virus infection in the cotton rat, *Virus Research* 3 (3) (1985) 193–206.
- [31] E.E. Walsh, J.J. Schlesinger, M.W. Brandriss, Protection from Respiratory Syncytial Virus infection in cotton rats by passive transfer of monoclonal antibodies, *Infection and Immunity* 43 (2) (1994) 756–758.
- [32] T.G. Kimman, G.M. Zimmer, F. Westenbrink, J. Mars, E. van Leeuwen, Epidemiological study of Bovine Respiratory Syncytial Virus infections in calves: influence of maternal antibodies on the outcome of disease, *Veterinary Records* 123 (4) (1988) 104–109.
- [33] J. Bennett, H. Whittle, B. Samb, B. Cisse, F. Simondon, P. Aaby, Seroconversion in unvaccinated infants: further evidence for sub-clinical measles from vaccine trials in Niakhar, Senegal, *International Journal of Epidemiology* 28 (1999) 147–151.
- [34] A.J. Robinson, P.T.M. So, W.J. Muller, B. Cooke, L. Capucci, Statistical models for the effect of age and maternal antibodies

- on the development of rabbit haemorrhagic disease in Australian wild rabbits, *Wildlife Research* 29 (6) (2002) 663–671.
- [35] M.L. Zanni, M.C. Benassi, M.T. Scicluna, A. Lavazza, L. Capucci, Clinical evolution and diagnosis of an outbreak of European Brown Hare Syndrome in hares reared in captivity, *Revue scientifique et technique de l'Office international sur les Epizooties* 12 (3) (1993) 931–940.
- [36] R.W. Snow, B. Nahlen, A. Palmer, C.A. Donnelly, S. Gupta, K. Marsh, Risk of severe Malaria among African infants: direct evidence of clinical protection during early infancy, *Journal of Infectious Diseases* 177 (1998) 819–822.
- [37] G. Wagner, K. Koram, D. McGuinness, S. Bennett, F. Nkrumah, E. Riley, High incidence of asymptomatic Malaria infections in a birth cohort of children less than one year of age in Ghana, detected by multicopy gene polymerase chain reaction, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 59 (1) (1998) 115–123.
- [38] K.L.E. Hon, C.W. Leung, W.T.F. Cheng, P.K.S. Chan, W.C.W. Chu, Y.W. Kwan, A. Li, N. Fong, P. Ng, M. Chiu, Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children, *Lancet* 361 (9370) (2003) 1701–1703.
- [39] C.W. Leung, Y.W. Kwan, P.W. Ko, S.S. Chiu, P.Y. Loung, N.C. Fong, L.P. Lee, Y.W. Hui, H.K.W. Law, W.H.S. Wong, K.H. Chan, J.S.M. Peiris, W.W.L. Lim, Y.L. Lau, M.C. Chiu, Severe acute respiratory syndrome among children, *Pediatrics* 113 (6) (2004) 535–543.
- [40] R.M. Zinkernagel, Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases, *The New England Journal of Medicine* 345 (18) (2001) 1331–1335.
- [41] D. Fouchet, S. Marchandeau, M. Langlais, D. Pontier, Waning of maternal immunity and the impact of diseases: The example of myxomatosis in natural rabbit populations, *Journal of Theoretical Biology* 242 (1) (2006) 81–89.
- [42] D. Fouchet, S. Marchandeau, N. Bahi-Jaber, D. Pontier, The role of maternal antibodies in the emergence of severe diseases as a result of fragmentation, *Journal of Royal Society Interface* 4 (2007) 479–489.
- [43] E. Miller, N. Gay, Effect of age on the outcome and epidemiology of infectious diseases, *Biologicals* 25 (2) (1997) 137–142.
- [44] A.W. Taylor-Robinson, A model of development of acquired immunity to malaria in humans living under endemic conditions, *Medical Hypotheses* 58 (2) (2002) 148–156.
- [45] P.E. Fine, J.A. Clarkson, The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy, *Lancet* 1 (1982) 666–669.
- [46] M. Paunio, K. Hedman, I. Davidkin, M. Valle, O.P. Heinonen, A. Salmi, H. Peltola, Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at young age, *Epidemiology and Infection* 124 (2) (2000) 263–271.
- [47] R. Aguas, G. Goncalves, M.G. Gomes, Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing transmission, *The Lancet Infectious Diseases* 6 (2) (2006) 112–117.
- [48] M. Guiserix, N. Bahi-Jaber, D. Fouchet, F. Sauvage, D. Pontier, The canine distemper epidemic in Serengeti: are lions victims of a new highly virulent canine distemper virus strain, or is pathogen circulation stochasticity to blame? *Journal of Royal Society Interface* 4 (17) (2007) 1127–1134.
- [49] J.C. de Jong, G.F. Rimmelzwaan, R.A. Fouchier, A.D. Osterhaus, Influenza virus: a master of metamorphosis, *Journal of Infection* 40 (3) (2000) 218–228.
- [50] H.L. Tillmann, H. Heiken, A. Knapik-Botor, S. Heringlake, J. Ockenga, J.C. Wilber, B. Goergen, J. Detmer, M. McMorro, M. Stoll, R.E. Schmidt, M.P. Manns, Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients, *New England Journal of Medicine* 345 (10) (2001) 715–724.
- [51] J. Ockenga, H.L. Tillmann, C. Trautwein, M. Stoll, M.P. Manns, R.E. Schmidt, Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value, *Journal of Hepatology* 27 (1) (1997) 18–24.
- [52] S.B. Halstead, S. Nimmanitya, S.N. Cohen, Observations related to pathogenesis of Dengue Haemorrhagic Fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered, *Yale Journal of Biology and Medicine* 42 (1970) 311–328.
- [53] R.D. Holt, A.P. Dobson, Extending the principles of community ecology to address the epidemiology of host-pathogen systems, in: S.K. Collinge, C. Ray (Eds.), *Disease Ecology: Community Structure and Pathogen Dynamics*, Oxford University Press, Oxford, 2006, pp. 6–27.
- [54] Z.J. Xu, W.X. Chen, Viral haemorrhagic disease in rabbits: a review, *Veterinary Research Communications* 13 (1989) 205–212.
- [55] G. Mutze, P. Bird, J. Kovaliski, D. Peacock, S. Jennings, B. Cooke, Emerging epidemiological patterns in rabbit haemorrhagic disease, its interaction with myxomatosis, and their effects on rabbit populations in South Australia, *Wildlife Research* 29 (2002) 577–590.
- [56] M.L. Cohen, Changing patterns of infectious disease, *Nature* 406 (2000) 762–767.
- [57] R.S. Ostfeld, F. Keesing, K. LoGiudice, Community ecology meets epidemiology: the case of Lyme disease, in: S.K. Collinge, C. Ray (Eds.), *Disease Ecology: Community Structure and Pathogen Dynamics*, Oxford University Press, Oxford, 2006, pp. 28–40.
- [58] W.A. Orenstein, P.M. Strebel, M. Papania, R.W. Sutter, W.J. Bellini, S.L. Cochi, Measles eradication: is it in our future? *American Journal of Public Health* 90 (10) (2000) 1521–1525.
- [59] A.R. Omran, The epidemiological transition, a theory of the epidemiology of population change, *Milbank Memorial Foundation* 49 (1971) 509–538.
- [60] M.D. Grmek, Préliminaires d'une étude historique des maladies, *Annales ESC* 6 (1969) 1473–1483.

The pathocenosis : a holistic approach to disease ecology

J.P. Gonzalez, M. Guiserix, F. Sauvage, J.S. Guitton, P. Vidal,
N. Bahi-Jaber, H. Louzir, D. Pontier (soumis)

1
2
3 TITLE: **THE PATHOCENOSIS: A HOLISTIC APPROACH TO DISEASE ECOLOGY**
4
5
6
7
8
910
11 **Summary**
12

13 The History of medicine describes the emergence and recognition of infectious diseases, and
14 human attempts to stem them. It also throws light on the role of changing environmental
15 conditions on disease emergence/reemergence (epidemicity), establishment (endemicity) and,
16 sometimes, disappearance. However, the dynamics of infectious diseases is also influenced by
17 the relationships between the community of interacting infectious agents present at a given
18 time in a given territory, a concept that Mirko Grmek, an historian of medicine,
19 conceptualized with the word “pathocenosis”. The spatial and temporal evolution of diseases,
20 when observed at the appropriate scales, illustrates how a change in the pathocenosis, whether
21 of “natural” or anthropic origin, can lead to the emergence and spread of diseases.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 The History of medicine gives the epidemiology of infectious diseases a unique perspective in
4 time and space. Clues of various types (written observations and reports, graphic and artistic
5 artifacts, archaeological findings, human remains, etc.) allow one to discern the presence of
6 infectious diseases, and sometimes to identify their precise nature, in a given territory at a
7 given time, either from descriptions of symptoms or from precisely reconstructed
8 transmission events. For example, the papyrus of Ebers, written in 1550 BC (Ebbell, 1937 *in*
9 Harter & Bouchet, 2002) suggests that malaria, among the other plagues, was a major health
10 concern in ancient Egypt. These historic descriptions sometimes highlight possible
11 relationships between different diseases occurring in particular economic and social contexts.
12
13 For instance, tuberculosis and other highly contagious diseases raged, during the 19th
14 century, in industrializing countries, where urban population density had increased
15 dramatically (Meslé & Vallin, 2000). The domestication and breeding of animal species,
16 referred to as the neolithic revolution, undoubtedly favored zoonoses, i.e. the transmission of
17 infectious agents from animals to humans (Horwitz & Smith, 2000). Close contacts with both
18 wild and domesticated animals have led to the emergence of new human pathogens (McNeil
19 1976), possibly including smallpox, measles, influenza, AIDS and diphtheria (Bengis et al.,
20 2004; Pierce-Duvet, 2006).

21
22 Physicians and historians agree that these diseases have influenced the course of history
23 (McNeil, 1976; Wax, 2003; Hahn et al., 2000). Le Roy Ladurie (1980) forwarded the concept
24 of World Microbial Unification to explain how human history has been influenced by the
25 spread of diseases following exploratory journeys and migrations.

26
27 In 1933 Charles Nicolle proposed the dynamic concept of the “*birth, life and death of*
28 *infectious diseases*” to highlight the continuity and dynamics of what we could call the
29 pathogenic domain of a given host population, i.e. the succession of disease combinations -
30 the community of infectious agents present in its territory at a given time (Nicolle, 1933). This
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 approach focuses on the processes of disease development and succession at the scale of the
4
5 host population. Charles Nicolle (1919 in Blanc & Baltazard, 1944) also proposed the
6
7 pioneering concept of “asymptomatic infection”, crucial for understanding the sudden
8
9 appearance (i.e. emergence) of certain diseases through clinical signs in particular
10
11 circumstances.
12

13
14 In 1969 Mirko Grmek proposed to consider diseases of a given host population as a whole,
15
16 including their historical and geographic dimensions. By analogy with “biocenosis”, which is
17
18 the ecological concept of all living organisms that coexist and interact within a defined
19
20 territory, Grmek defined pathocenosis as follows: "*By pathocenosis, I mean the qualitatively*
21
22 *and quantitatively defined group of pathological states present in a given population at a*
23
24 *given time. The frequency and the distribution of each disease depend not only on endogenous*
25
26 *- infectivity, virulence, route of infection, vector - and ecological factors - climate,*
27
28 *urbanization, promiscuity - but also on frequency and distribution of all the other diseases*
29
30 *within the same population."* (Grmek, 1969). Thus, for the first time in the history of
31
32 medicine - beyond a nosological framework that encloses diseases in a frozen disciplinary
33
34 framework (e.g. respiratory diseases, arboviral diseases, sexually transmitted diseases, etc.) -
35
36 Grmek offered a temporal and spatial approach to understand the dynamics of infectious
37
38 diseases and their interdependency. Grmek saw the health state of a population as a complex
39
40 dynamic phenomenon leading to a wide range of epidemiological patterns subject to
41
42 environmental (e.g. season and altitude) and human factors (e.g. population density,
43
44 healthcare access, and immunization). Based on this concept of "pathocenosis", Grmek
45
46 examined the historical progression of diseases across Europe during the past two millennia.
47
48 Over time, leprosy left room for plague, followed, in more recent times, to the succession of
49
50 syphilis, smallpox, cholera, tuberculosis and most recently, the acquired immune deficiency
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 syndrome (AIDS). All these epidemics grew at different rates, depending on the specific
4
5 human and environmental context (Grmek, 1997).
6

7
8 Subsequently, Biraben (1998; 1999) individualized eleven successive pathocenoses of the
9
10 historical times of humanity, and showed the logic of their inclusion in the history of
11
12 medicine.
13

14 15 16 17 18 **The concept of pathocenosis in the light of the history of Plague in Europe** 19

20
21 Revisiting disease history in the light of the pathocenotic concept, *i.e.* taking account not only
22
23 of the environmental and social contexts but also of the presence of other diseases in the host
24
25 population, provides new explanations for observed sequences of events. The history of
26
27 plague pandemics illustrates several aspects of diseases interdependency, not only through the
28
29 direct effects of the illness but also through the legacy of plague, several centuries later, in the
30
31 behavior and pathocenosis of the host population [Certain precautions must of course be
32
33 taken, as medical knowledge was poor and little trustworthy, contemporary information is
34
35 available.]
36
37
38

39
40 Human plague outbreaks interact first with pathogens of the black rat, *Rattus rattus*, the
41
42 carrier of the causative bacterium *Yersinia pestis*. Current serious plague outbreaks are usually
43
44 preceded by other disease outbreaks in rodents, whose death is thought to favor transmission
45
46 of infected fleas to humans (Keeling & Gilligan, 2000). During pandemics, *Y. pestis* could
47
48 cause several types of illness, but the main forms were bubonic, septicemic and pneumonic
49
50 plague. The latter requires rodent-human transmission of bubonic plague, which can lead to
51
52 pneumonic plague in some circumstances. In turn, pneumonic plague can lead to direct
53
54 human-human transmission. Pneumonic plague epidemics have even occurred in areas
55
56 without rats or fleas, such as Iceland (Sallares, 2007). Interestingly, the Black Death followed
57
58 on the heels of the peak in endemic leprosy, situated between the 12th and 14th centuries. The
59
60

1
2
3 massive human population declines due to plague epidemics (estimated at about 40% during
4 the Black Death of 1347-1352 and 20% during the Great Plague of 1665-1666), from which
5 Europe recovered only four centuries later, may be one cause of leprosy's decline. The social
6 consequences of the plague affected the fundamental modes of transmission, as well as the
7 distribution, of other pathogens associated with human population density (Weiss &
8 McMichael, 2004). Thus, Black Death probably induced strong competition for contemporary
9 circulating pathogens, such as the smallpox and measles viruses, which are likely to have
10 provoked outbreaks before the arrival of *Y. pestis* and were only able to reemerge in the 18th
11 century (Barquet & Domingo, 1997; Hopkins, 2002) once the Plague had vanished from
12 Europe.
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 Certain ecologic and nosologic considerations suggest that *Y. pestis* alone may not have been
28 responsible for the massive mortality of the Black Death event, although its presence is now
29 established (Drancourt et al., 2007). An association with anthrax or Ebola-like haemorrhagic
30 fever pandemics has been proposed by some authors (Twigg, 1984; Cohn, 2002). The
31 European plague (1345-1750) appears to have exerted major genetic selective pressure, thus
32 explaining the high frequency of the CCR5-Δ32 deletion (10%), a protective allele, in the
33 European population (Galvani & Slatkin, 2003; Duncan et al., 2005). This selection would
34 constitute a major legacy of the Black Death and its resurgences, modulating the current
35 pathocenosis by protecting against AIDS, for example.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 The Black Death example illustrates how the diseases in a given host population are
50 interdependent in terms of their frequency and distribution. On the one hand, infection by a
51 given infectious agent can have several different outcomes. On the other hand, interaction
52 between different infectious agents can explain their spatial and temporal epidemic patterns.
53
54
55
56
57
58
59
60

The pathocenosis: a new paradigm for understanding the current emergence and propagation of infectious diseases

Studies of animal population dynamics must take into consideration interactions with other components of the biocenosis and, more generally, the ecosystem (Pontier et al. 2009). Likewise, it is essential to consider diseases as being dependent on each other and to take into account environmental factors capable of modulating disease dynamics. Qualitative and quantitative analysis of all illnesses observed historically in human populations reveals the paramount importance of studying diseases as a community. The concept of pathocenosis is particularly useful for understanding the current emergence of infectious diseases, as the underlying mechanisms include interactions of infectious agents both with one another and with the environment.

The first step is to characterize the pathocenosis in a given host population at a given time. It is necessary not only to determine the prevalence of individual diseases, but also to identify circulating infectious agents, whether or not they cause clinical disease. In an established pathocenosis, some diseases are dominant while others are rare. For example, in temperate urban environments, respiratory diseases are predominant while vector-borne diseases are rare and often seasonal; in contrast, in tropical rural areas, gastrointestinal and vector-borne diseases are more common while respiratory diseases are less frequent without a marked seasonality. At a local scale, each area possesses a specific pathocenosis.

The second step is to examine the dynamics of the identified community of pathogens. Data on trends in disease incidence rates are particularly helpful. The distribution of a given disease can be influenced by human factors (population density, volume and speed of transport, medical care, etc.), environmental factors (climate, altitude, etc.), but also interactions with other diseases (malaria and blood diseases, Fowkes et al. 2008) or infectious agents (cross immunity among the flaviviruses, Fagbami et al. 1987; Houghthon-Triviñol et al. 2008)

1
2
3 composing the pathocenosis (Vafa et al., 2008; Makino et al., 1994). This combination of
4 factors produces a specific epidemiological pattern in the population and territory, together
5
6 composing the pathocenosis at any given time.
7
8
9

10 **Defining interactions between diseases and infectious agents**

11
12 Several types of relationships between diseases have been identified and categorized since
13
14 Grmek forwarded his hypothesis in 1969.
15
16
17

18
19 • Antagonism: One disease hinders the spread of another. For example, significant anemia
20
21 leaves little room for a strict red blood cell parasite, as in the case of thalassemia and
22
23 Plasmodia infection (Veenemans et al., 2008). Also, a population immunized against one
24
25 infectious agent may be partially protected from another, antigenically related infectious
26
27 agent. One example is the cross-immunogenicity of Flavivirus family members: antibodies
28
29 against Dengue virus strongly protect against experimental yellow fever virus infection
30
31 (Brandiss et al., 1986), suggesting that the reason yellow fever appears never to have occurred
32
33 in Asia may be because of widespread immunity to dengue among Asian populations living in
34
35 endemic areas (Monath, 2007). Other flaviviruses circulating in Africa might also prevent
36
37 dengue epidemics.
38
39
40
41
42

43 • Synergy: One disease facilitates the introduction or development of another disease. For
44
45 example, HIV infection and the resulting immunodeficiency favor the emergence of
46
47 opportunistic agents, also HTLV1 infected patients present a significant elevated prevalence
48
49 of strongiloidiasis and an increase risk of disseminated strongiloidiasis (Newton et al. 1992,
50
51 Vadlamudi et al. 2006).
52
53
54

55 • Independence: Two diseases have no influence on each other, and their spread within the
56
57 population of a given territory is independent. One example is that of malaria and yellow
58
59 fever in tropical area (Kaushik et al., 2007). The infectious agents may infect different host
60

1
2
3 and/or vector species, or have different targets (cells, tissues) within the host. For example,
4
5 the Dengue virus invades white blood cells, while the malaria parasite first infects hepatocytes
6
7 before invading red blood cells.
8
9

10
11 These interactions between diseases can result from interplay between infectious organisms
12
13 within the individual host, or diseases themselves at a host population scale, or even at a set of
14
15 populations' scales.
16
17

18
19 At the individual level, co-infection by more than one pathogen seems to be more common
20
21 than infection by a single pathogen (Cox, 2001) and appears to affect the immune response to
22
23 these agents (Graham et al., 2007). Cellular immune effectors (e.g. T helper 1, T helper 2, T
24
25 helper 17 and cytokines) show complex mutual regulation, and this may affect the immune
26
27 response to a second infectious agent. Witness the deleterious impact of nematode infestation
28
29 on host immunity to infectious diseases such as malaria (Druilhe et al., 2005), hepatitis B and
30
31 C (Kamal & Khalifa, 2006; Edwards et al., 2005) and AIDS, and even on the effectiveness of
32
33 some vaccines (Su et al., 2006). Direct interactions between parasites have also been
34
35 documented. One example is hepatitis Delta virus, which cannot synthesize its own envelope
36
37 protein and is thus dependent on co-infection by hepatitis B virus (Petney & Andrews, 1998).
38
39 An "endopathocenosis" can exist with the individual host. In the digestive tract, the
40
41 commensal bacterium *Escherichia coli* can produce an enterotoxin in certain
42
43 microenvironments (pH variations), thus weakening the intestinal epithelium and facilitating
44
45 massive invasion by potentially enteropathogenic viruses such as rotavirus, picornavirus and
46
47 noroviruses (Lorrot & Vasseur, 2007).
48
49
50
51
52
53

54
55 Finally, one disease may affect another through its overall impact on the host population. It is
56
57 now widely recognized that the sharp fall in mortality due to infectious diseases observed in
58
59 industrialized countries in the second part of the 20th century has largely contributed to the
60
increased prevalence of diseases linked to aging (Olshansky et al., 2005). Moreover, control

1
2
3 measures for specific epidemics (quarantine, mosquito control, etc.) can affect the spread of
4
5 other diseases. For example, behavioral changes due to the AIDS epidemic may have
6
7 impacted the spread of other sexually transmitted infections.
8
9

10 11 12 **Pathocenotic imbalance and disease emergence**

13
14
15 The pathocenosis can be stable ('endemic' or in equilibrium) in a stable ecological situation
16
17 where the density and behaviors of the different components are not subject to major changes.
18
19 This equilibrium can be disturbed, however, leading to sharp variations in the frequencies of
20
21 certain diseases and even to the emergence of new diseases in a particular population or
22
23 territory. Thus, a succession of disturbances can lead to a dynamic sequence of pathocenoses,
24
25 one state of equilibrium giving way to a new one after a period of upheaval.
26
27

28
29
30 Pathocenoses can also be affected by the introduction of infectious agents and by
31
32 environmental changes of "natural" or human origin. For instance, Zinkernagel (2001)
33
34 pointed out that better hygiene has shifted the average age of infection by certain pathogens;
35
36 as a result, some diseases that are benign in childhood have become more frequent in adults,
37
38 in whom they are generally more severe (e.g.: measles). Also, the arrival of a new infectious
39
40 agent can disclose the existence of a previously silent or unnoticed agent through synergistic
41
42 interaction. For example, the immunosuppressive effect of HIV favors infection by *M.*
43
44 *tuberculosis*. Therefore, tuberculosis became the dominant disease in some populations
45
46 particularly exposed to HIV infection, and, in such populations, patients are divided by two
47
48 dominant clinical pictures: the Acquired Immune Deficiency Syndrome and the pulmonary
49
50 tuberculosis. Other "opportunistic" micro-organisms take advantage of a weakened immune
51
52 system that has been compromised by AIDS or other causes such as malnutrition, antibiotic
53
54 treatment and cancer chemotherapy, eventually leading to the emergence of other dominant
55
56 clinical pictures (e.g. cryptococcosis, pneumocystosis, toxoplasmosis and Kaposi's sarcoma).
57
58
59
60

1
2
3 Conversely, the emergence of one infectious agent can lead to the demise of another: although
4 the mechanisms are controversial, tuberculosis may have had a role in the decline in leprosy
5 in Europe during the 17th and 18th centuries (Lietman et al., 1997; Donoghue et al., 2005).
6
7 Likewise, in an antagonistic interaction, the disappearance of one disease can pave the way
8 for the reemergence of another (see the above-mentioned relationships between plague and
9 smallpox or measles).
10
11

12
13
14
15
16
17
18 Variability in the expression of diseases like leishmaniasis can also be understood by adopting
19 the pathocenotic approach. Infection by *Leishmania infantum*, the parasite responsible for
20 visceral leishmaniasis in the Old World, is most frequently asymptomatic, and co-infection by
21 a virus frequently infecting children, such as Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus
22 type 6 (HHV6) or cytomegalovirus (CMV), seems to be a prerequisite for disease onset
23 (Louzir & Dellagi, 1999), by attenuating the antiparasitic immune response (Hsu, 1990;
24 Isegawa et al., 1998). This could explain the age distribution of visceral leishmaniasis in the
25 Mediterranean region (95% of cases occur between the ages of 8 months and 5 years),
26 primary infection occurring after the loss of maternal antibodies that conferred protection
27 against these potential viral co-factors. Any change in the circulation of these viruses or
28 *Leishmania* itself would modify the conditions and frequency of co-infection and, thus, the
29 epidemiology of visceral Leishmaniasis (age of onset, incidence, emergence and spread).
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

50 **From human to animal pathocenosis**

51
52
53 Humans are often responsible for introducing pathogens in animal populations, either
54 voluntarily, e.g. myxomatosis to control rabbit populations (Fenner, 1983), or unintentionally,
55 through trafficking in exotic animals for example. Such introductions can have unexpected
56 consequences. Animal pathocenoses are of great concern, as many emerging diseases are
57 zoonoses. The 2003 monkeypox outbreak in Illinois – the first ever in the United States - was
58
59
60

1
2
3 caused by importation of African rodents (particularly Gambian pouch rats, *Cricetomys*
4 *gambianus*), followed by transmission of the virus to *Cynomys ludovicianus* prairie dogs
5
6 (Bernard & Anderson, 2006), and hence to humans.
7
8

9
10 Studies of animal pathocenoses should help to identify new mechanisms of disease
11 interaction. For example, Mutze et al. (2002) have shown that the emergence of rabbit
12 hemorrhagic disease among European wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) in Australia
13 delayed the epidemic peak of myxomatosis. In addition, Cattadori et al. (2007) suggested that
14 seasonal epidemics of myxomatosis increased rabbit sensitivity to nematode infestation, as
15 well as the parasite burden and duration of infection. These phenomena should clearly be
16 taken into account in wild animal conservation and management plans.
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 **Implications of pathocenosis for human medicine**

31
32 Currently, the emergence of an infectious disease is usually addressed from a
33 monodisciplinary (i.e. biomedical) point of view in the search for a cause. The more medicine
34 progresses in the fields of etiological diagnosis (bacterium versus virus, for example), control
35 (antibacterial or antiviral drugs) and prevention (vector control, clean water, healthcare
36 access), the more dichotomous the control measures become. While most examples and
37 references given in this article refer to infectious diseases (due to viruses, bacteria, parasites
38 and fungi), the pathocenosis also encompasses chronic diseases (diabetes, cancer, allergies),
39 degenerative diseases (systemic diseases, cardiovascular diseases), and other health disorders
40 (mental illness, trauma). The hygienist hypothesis is based on a similar approach, directly
41 linking the increased frequency of atopy and allergy to the reduction in the incidence of
42 several infections, especially during childhood (Bach, 2005). The pathocenosis, as an
43 integrative concept, helps us to consider health status holistically and in all its complexity.
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 The monodisciplinary approach to diseases may prevent us from grasping the full complexity
4 of a phenomenon. Moreover, the variable clinical expression of a given infection requires the
5 characteristics of both the pathogen (virulence, infectivity) and the host (age, gender,
6 genotype, physiological state, other infections) to be taken into account. This will lead to a
7 better understanding of the dynamics of infections and the importance of asymptomatic
8 infections. Given the complexity and diversity of possible situations, one must first identify
9 the key elements needed to provide a framework for studying the pathocenosis and its
10 dynamics, i.e. 1/ the mechanisms of disease emergence within an established pathocenosis; 2/
11 a typology of conditions leading to disease emergence; 3/ the spatial and temporal scales at
12 which the pathocenosis can be understood.
13
14

15
16
17 Regarding the prevention of disease emergence, Grmek (1969) noted that quantitative
18 analysis of the pathocenosis – to detect transitions from endemic to epidemic states – faces
19 major but surmountable difficulties, and requires accurate diagnosis of all sick individuals in a
20 population during a given period. The obstacles vary with historical times, but they must be
21 overcome and, in a contemporary analysis, this requisite can be largely fulfilled.
22
23

24
25
26 The main challenge in understanding the succession of pathocenoses is first to determine the
27 spatial scale at which the phenomena must be studied (e.g. at the level of the village or the
28 continent). Two typical examples are the hemorrhagic fevers of South America, caused by
29 arenaviruses, which co-circulate within their natural hosts (rodents), and seasonal influenza
30 pandemic. Rodents are found throughout the continent, but the virus remains confined to areas
31 of a few hundred square kilometers, and outbreak studies will generally focus on individual
32 villages. In contrast, the prevention of seasonal flu pandemics requires, obviously, a global
33 approach.
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Humans influence their own pathocenosis

1
2
3 Nowadays, most known factors of disease emergence, such as population movements,
4 deforestation, urbanization and vaccination campaigns have anthropogenic origins, meaning
5 that humans influence their own pathocenosis. Moreover, in some natural disaster situations,
6 humans (intentionally or unintentionally) may cause further perturbations that favor the
7 emergence of unexpected diseases. In the case of hurricane Katrina in New Orleans, for
8 example, the lack of accurate weather forecasting and planning led to inadequate prevention
9 and resulted in the emergence of super-infections caused by marine symbiotic bacteria (*Vibrio*
10 *vulnificus*). In the same way, global warming illustrates how human activities can influence
11 health.
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

25 The principal lesson of the pathocenotic concept is that disease prevention requires a global,
26 comprehensive and integrated approach.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES

- 1
2
3
4
5
6 Bach JF. 2005 Six questions about the hygiene hypothesis. *Cellular Immunology* **233**, 158–
7
8 161.
9
10
11 Barquet N, Domingo P. 1997 Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of
12
13 death. *Ann Intern Med* **127**, 635-642.
14
15
16 Bengis RG, Leighton FA, Fischer JR, Artois M, Mörner T, Tate CM. 2004 The role of
17
18 wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. *Rev Sci Tech* **23**(2), 497-511.
19
20
21 Bernard SM, Anderson SA. 2006 Qualitative assessment of risk for monkeypox associated
22
23 with domestic trade in certain animal species, United States. *Emerg Infect Dis.* **12**,1827-
24
25 1833.
26
27
28 Biraben JN. *Les pathocénoses en Europe*. Paris: INED, 1999.
29
30
31 Biraben, JN. 1998 Disease in Europe: Equilibrium and breakdown of the pathocenosis. In M.
32
33 Grmek (ed.), *Western Medical Thought from Antiquity to the Middle Ages*. Cambridge
34
35 MA, Harvard University Press, 319-353.
36
37
38 Blanc G, Baltazard M. 1944 Étude de l'immunité dans les fièvres exanthématiques. Qualité de
39
40 l'immunité " Réinfection inapparente " Arch Inst Pasteur du Maroc: 633-650.
41
42
43 Brandiss MW, Shlesinger JJ, Walsh EE, Briselli M. 1986 Lethal 17D Yellow fever
44
45 encephalitis in Mice. I. Passive protection monoclonal antibodies to the envelope proteins
46
47 of 17D Yellow Fever and Dengue 2 viruses. *J. Gen. Virol.* **67**, 229-234.
48
49
50 Cattadori IM, Albert R, Boag B. 2007 Variation in host susceptibility and infectiousness
51
52 generated by co-infection: the myxoma-*Trichostrongylus retortaeformis* case in wild
53
54 rabbits. *Journal of the Royal Society Interface* **4**, 831-840.
55
56
57 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2003 Update: multistate outbreak of
58
59 monkeypox--Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, *MMWR Morb*
60
Mortal Wkly Rep 20;**52**(24), 561-564.

- 1
2
3 Cohn SK. 2002 The Black Death: End of a Paradigm. *The American Historical Review* **107**,
4
5 703-738.
6
7
8 Cox FEG. 2001 Concomitant infections, parasites and immune response. *Parasitology* **122**,
9
10 S23-S28.
11
12 Donoghue HD, Marcsik A, Matheson C, Vernon K, Nuorala E, Molto JE, Greenblatt CL,
13
14 Spigelman M. 2005 Co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium*
15
16 *leprae* in human archaeological samples: a possible explanation for the historical decline of
17
18 leprosy. *Proc Biol Sci.* **272**(1561), 389-394.
19
20
21
22 Drancourt M, Signoli M, Vu Dang L, Bizot B, Roux V, Tzortzis S, Raoult D. 2007 *Yersinia*
23
24 *pestis* Orientalis in remains of ancient plague patients. *Emerg Infect Dis* **13**(2): 332-333.
25
26
27 Druilhe P., Tall A., Sokhna C. 2005 Worms can worsen malaria: towards a new means to roll
28
29 back malaria ? *Trends in parasitology* **21**(8): 359-362.
30
31
32 Duncan SR, Scott S, Duncan CJ. 2005 Reappraisal of the historical selective pressures for the
33
34 CCR5-Δ32 mutation. *J Med Genet* **42**(3), 205-208.
35
36
37 Edwards M, Buchatska O, Ashton M, Montoya M., Bickle Q, Borrow P. 2005 Reciprocal
38
39 immunomodulation in a schistosome and hepatotropic virus coinfection model. *The*
40
41 *Journal of immunology* **175**, 6275-6285.
42
43
44 Fagbami AH, Halstead SB, Marchette NJ, Larsen K 1987. Cross-infection enhancement
45
46 among African flaviviruses by immune mouse ascitic fluids. *Cytobios* **49** (196), 49-55
47
48
49 Fenner FRS, 1983 Biological control, as exemplified by smallpox eradication and
50
51 myxomatosis. *Proc. R. Soc. Lond. B.* **218**, 259-285.
52
53
54 Fowkes F.J.I., Allen S.J., Allen A., Alpers M.P., Weatherall D.J., Day K.P. 2008. Increased
55
56 microerythrocyte count in homozygous Thalassaemia contributes to protection against
57
58 severe malaria anaemia. *PLoS Medicine* **5**(3), e56.
59
60 Galvani AP, Slatkin M. 2003 Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures

1
2
3 for the CCR5-Δ32 HIV-resistance allele. *PNAS* **100**(25), 15276-15279.

4
5
6 Graham AL, Cattadori IM, Lloyd-Smith JO, Ferrari MJ, Bjornstad ON. 2007 Transmission
7
8 consequences of coinfection: cytokines writ large? *Trends in parasitology* **23**(6): 284-291.

9
10 Grmek MD. 1969 Préliminaire d'une étude historique des maladies. *Annales ESC* **24**, 1437-
11
12 1483.

13
14
15 Grmek MD. 1997 Histoire De La Pensée Médicale En Occident - Tome 2, De La Renaissance
16
17 Aux Lumières. Seuil.

18
19
20 Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. 2000 AIDS as a zoonosis: scientific and
21
22 public health implications. *Science* **287**, 607-614.

23
24
25 Harter S, Bouchet F. 2002 Paléoparasitologie: apports des méthodes de la parasitologie
26
27 médicale à l'étude des ppulations anciennes. *Bulletins et Mémoires de la Société*
28
29 *d'Anthropologie de Paris*, **14**(3-4), 363-370.

30
31
32 Hopkins DR. 2002. *The Greatest Killer: Smallpox in history*. University of Chicago Press.

33
34
35 Horwitz LK, Smith P. 2000 The contribution of animal domestication to the spread of
36
37 zoonoses: a case study from southern Levant. *Ibex J. Mt. Ecol.* **5**, 77-84.

38
39 Natalia Houghton-Triviño¹, Diana Montaña¹ and Jaime E. Castellano Dengue-yellow fever
40
41 sera cross-reactivity; challenges for diagnosis Reacción cruzada en sueros de Fiebre
42
43 Amarilla y Dengue: Desafíos para el diagnóstico. 2008 Revista de Salud Pública ; 10 (2) :
44
45 1-6

46
47
48 Hsu D, Malefyt R, Fiorentino D, Dang M, Viera P, deVries J, Spits H, Mosmann T, Moore K.
49
50 1990 Expression of IL-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF-1. *Science* **250**,
51
52 830-832.

53
54
55 Isegawa Y, Ping Z, Nakano K, Sugimoto N, Yamanishi K. 1998 Human herpes-virus 6 open
56
57 reading frame U12 encodes a functional beta-chemokine receptor. *Journal of Virology* **72**,
58
59 6104-6112.
60

- 1
2
3 Kamal S.M., Khalifa K.E. 2006 Immune modulation by helminthic infections: worms and
4
5 viral infections. *Parasite immunology* **28**(10): 483-496.
6
7
8 Kaushik RM, Varmaa A, Kaushik R, Gaur KJBS. 2007 Concurrent dengue and malaria due to
9
10 Plasmodium falciparum and P. vivax. *Transactions of the Royal Society of Tropical*
11
12 *Medicine and Hygiene* **101**(10), 1048-1050.
13
14
15 Keeling MJ, Gilligan CA. 2000 Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature*,**407**,
16
17 903-906.
18
19
20 Le Roy Ladurie 1980. *in* Le Territoire de l'historien, II, Paris, Gallimard.
21
22 Lietman T, Porco T, Blower S. 1997 Leprosy and tuberculosis: the epidemiological
23
24 consequences of cross-immunity. *Am J Public Health*. **87**(12):1923-1927.
25
26
27 Lorrot M, Vasseur M. 2007. Physiopathology of rotavirus diarrhea. *Journal de pédiatrie et de*
28
29 *puériculture*. **20**(8); 330-336.
30
31
32 Louzir H, Dellagi K. 1999. Les leishmanioses: un modèle d'étude des interactions hôte-
33
34 parasite; implications pour la maladie humaine. *Annales de l'Institut Pasteur* **10**(1): 67-8
35
36 Makino Y, Tadano M, Saito M, Maneekarn N, Sittisombut N, Sirisanthana V, Poneprasert B,
37
38 Fukunaga T. 1994 Studies on serological cross-reaction in sequential flavivirus infections.
39
40 *Microbiol Immunol*. **38**(12), 951-955.
41
42
43 McNeill WH. 1976 Plagues and peoples. Anchor/Doubleday, New York.
44
45
46 Meslé F, Vallin J. 2000 Transitions sanitaires: tendances et perspectives. *Médecines/sciences*
47
48 **16**, 1161-1171.
49
50
51 Monath TP. 2007 Dengue and yellow fever--challenges for the development and use of
52
53 vaccines. *N Engl J Med*. **357**(22), 2222-2225.
54
55
56 Mutze G, Bird P, Kovaliski J, Peacock D, Jennings S, Cooke B. 2002 Emerging
57
58 epidemiological patterns in rabbit haemorrhagic disease, its interaction with myxomatosis,
59
60 and their effects on rabbit populations in South Australia. *Wildl. Res.* **29**, 577-590.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- Newton RC, Limpuangthip P, Greenberg S, Gam A, Neva FA. 1992. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a carrier of HTLV-I virus with evidence of selective immunosuppression. *Am J Med.* **92**, 202–208.
- Nicolle C. 1933 Leçons du Collège de France: Destin des maladies infectieuses. In Charles Nicolle, 1961, edit. Germaine Lot - Page 219.
- Olshansky SJ, Grant M, Brody J, Carnes BA 2005. Biodemographic perspectives for epidemiologists. *Emerging Themes in Epidemiology* **2**, 10.
- Petney TN, Andrews RH. 1998 Multiparasite communities in animals and humans: frequency, structure and pathogenic significance. *International journal of parasitology* **28**: 377-393.
- Pontier D, Guiserix M, Fouchet D, Sauvage F, Gonzalez JP. 2009. Emergence of infectious diseases : when hidden pathogens break out. C. R. Biol. Doi : 10.1016/j.crv.2009.01.008. In press.
- Sallares R. 2007 Ecology, Evolution and Epidemiology of Plague. In “Plague and the End of Antiquity. The Pandemic of 541-750”. Ed. Lester K. Little. Cambridge UP, pp231-289.
- Su Z, Segura M, Stevenson MM. 2006 Reduced protective efficacy of blood-stage malaria vaccine by concurrent nematode infection. *Infection and Immunity* **74**(4), 2138-2144.
- Twigg G. 1984 The Black Death: A Biological Reappraisal. London: Batsford Academic and Educational, 254 pp.
- Vafa M, Troye-Blomberg M, Anchang J, Garcia A, Migot-Nabias F. 2008 Multiplicity of Plasmodium falciparum infection in asymptomatic children in Senegal: relation to transmission, age and erythrocyte variants. *Malar J.* **23**,7-17.
- Veenemans J, Andang'o PE, Mbugi EV, Kraaijenhagen RJ, Mwaniki DL, Mockenhaupt FP, Roewer S, Olomi RM, Shao JF, van der Meer JW, Savelkoul HF, Verhoef H. 2008 Alpha+ -thalassemia protects against anemia associated with asymptomatic malaria: evidence from community-based surveys in Tanzania and Kenya. *J Infect Dis.* **198**(3), 401-408.

1
2
3 Vadlamudi RS, Chi DS, Guha Krishnaswamy G. 2006. Intestinal strongyloidiasis and
4
5 hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy* **4**: 8.
6

7
8 Wax R. 2003 Manipulation of human history by microbes. *Clinical Microbiology Newsletter*
9
10 **29**(2), 9–16.
11

12
13 Weiss RA, McMichael AJ. 2004 Social and environmental risk factors in the emergence of
14
15 infectious diseases. *Nat Med.* **10**(12 Suppl):S70-S76.
16

17
18 Zinkernagel RM. 2001 Maternal antibodies, childhood infections and autoimmune diseases.
19
20 *N. Engl. J. Med.* **345**,1331-1335.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Parasites and management of wildlife populations

J.S. Guitton, M. Guiserix, S. Marchandeu, F. Sauvage,
D. Fouchet, D. Pontier (soumis)

Parasites and management of wildlife populations

2

3 **Guillon Jean-Sébastien**

4 **Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage ; 39 boulevard Einstein ;**

5 **CS 42355 ; 44323 Nantes Cedex, France**

6 **jean-sebastien.guillon@oncfs.gouv.fr**

7 **phone : +33 2 51 25 07 89 ; fax : +33 2 40 48 14 01**

8 Guiserix Micheline

9 UMR-CNRS 5558 « Biométrie et Biologie Evolutive », Université de Lyon ;

10 Université Lyon1 ; 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex,

11 France

12 guiserix@biomserv.univ-lyon1.fr

13 Marchandean Stéphane

14 Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage ; 39 boulevard Einstein ; CS

15 42355 ; 44323 Nantes Cedex, France

16 stephane.marchandean@oncfs.gouv.fr

17 Sauvage Frank

18 UMR-CNRS 5558 « Biométrie et Biologie Evolutive », Université de Lyon ;

19 Université Lyon1 ; 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex,

20 France

21 sauvage@biomserv.univ-lyon1.fr

22 Fouchet David

23 UMR-CNRS 5558 « Biométrie et Biologie Evolutive », Université de Lyon ;
24 Université Lyon1 ; 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex,
25 France

26 fouchet@biomserv.univ-lyon1.fr

27 Pontier Dominique

28 UMR-CNRS 5558 « Biométrie et Biologie Evolutive », Université de Lyon ;
29 Université Lyon1 ; 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex,
30 France

31 dpontier@biomserv.univ-lyon1.fr

32

33 keywords : epidemiology, parasites, wildlife diseases, wildlife management

34

35 **Abstract**

36 Even if many theoretical and experimental studies show that parasites are a major
37 component of ecosystems, consideration of wildlife managers is mainly restricted to
38 parasites that can pass to humans and domestic animals, to those that threaten wildlife
39 species or to their use as biocontrol agents. We argue that managers should be more
40 aware of the interest to better understand the impact of parasites, out of these three
41 contexts. Parasites may be responsible for major patterns of population or ecosystems
42 dynamics and their impact can remain unnoticed and suddenly vary. Understanding
43 their interactions with the other components of the ecosystem permits more relevant
44 wildlife management policies, in particular to handle contagious diseases and/or avoid
45 counter-productive or ineffective measures. Lastly, the study of parasites also helps to
46 reveal and describe characteristics of their host populations and ecosystems. Even often
47 invisible to humans, parasites play on population dynamics an as important role as food
48 abundance, preys, predators or competitors that are probably less neglected by
49 managers. They are worth taking into account, and not only for purely scientific
50 interest.

51

52

53 **Introduction**

54 Parasites (in the broadest sense: micro and macro-parasites: viruses, bacteria, protozoa,
55 helminths and arthropods, Anderson & May 1979) are receiving more and more
56 attention in the management of wildlife populations, as illustrated by the recent
57 publication of several books reviewing the subject (Hudson et al. 2002, Thomas et al.
58 2005b). Until now most attention has been paid i) to parasites of wildlife that can pass
59 to human and/or domestic animals (e.g. classical swine fever virus and wild boar (*Sus*
60 *scrofa*); Rossi et al. 2005), ii) to those that obviously threaten wildlife populations that
61 present a heritage interest or are subject to exploitation (e.g. rabies virus and African
62 wild dogs (*Lycaon pictus*); Kat et al. 1995) or iii) to their use as biocontrol agents to
63 manage pest populations (e.g. myxoma virus and wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*),
64 Fenner & Fantini 1999, or parvovirus and feral cats (*Felis silvestris catus*), Berthier et
65 al. 2000). These stakes have motivated many applied research studies and programmes
66 to manage parasitism in wildlife (Woodroffe 1999, Artois et al. 2001, Wobeser 2002).
67 However, the practical relevance of understanding host-parasite interactions should not
68 be restricted to these three contexts. Many theoretical and experimental studies suggest
69 that parasites are major actors of their ecosystems and can play, even discreetly,
70 various, complex and sometimes crucial roles (Hudson et al. 2002, Marcogliese 2004,
71 Thomas et al. 2005b, Riordan et al. 2007). Moreover, the recent emergence of diseases
72 in animal populations (e.g., the Blue tongue in sheep in northern Europe and in the
73 Mediterranean basin in France, Toussaint et al. 2006), underlines the need to broaden

74 the study of these animal populations to the whole ecosystem in which they evolve to
75 better understand mechanisms of emergence (Pontier et al. 2009b).

76

77 In this paper, we use some examples to argue that the management of wildlife species
78 can be highly improved through a better understanding of the interactions between the
79 parasites and their hosts and, more generally, with their ecosystems. In a first part, we
80 show that a good knowledge of populations and ecosystems dynamics, which is a pre-
81 requisite for effective wildlife management, often needs to incorporate parasitism. In a
82 second part, we emphasize the danger of neglecting the potential effects of parasites,
83 even when they seem to be minor. On the one hand, parasites can play an important
84 regulatory role even in the absence of massive mortality, and on the other hand, their
85 impact may suddenly vary under changes, even minor, in the ecosystem. In a third part,
86 we show that understanding the interactions involving parasites permits more relevant
87 wildlife management policies, in particular to handle contagious diseases and/or avoid
88 counter-productive or ineffective measures. In a last part, we emphasize that, besides
89 the interest of understanding their impact, the study of parasites also helps to reveal and
90 describe characteristics of their host populations and ecosystems. We argue that, even
91 though all our examples are taken from the bird and mammalian taxa, our arguments
92 apply to wildlife as a whole.

93

94 **Parasites substantially influence the ecology of their hosts**

95

96 Parasitism can decrease the host's survival, either because the infection is lethal, or
97 because it induces physiological, body condition or behavioural modifications that make

98 the host more vulnerable in its natural environment. Webster (2001) reported for
99 example a negative correlation between the infection by *Toxoplasma gondii* and the
100 timorous behaviour of rodents, while Hudson et al. (1992a) and Jansen et al. (2005)
101 showed an increased sensitivity to predation of animals infected by some parasites in
102 red grouse (*Lagopus lagopus scoticus*) and bighorn sheep (*Ovis canadensis*),
103 respectively. Parasites can also affect their host's breeding success. Helminths reduce
104 for example fecundity in red grouse (Hudson et al. 1992b) and mountain hares (*Lepus*
105 *timidus*) (Newey & Thirgood 2004), Pioz et al (2008) showed reduced reproductive
106 success in chamois (*Rupicapra rupicapra*) with high antibody titer against *Salmonella*
107 and Kallio et al. (2006) suggested that the hantavirus Puumala induces a delayed onset
108 of reproduction in bank voles (*Myodes glareolus*). These effects on individuals have
109 complex repercussions on host populations and ecosystems.

110

111 **Impact on the host population**

112 The most evident consequence of the spread of a parasite is mortality in the host
113 population. This mortality may be direct or indirect and may result in a massive
114 decrease in the host population size. The myxoma virus introduction in the 1950's and
115 the emergence of rabbit haemorrhagic disease (RHD) virus in the 1980's have reduced
116 many rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) populations in Europe by over 90% (Fenner &
117 Ross 1994, Marchandeau et al. 1998). Similar impacts can also be found with
118 macroparasites: for example sarcoptic mange, caused by the mite *Sarcoptes scabiei*, has
119 reduced red fox (*Vulpes vulpes*) abundance by over 70% in northern Europe
120 (Forchhammer & Asferg 2000).

121 In the extreme, a parasite can drive a population to extinction (Woodroffe 1999),
122 especially when it has a large range of hosts, since abundant reservoir species can
123 ensure the parasite persistence. In contrast, in the absence of alternative host species,
124 large decreases in hosts numbers induced by epidemics can prevent the maintenance of
125 the parasite, which cannot be transmitted anymore (Anderson & May 1979, May &
126 Anderson 1979), or favour the emergence of less virulent but longer persistent strains.
127 These events can, hence, prevent the direct extinction of the host population. However,
128 whether the parasite persists or not, massive mortalities can make the population more
129 vulnerable to stochastic processes, thereby indirectly increasing extinction risk.

130 The impact of a parasite is not necessarily related to an increase in the risk of host
131 population extinction: it can simply limit the rate of population growth or maintain its
132 stability at numbers below those that would be observed in its absence (Anderson &
133 May 1979, Tompkins et al. 2002). Moreover, several mathematical models show that
134 parasites can have more complex effects, by destabilizing host population dynamics.
135 Rapid transitions from one state of unstable equilibrium to another, accompanied by
136 epidemics, may be observed (May & Anderson 1979). In some conditions, this
137 destabilization can also result in demographic cycles (May & Anderson 1979, Moller
138 2005). These theoretical results are confirmed by several empirical studies that pointed
139 out the crucial role of parasitism in the cyclicity of their host (Gulland 1992, Ives &
140 Murray 1997). This is exemplified by the nematode *Trichostrongylus tenuis* / red grouse
141 system (Dobson & Hudson 1992, Hudson et al. 1992b), although Redpath et al. (2006)
142 showed that changes in territorial behaviour can also contribute to the cyclicity of this
143 host population. Conversely, cyclicity can be eliminated by the parasite, as suggested by

144 Forchhammer and Asferg (2000) who observed that the emergence of sarcoptic mange
145 in northern red fox populations eliminated the fluctuations previously observed.

146

147 Parasitism doesn't only have demographic consequences. It can affect dispersion rates
148 and distances, as shown in great tit (*Parus major*; Heeb et al. 1999), and Baker et al.
149 (2000) described a change in home range size and social group structure in an urban red
150 fox population following a sarcoptic mange epidemic. Moreover, when it affects more
151 severely homozygote individuals (Kaeuffer et al. 2007) or favours rare genotypes
152 (Agrawal & Lively 2002), parasitism enhances genetic diversity. Such modifications of
153 spatial, social or genetic structures must be taken into account by managers, particularly
154 in a metapopulation context.

155

156 **Impact on the ecosystem**

157 Finally, the impact of parasitism often goes beyond its consequences on the studied host
158 population. It can also contribute to stabilizing or destabilizing the entire ecosystem,
159 and to favouring or reducing its biodiversity.

160 First, the parasite sometimes targets several species, and can then play a determinant
161 role in their population and community dynamics. For example it can synchronise the
162 dynamics of these species, as suggested by Holmstad et al. (2005) concerning
163 Norwegian subpopulations of sympatric willow ptarmigan (*Lagopus lagopus*) and rock
164 ptarmigan (*L. mutus*). It can also deeply alter the outcome of competition between
165 several species, in particular when they are not all equally affected by the infection
166 (Hatcher et al. 2006). The significant decline of red squirrel (*Sciurus vulgaris*) in a large
167 part of England is for example likely due to a parapoxvirus introduced with the grey

168 squirrel (*Sciurus carolinensis*), which is resistant to the disease (Tompkins et al. 2003).
169 Conversely, it appears that, in certain parts of continental North America, the nematode
170 *Parelaphostrongylus tenuis* made it difficult to introduce moose (*Alces alces*) or
171 woodland caribou (*Rangifer tarandus*), in which it causes severe neurological disorders,
172 in the presence of highly infected white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*), which is
173 not as vulnerable to it (Anderson 1972).

174 A parasite does not only affect its several host species. It interferes for example in the
175 equilibrium of predator-prey relationships, whether the species infected by the parasite
176 is the prey or the predator. Mathematical models show that this may entail the extinction
177 of one of the two species or the destabilization of population dynamics (Hatcher et al.
178 2006). In Isle Royale, USA, a parvovirus epizootic strongly reduced wolves (*Canis*
179 *lupus*) abundance, which induced a switch from top-down (predation) to bottom-up
180 (climate and trophic resources) regulation of moose population (Wilmers et al. 2006).
181 The drastic decline of the rabbit in Europe induced by infectious diseases (myxomatosis
182 and rabbit haemorrhagic disease) changed the vegetation characteristics, by limiting
183 grazing pressure caused by the rabbit, and threatened with extinction
184 specialist predators such as Iberian lynx (*Lynx pardinus*), Bonelli's eagle (*Hieraetus*
185 *fasciatus*), or Spanish imperial eagle (*Acquila heliaca*) (Thomas et al. 2005a, Delibes-
186 Mateos et al. 2007). Conversely, in Australia, where the rapid increase of rabbit
187 numbers following its introduction in the XIXth century had deeply disrupted
188 ecosystems, the introduction of the same viruses strongly reduced the size of rabbit
189 populations and enabled plant biodiversity restoration (Norbury et al. 2002, Sandell
190 2002).

191

192 Parasites thus have an important impact on the dynamics of their host populations and
193 on ecosystems, which justifies the particular vigilance and interest of managers. The
194 latter should not neglect cases where this impact seems very small, since things are not
195 always what they seem.

196

197 **Weak parasite impact: appearances can be deceptive**

198

199 **The impact of parasites is not always detected**

200 Massive mortalities induced by parasites are often easily detectable but the impact of
201 parasitism is not always so obvious. Changes in fecundity or dispersal rates in particular
202 can go unnoticed or the responsibility of parasitism in these changes be ignored (Pioz et
203 al. 2008). The effect on survival can also be more discreet, e.g. when mortality induced
204 by parasites is quite low, the disease is chronic, deaths are spread out in time, or
205 concentrated in a period of the year when the probability of carcass detection is low.
206 Moreover, when the parasite has only an indirect effect on host survival, by making the
207 host more vulnerable to predation for example, the carcasses may not be found or the
208 death may be attributed to predation.

209 In addition, revealing the potential impact of a parasite can also prove difficult on a
210 methodological point of view (McCallum & Dobson 1995, Tompkins et al. 2002). In
211 particular the prevalence (proportion of infected individuals) is not a good indicator for
212 the parasite effect's intensity. Surprisingly, microparasites can have an important
213 regulatory effect at moderate or even low prevalence, as shown by Anderson (1995) or
214 Tompkins et al. (2002). For macroparasites, the parasite burden and the aggregation
215 level of individual parasites in the host population are to be described to understand the

216 potential impact of parasitism on individual and population hosts respectively (Morand
217 & Deter 2007). Experimental approaches to confirm these effects can be implemented at
218 the population level, by massive treatment or vaccination (Hudson et al. 1992b), or at
219 the individual level, by comparison of survival or fecundity between two animal
220 batches, respectively treated and control, in their natural environment (Newey &
221 Thirgood 2004, Guitton et al. 2008).

222

223 **Parasitism has various impacts and can suddenly break out**

224 The impact of a parasite can differ between individuals, according to their exposure and
225 susceptibility to infection (Wilson et al. 2002), which depends on sex, age, body
226 condition, behaviour or hormonal modifications induced by stress for example (Rozlog
227 et al. 1999). It will also depend on whether the individual descends from a resistant or
228 sensitive genetic lineage, and whether or not it has an immune protection, acquired
229 naturally or maternally. This impact on the individual host also depends on other
230 sympatric parasites. In rabbits for example, the immunosuppressive effect of the
231 myxoma virus induces higher intensities of infections by macroparasites (Boag et al.
232 2001).

233

234 At a population scale, the effect of a parasite, so far limited, can suddenly increase with
235 ecological changes. Mean body condition for example can vary as a consequence of
236 meteorological changes or depending on density ranges and phases of the host
237 demographic cycle (Gulland 1992). The population history is also particularly
238 important: indeed, the proportion of genetically resistant or immunized hosts increases
239 with the number of epidemics experienced by the population (Guillon et al. 2009) and

240 with the intensity of the parasite's circulation during the previous months or years
241 (Fouchet et al. 2008). For interactions that induce an immune memory, a prolonged
242 absence of the agent is not a security guarantee: it leads to the loss of the acquired herd
243 immunity. Its reintroduction then might cause a destructive epidemic. As an illustration,
244 the emergence of distemper in Serengeti lions (*Panthera leo*) in 1994 can be explained
245 by the absence of the virus during the previous decade (Guiserix et al. 2007).

246 The conditions of transmission of the parasite can also vary and change its impact. In
247 addition to population density, which can for example be too low to enable the spread of
248 the infectious agent, parasite circulation also depends on the presence and density of
249 vectors or on sufficiently favourable conditions of persistence in the environment. All of
250 these factors vary in space and time, notably in relation to climate warming, and may
251 thus induce modifications in the geographical distribution and impact of parasites (De
252 La Rocques & Rioux 2008).

253 For parasites that induce more severe disease in older naive hosts, any reduction in the
254 agent's circulation intensity within populations can be catastrophic, since individuals
255 will be first infected later and develop a more severe disease. This mechanism can
256 explain the variable impact of myxomatosis according to the size of rabbit populations
257 assuming that maternal antibodies prevent severe disease in young animals (Fouchet et
258 al. 2006). It also allows us to understand how, owing to the progressive fragmentation
259 of wild populations, a parasite, which until then passed unnoticed, can be revealed
260 through a violent outbreak (Fouchet et al. 2007).

261 Lastly, the impact of parasitism also results from the interference between different
262 strains of a parasite species and different parasite species. For example, grade I virus
263 strains of myxomatosis induce mortality above 99%, whereas grade IV strains only kill

264 about 50 to 70% of infected rabbits (Fenner & Fantini 1999). The equilibrium between
265 these strains of different virulence is dynamic and strain selection can favour, according
266 to situations, the most persistent or the most virulent, especially according to host
267 demography or spatial structures (Fouchet et al. 2009). The parasite community is also
268 the seat of antagonistic or synergetic interactions between parasites that lead to a
269 pathological profile termed “pathocenosis” by analogy with biocenosis within a given
270 host population at a given time (Grmek 1969). Such interactions between parasites can
271 induce infections of variable impact from one population to another, and the
272 introduction of a new parasite can modify the impact of those already present. The
273 emergence of rabbit haemorrhagic disease, which led to a strong decrease in the size of
274 populations, for example delayed the epidemic peak induced by the myxoma virus
275 (Mutze et al. 2002). This can delay the age at first infection and thereby increase the
276 impact of the disease.

277

278 **An efficient parasite management integrating the systems’ complexity**

279

280 Understanding the complexity of interactions involving parasites is of great value for a
281 wildlife manager. It can drive to propose more relevant management strategies, aiming
282 to control parasites or for even more general purposes.

283

284 **Management of parasites that have a sanitary and/or economic impact**

285 When a parasite of wildlife presents a major sanitary or economic problem, the
286 management of the reservoir population usually aims to reduce the risk of
287 contamination to man or domestic animals. A first measure consists in reducing

288 the presence of the parasite in the wildlife reservoir by limiting the number of new
289 infections performed by each infectious animal, which depends on the number or
290 density of contagious and sensible hosts and on the infectious rate. In the best cases,
291 transmission becomes sufficiently rare for the parasite to completely disappear from the
292 reservoir population. Various methods have been experimented to reduce the number of
293 newly infected individuals (Artois et al. 2001), such as the reduction of the vectors
294 number (Trout et al. 1992) or of the host density (e.g. by culling or contraception).
295 When feasible, it may be even more effective to focus specifically on contagious
296 animals, and to reduce their density or numbers by selective cull or by administering a
297 treatment. Lastly, when a vaccine is available, it can be used to reduce sensible and/or
298 contagious hosts, provided that it effectively protects against infection or at least
299 prevents transmission, and that vaccination protocols apply to the animal species
300 concerned.

301

302 While the elimination of the parasite from its wildlife population reservoir seems to be
303 the most reliable way of preventing human or domestic animal contamination, it is
304 unfortunately often unrealistic. This is the case when the parasite is endemic in a
305 population with a large distribution range, when there are many alternative hosts, when
306 the parasite persists a long time in the environment, or when natural parasite
307 reintroductions are very frequent. Moreover, the vaccination rate required for
308 eradication is often higher than what is feasible. Besides, all types of vaccines are not
309 equally adapted to the development of “herd effect”, defined as the process by which
310 non-vaccinated animals are indirectly protected by the vaccination of conspecifics (John
311 & Samuel 2000). Indeed, while they are effective for preventing disease symptoms in

312 individuals, some vaccines do not prevent the infection, nor the transmission of the
313 parasite. The parasite thus keeps on circulating, the non-vaccinated animals continue to
314 suffer from the disease, and the targeted species or populations are still exposed to
315 possible interspecies transmission, which significantly reduces the benefits expected
316 from vaccination.

317

318

319 **Which approach for wildlife management?**

320 When the aim is not to protect man or domestic animals but to protect a wildlife
321 population, a first objective is to prevent the introduction of new parasites, particularly
322 during restocking operations (Woodford & Rossiter 1994). If domestic reservoir species
323 have been identified, it is useful to act on them. For example, dogs from the Serengeti
324 District have been vaccinated because they were probably responsible for the canine
325 distemper epidemic that killed a third of the Serengeti lion population in 1994 (Packer
326 1996, Cleaveland et al. 2000). When the wild population is already infected, managers
327 can strive to limit the number of new cases of infection. As in the sanitary context, the
328 reduction of the transmission rate in wildlife is one of the aims. However, some of the
329 measures outlined above cannot be applied in a conservation context. For example,
330 culling or contraception, which sometimes limits disease prevalence, would obviously
331 be counter-productive since they would threaten the population that needs to be
332 protected. Some other measures remain relevant, although they can be implemented in
333 different ways. A lower vaccination cover than that needed for parasite eradication can
334 still be very useful when the main purpose of vaccination is to protect the vaccinated
335 animal, or when the avoidance of large epidemics enables significant reduction in the

336 host population's extinction risk (Haydon et al. 2006). However, effectiveness of
337 vaccination campaigns for the protection of a wildlife population has often proved to be
338 limited, partly due to difficulties encountered in vaccinating some wild species. For
339 example capture can lead to some mortality or vaccines can be ineffective on wild
340 species, even close to the domestic species for which they were developed (Woodroffe
341 1999). Lastly, even low vaccination rates can reveal costly and their impact on the
342 managed host population be considered insufficient.

343

344 **Limiting parasite transmission can be harmful**

345 Limiting the transmission rate of the parasite seems attractive, whatever the context.
346 However, when taking the complexity of parasite interactions into account, it may
347 actually turn out to be harmful for the host population that has to be protected. One
348 reason is that, as we have noted, the circulation of the parasite can significantly reduce
349 its impact on the population under some conditions (Fouchet et al. 2006, Fouchet et al.
350 2007). Reduced parasite transmission leads to delay the age at first infection and hence,
351 when older hosts are more likely to die due to the infection, to increase its impact, i.e. to
352 decrease the host population size. Moreover, vaccination can have out of control
353 consequences, for example affecting evolution of the host's genetic resistance and of the
354 parasite's virulence. A high vaccination cover could limit the selection of genetically
355 resistant hosts, thereby making the population more vulnerable when vaccination is
356 stopped (Woodroffe 1999). Vaccination also affects the selection pressure between
357 parasite strains. The reduction of the circulation of the infectious agent resulting from a
358 vaccination plan should select for strains with a good persistence, possibly the less
359 virulent ones. However, Gandon et al. (2001) theoretically showed that, whereas some

360 types of vaccine lead to a decrease in virulence, imperfect vaccines that act on the
361 replication rate of the parasite favour the most virulent strains, thereby increasing the
362 parasite's impact on non-vaccinated hosts. The increase in virulence induced by
363 immunity has been observed experimentally by Mackinnon and Read (2004). Lastly,
364 one should keep in mind that controlling or eliminating a parasite can change the
365 epidemiological characteristics of another, because of the many interactions in the
366 pathocenosis.

367

368 **Taking account of management effects on infection expression**

369 The complexity of interactions involving parasites should not only be integrated
370 in management measures explicitly focusing on diseases. It should also be considered in
371 any population and environmental management decision.

372 Habitat management aiming at increasing movement of animals, as advocated by
373 demographic models in metapopulation (Hanski 1999), can have complex
374 epidemiological consequences. Hess (1996) showed that, by also facilitating parasite
375 spread, these exchanges can increase the metapopulation's extinction probability,
376 whereas the results of Fouchet et al. (2006, 2007) suggest that they can conversely limit
377 the impact of the parasite. The characteristics of the interactions between host and
378 parasites, and the initial state of the system determine the best strategy.

379 Similarly, whereas game managers often implement a significant predator control, this
380 can have unexpected effects, owing to the presence of a parasite. If the parasite induces
381 a higher mortality in preys than that caused by predation, predators can in fact limit the
382 impact of parasitism, in particular when they exert selective predation on most infected
383 animals. In some cases, the reduction of predation can thus cause a decrease in the prey

384 population. Hudson et al. (1992a) showed that reduction of predation can also
385 destabilize the prey species' dynamics, by inducing demographic cycles when the
386 population was stable, which calls for different management methods (Reynolds et al.
387 2006).

388

389 **Parasites inform about their hosts and ecosystems**

390

391 We emphasized that parasites can considerably influence the dynamics and structure of
392 populations and ecosystems even when their impact seems limited, and that an
393 understanding of these interactions is required for a suitable wildlife management.
394 Conversely, many parasite features closely depend on the characteristics of host
395 populations (Pontier et al. 2009a). The latter can be revealed, in addition to direct
396 studies, and sometimes more easily, by a better description of parasites.

397

398 **Parasites as indicators of host demography**

399 The circulation and impact of a parasite are closely linked to the host population
400 dynamics and density (Fromont et al. 1996, Fromont et al. 1998). The description of a
401 parasite's epidemiological characteristics thus often provides additional information on
402 the host demography.

403 First, the maintenance of the parasite in the population at the epidemic or endemic
404 regime depends on the host population density. The description of the parasite
405 circulation, through spatio-temporal variations in its prevalence, incidence and/or
406 impact, can help to estimate the host population density range (Lavazza et al. 1999) and
407 whether it is far from the carrying capacity (Segonds-Pichon et al. 2000).

408 On the other hand, temporal variations in the number of new cases of infection can
409 indicate host demographic fluctuations. At the inter-annual scale, phylogenetic analysis
410 of FIV strains enabled Biek et al. (2006) to determine trends in numbers of cougar
411 (*Puma concolor*) infections during the XXth century in a northern Rocky Mountains
412 population, and to show an increase in cougar number from 1980. At the intra-annual
413 scale, the increase in the number of disease cases or rapid infection spread each year at
414 the same period can reveal a seasonality of the host species' reproduction or dispersion,
415 although other factors can cause seasonality in infectious diseases (Altizer et al. 2006).
416 This type of information can be revealed in particular by parasites that are transmitted
417 by direct contact, thus that do not depend on vectors and external environment.

418

419 **Host population structure**

420 Parasites may provide information about their hosts' movements and spatial or social
421 population structure, especially when they are transmitted by direct contact since their
422 spread then depends on inter-individual contacts. The spatio-temporal pattern of the
423 spread of an epidemic wave in raccoons (*Procyon lotor*) revealed landscape elements
424 which slowed down their movements and structured their populations (Biek et al. 2007).
425 The spatial structure can also be revealed by the genetic analysis of parasites owing to
426 their rapid evolution, in particular when this structure is recent or of short duration, and
427 therefore cannot be drawn from the host's genetic data. Biek et al. (2006) were thus able
428 to detect by analysing FIV strains a spatial structure of cougar populations descended
429 from a recent demographic bottleneck.

430 The identification of host sub-populations owing to parasites is another promising
431 prospect in the study of migratory host species (Webster et al. 2002). Individuals from

432 different localities can be infected by different parasite species that can hence be used as
433 geographical markers. The two parasites *Triaenophorus crassus* and *Truttaedacnitis*
434 *truttae* enable discrimination between American and Asian origin of red salmon
435 (*Oncorhynchus nerka*) caught in the northern Pacific Ocean (Konovalov 1995), and the
436 origin of different migratory birds could be determined by analysing their haematozoans
437 (Rintamäki et al. 1998). When no parasite species can be considered as a relevant
438 geographical marker, the study can focus on genetic lineages of a same parasite
439 (Pagenkopp et al. 2008).

440 As well as the spatial structure, the social structure of the host population can also be
441 understood by the study of parasitism. For example, studies carried out in cat (*Felis*
442 *silvestris catus*) populations suggest that a population with a strong FIV prevalence is
443 likely to have a polygynous mating system with a monopolization of females, since
444 transmission by bite during aggressive contacts are more frequent (Courchamp et al.
445 1998, Fromont et al. 1998, Courchamp et al. 2000). Similarly, at the individual level,
446 the immunological status of an individual can be an indicator of its social status
447 (Courchamp et al. 2000, Natoli et al. 2005).

448

449 **At the ecosystem scale**

450 More generally, the description of parasites provides information on properties of the
451 whole ecosystem (Marcogliese 2004). Large epidemics can be an opportunity for
452 ecologists to understand the role of the affected species in the ecosystem, by observing
453 the consequences of this decrease in numbers (Danell & Hörnfeldt 1987). Moreover,
454 marine ecologists can exploit parasites to study the diet and trophic interactions in a
455 community (Marcogliese & Cone 1997). Many parasites indeed exhibit life cycles

456 involving several hosts, and the intermediate hosts are often the preys of the final hosts.
457 Whereas stomach content analyses reflect the individual's consumption during the
458 hours preceding its death, parasites reflect trophic relations at a much larger spatio-
459 temporal scale and are thus complementary to classic diet studies.

460 In a marine environment, parasites can also be good indicators for environmental
461 contamination by various polluting agents (Landsberg et al. 1998, Hogue & Swig 2007).

462 Finally, some of them could also be integrated with biodiversity indices owing to their
463 complex, multi-specific life cycles (Marcogliese 2003).

464

465

466 **Conclusion**

467 Parasites are generally invisible to the human observer, including the manager, which is
468 probably one of the reasons why their role is not always sufficiently taken into account.

469 Referring to Armand Kuris and Kevin Lafferty's work in salt marshes of about 70 ha,

470 Hudson (2005) points out that, while the biomass of parasites was comparable to that of
471 about ten elephants, much less attention is spontaneously paid to them than would be to

472 a herd of elephants in an ecosystem of this size. Parasites are full actors in their

473 ecosystems. They come into direct or indirect contact with the whole of the ecosystem's

474 components and significantly influence them. Their role is not restricted to possible

475 impact on human or domestic animal health or to massive mortality events in threatened

476 species. Understanding the role of parasites is not only a fascinating field of scientific

477 research. It is also required to better understand the dynamics of wildlife populations

478 and ecosystems that one aims to manage, in order to better control the results of

479 implemented measures.

480

481 Acknowledgements : we are grateful to Catherine Carter and Jean-Michel Gaillard for
482 fruitful comments. We thank the ANR SEST “Pathocénoses et émergence des maladies
483 transmissibles: un concept unificateur mis à l’épreuve sur des pathologies exemplaires”
484 for financial support.

485

486

487

References

488

- 489 Agrawal, A. & Lively, C.M. 2002: Infection genetics: gene-for-gene versus matching-
490 alleles models and all points in between. - *Evolutionary Ecology Research* 4: 79-
491 90.
- 492 Altizer, S., Dobson, A.P., Hosseini, P., Hudson, P.J., Pascual, M. & Rohani, P. 2006:
493 Seasonality and the dynamics of infectious diseases. - *Ecology Letters* 9: 467-
494 484.
- 495 Anderson, R.C. 1972: The ecological relationships of meningeal worm and native
496 cervids in North America. - *Journal of Wildlife Diseases* 8: 304-310.
- 497 Anderson, R.M. 1995: Evolutionary pressures in the spread and persistence of
498 infectious agents in vertebrate populations. - *Parasitology* 111: S15-S31.
- 499 Anderson, R.M. & May, R.M. 1979: Population biology of infectious diseases: Part I. -
500 *Nature* 280: 361-367.
- 501 Artois, M., Delahay, R., Guberti, V. & Cheeseman, C. 2001: Control of infectious
502 diseases of wildlife in Europe. - *The Veterinary Journal* 162: 141-152.
- 503 Baker, P.J., Funk, S.M., Harris, S. & White, P.C.L. 2000: Flexible spatial organization
504 of urban foxes, *Vulpes vulpes*, before and during an outbreak of sarcoptic
505 mange. - *Animal Behaviour* 59: 127-146.
- 506 Berthier, K., Langlais, M., Auger, P. & Pontier, D. 2000: Effects of the feline
507 panleukemia virus on feral cat populations on islands. - *Proceedings of the*
508 *Royal Society of London (Series B)* 267: 2049-2056.
- 509 Biek, R., Drummond, A.J. & Poss, M. 2006: A virus reveals population structure and
510 recent demographic history of its carnivore host. - *Science* 311: 538-541.
- 511 Biek, R., Henderson, J.C., Waller, L.A., Rupprecht, C.E. & Real, L.A. 2007: A high-
512 resolution genetic signature of demographic and spatial expansion in epizootic
513 rabies virus. - *PNAS* 104: 7993-7998.
- 514 Boag, B., Lello, J., Fenton, A., Tompkins, D.M. & Hudson, P.J. 2001: Patterns of
515 parasite aggregation in the wild European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). -
516 *International Journal for Parasitology* 31: 1421-1428.
- 517 Cleaveland, S., Appel, M.G.J., Roelke-Parker, M.E., Chalmers, W.S.K., Chillingworth,
518 C., Kaare, M. & Dye, C. 2000: Serological and demographic evidence for
519 domestic dogs as a source of canine distemper virus infection for Serengeti
520 wildlife. - *Veterinary Microbiology* 72: 217-227.

- 521 Courchamp, F., Say, L. & Pontier, D. 2000: Transmission of feline immunodeficiency
522 virus in a population of domestic cats (*Felis catus*). - *Wildlife Research* 27: 603-
523 611.
- 524 Courchamp, F., Yoccoz, N.G., Artois, M. & Pontier, D. 1998: At-risk individuals in
525 Feline Immunodeficiency Virus epidemiology: Evidence from a multivariate
526 approach in a natural population of domestic cats (*Felis catus*). - *Epidemiology*
527 *and Infection* 121: 227-236.
- 528 Danell, K. & Hörnfeldt, B. 1987: Numerical responses by populations of red fox and
529 mountain hare during an outbreak of sarcoptic mange. - *Oecologia* 73: 533-536.
- 530 De La Rocques, S. & Rioux, J.A. 2008: Influence des changements climatiques sur
531 l'épidémiologie des maladies transmissibles. - *Bulletin de la Société de*
532 *Pathologie Exotique* 101: 213-219.
- 533 Delibes-Mateos, M., Redpath, S.M., Angulo, E., Ferreras, P. & Villafuerte, R. 2007:
534 Rabbits as a keystone species in southern Europe. - *Biological Conservation*
535 137: 149-156.
- 536 Dobson, A.P. & Hudson, P.J. 1992: Regulation and stability of a free-living host-
537 parasite system: *Trichostrongylus tenuis* in red grouse. *Population models*. -
538 *Journal of Animal Ecology* 61: 487-498.
- 539 Fenner, F. & Fantini, B. 1999: Biological control of vertebrate pests. The history of
540 myxomatosis, an experiment in evolution. - CABI Publishing, Oxon, 339 pp.
- 541 Fenner, F. & Ross, J. 1994: Myxomatosis. - In: Thompson, H.V. & King, C.M. (Eds.);
542 The European rabbit. The history and biology of a successful colonizer. Oxford
543 University Press, pp. 205-239.
- 544 Forchhammer, M.C. & Asferg, T. 2000: Invading parasites cause a structural shift in red
545 fox dynamics. - *Proceedings of the Royal Society of London (Series B)* 267:
546 779-786.
- 547 Fouchet, D., Guitton, J.-S., Marchandeu, S. & Pontier, D. 2008: Impact of
548 myxomatosis in relation to local persistence in wild rabbit populations: The role
549 of waning immunity and the reproductive period. - *Journal of Theoretical*
550 *Biology* 250: 593-605.
- 551 Fouchet, D., Le Pendu, J., Guitton, J.-S., Guiserix, M., Marchandeu, S. & Pontier, D.
552 2009: Evolution of RHDV in a spatially and genetically heterogeneous rabbit
553 population. - *Journal of Theoretical Biology* In press.
- 554 Fouchet, D., Marchandeu, S., Bahi-Jaber, N. & Pontier, D. 2007: The role of maternal
555 antibodies in the emergence of severe disease as a result of fragmentation. -
556 *Journal of the Royal Society Interface* 4: 479-489.
- 557 Fouchet, D., Marchandeu, S., Langlais, M. & Pontier, D. 2006: Waning of maternal
558 immunity and the impact of diseases: the example of myxomatosis in natural
559 rabbit populations. - *Journal of Theoretical Biology* 242: 81-89.
- 560 Fromont, E., Artois, M. & Pontier, D. 1996: Cat population structure and circulation of
561 feline viruses. - *Acta Oecologica* 17: 609-620.
- 562 Fromont, E., Pontier, D. & Langlais, M. 1998: Dynamics of a feline retrovirus (FeLV)
563 in host populations with variable spatial structure. - *Proceedings of the Royal*
564 *Society of London (Series B)* 265: 1097-1104.
- 565 Gandon, S., Mackinnon, M., Nee, S. & Read, A.F. 2001: Imperfect vaccines and the
566 evolution of pathogen virulence. - *Nature* 414: 751-756.
- 567 Grmek, M.D. 1969: Préliminaires d'une étude historique des maladies. - *Annales ESC*.
568 6: 1473-1483.

- 569 Guillon, P., Ruvoen-Clouet, N., Le Moullac-Vaidye, B., Marchandeau, S. & Le Pendu,
570 J. 2009: Association between expression of the H histo-blood group antigen,
571 alpha1,2fucosyltransferases polymorphism of wild rabbits, and sensitivity to
572 rabbit hemorrhagic disease virus. - *Glycobiology* 19: 21-28.
- 573 Guiserix, M., Bahi-Jaber, N., Fouchet, D., Sauvage, F. & Pontier, D. 2007: The canine
574 distemper epidemic in Serengeti: are lions victims of a new highly virulent
575 canine distemper virus strain, or is pathogen circulation stochasticity to blame? -
576 *Journal of the Royal Society Interface* 4: 1127-1134.
- 577 Guitton, J.-S., Devillard, S., Guenezan, M., Fouchet, D., Pontier, D. & Marchandeau, S.
578 2008: Vaccination of free-living juvenile wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)
579 against myxomatosis improved their survival. - *Preventive Veterinary Medicine*
580 84: 1-10.
- 581 Gulland, F.M. 1992: The role of nematode parasites in Soay sheep (*Ovis aries* L.)
582 mortality during a population crash. - *Parasitology* 105: 493-503.
- 583 Hanski, I. 1999: Metapopulation ecology. - Oxford University Press, 313 pp.
- 584 Hatcher, M.J., Dick, J.T.A. & Dunn, A.M. 2006: How parasites affect interactions
585 between competitors and predators. - *Ecology Letters* 9: 1253-1271.
- 586 Haydon, D.T., Randall, D.A., Matthews, L., Knobel, D.L., Tallents, L.A., Gravenor,
587 M.B., Williams, S.D., Pollinger, J.P., Cleaveland, S., Woolhouse, M.E.J.,
588 Sillero-Zubiri, C., Marino, J., Macdonald, D.W. & Laurenson, M.K. 2006: Low-
589 coverage vaccination strategies for the conservation of endangered species. -
590 *Nature* 443: 692-695.
- 591 Heeb, P., Werner, I., Mateman, A.C., Kölliker, M., Brinkhof, M.W., Lessells, C.M. &
592 Richner, H. 1999: Ectoparasite infestation and sex-biased local recruitment of
593 hosts. - *Nature* 400: 63-65.
- 594 Hess, G. 1996: Disease in metapopulation models: implications for conservation. -
595 *Ecology* 77: 1617-1632.
- 596 Hogue, C. & Swig, B. 2007: Habitat quality and endoparasitism in the Pacific sanddab
597 *Citharichthys sordidus* from Santa Monica Bay, southern California. - *Journal of*
598 *Fish Biology* 70: 231-242.
- 599 Holmstad, P.R., Hudson, P.J. & Skorpung, A. 2005: The influence of a parasite
600 community on the dynamics of a host population: a longitudinal study on willow
601 ptarmigan and their parasites. - *Oikos* 111: 377-391.
- 602 Hudson, P.J. 2005: Parasites, diversity, and the ecosystem. - In: Thomas, F., Renaud, F.
603 & Guégan, J.-F. (Eds.); *Parasitism and Ecosystems*. Oxford University Press,
604 USA, pp. 1-12.
- 605 Hudson, P.J., Dobson, A.P. & Newborn, D. 1992a: Do parasites make prey vulnerable
606 to predation? red grouse and parasites. - *Journal of Animal Ecology* 61: 681-
607 692.
- 608 Hudson, P.J., Newborn, D. & Dobson, A.P. 1992b: Regulation and stability of a free-
609 living host-parasite system: *Trichostrongylus tenuis* in red grouse. I. Monitoring
610 and parasite reduction experiments. - *Journal of Animal Ecology* 61: 477-486.
- 611 Hudson, P.J., Rizzoli, A., Grenfell, B.T., Heesterbeek, H. & Dobson, A.P. 2002: The
612 ecology of wildlife diseases. - Oxford University Press, New York, 197 pp.
- 613 Ives, A.L. & Murray, D.L. 1997: Can sublethal parasitism destabilize predator-prey
614 population dynamics? A model of snowshoe hares, predators and parasites. -
615 *Journal of Animal Ecology* 66: 265-278.

- 616 Jansen, B.D., Krausman, P.R., Heffelfinger, J.R., Noon, T.H. & Devos Jr, J.C. 2005:
617 Population dynamics and behaviour of bighorn sheep with infectious
618 keratoconjunctivitis. - *Journal of Wildlife Management* 71: 571-575.
- 619 John, T.J. & Samuel, R. 2000: Herd immunity and herd effect: new insights and
620 definitions. - *European Journal of Epidemiology* 16: 601-606.
- 621 Kaeuffer, R., Coltman, D.W., Chapuis, J.L., Pontier, D. & Réale, D. 2007: Unexpected
622 heterozygotity in an island mouflon population founded by a single pair of
623 individuals. - *Proceedings of the Royal Society of London (Series B)* 274: 527-
624 533.
- 625 Kallio, E.R., Poikonen, A., Vaheri, A., Vapalahti, O., Henttonen, H., Koskela, E. &
626 Mappes, T. 2006: Maternal antibodies postpone hantavirus infection and
627 enhance individual breeding success. - *Proceedings of the Royal Society of*
628 *London (Series B)* 273: 2771-2776.
- 629 Kat, P.W., Alexander, K.A., Smith, J.S. & Munson, L. 1995: rabies and African wild
630 dogs in Kenya. - *Proceedings of the Royal Society of London (Series B)* 262:
631 229-233.
- 632 Konovalov, S.M. 1995: Parasites as indicators of biological processes, with special
633 reference to sockeye salmon (*Oncorhynchus nerka*). - *Canadian Journal of*
634 *Fisheries and Aquatic Sciences* 52 (Suppl. 1): 202-212.
- 635 Landsberg, J.H., Blakesley, B.A., Reese, R.O., Mcrae, G. & Forstchen, P.R. 1998:
636 Parasites of fish as indicators of environmental stress. - *Environmental*
637 *Monitoring and Assessment* 51: 211-232.
- 638 Lavazza, A., Guberti, V., Ferri, M., Zanni, M.L., Poglayen, G., Nardin, A. & Capucci,
639 L. 1999: Epidemiology of EBHS in Modena province (North Italy). - In:
640 Nettleton, P. (Ed.); *Proceedings 4th International Congress of Veterinary*
641 *Virology, ESVV, Edinburgh (Scotland)*: 34-37.
- 642 Mackinnon, M.J. & Read, A.F. 2004: Immunity promotes virulence evolution in a
643 malaria model. - *PLoS Biology* 2: e230.
- 644 Marchandeau, S., Chantal, J., Portejoie, Y., Barraud, S. & Chaval, Y. 1998: Impact of
645 viral hemorrhagic disease on wild population of European rabbits in France. -
646 *Journal of Wildlife Diseases* 34: 429-435.
- 647 Marcogliese, D.J. 2003: Food webs and biodiversity: are parasites the missing link? -
648 *Journal of Parasitology* 89 (Suppl.): S106-S113.
- 649 Marcogliese, D.J. 2004: Parasites: small players with crucial roles in the ecological
650 theater. - *EcoHealth* 1: 151-164.
- 651 Marcogliese, D.J. & Cone, D.K. 1997: Food webs: a plea for parasites. - *Trends in*
652 *Ecology and Evolution* 12: 320-325.
- 653 May, R.M. & Anderson, R.M. 1979: Population biology of infectious diseases: Part II. -
654 *Nature* 280: 455-461.
- 655 McCallum, H. & Dobson, A.P. 1995: Detecting disease and parasite threats to
656 endangered species and ecosystems. - *Trends in Ecology and Evolution* 10: 190-
657 194.
- 658 Moller, A.P. 2005: Parasitism and the regulation of host populations. - In: Thomas, F.,
659 Renaud, F. & Guégan, J.-F. (Eds.); *Parasitism and Ecosystems*. Oxford
660 University Press, USA, pp. 43-53.
- 661 Morand, S. & Deter, J. 2007: Parasitisme et régulation des populations hôtes. - In:
662 Thomas, F., Guégan, J.-F. & Renaud, F. (Eds.); *Ecologie et évolution des*
663 *systèmes parasités*. De Boek & Larcier, Bruxelles, pp. 13-56.

- 664 Mutze, G., Bird, P., Kovaliski, J., Peacock, D., Jennings, S. & Cooke, B. 2002:
665 Emerging epidemiological patterns in rabbit haemorrhagic disease, its
666 interaction with myxomatosis, and their effects on rabbit populations in South
667 Australia. - *Wildlife Research* 29: 577-590.
- 668 Natoli, E., Say, L., Cafazzo, S., Bonanni, R., Schmid, M. & Pontier, D. 2005: Bold
669 attitude makes male urban feral domestic cats more vulnerable to Feline
670 Immunodeficiency Virus. - *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29: 151-
671 157.
- 672 Newey, S. & Thirgood, S. 2004: Parasite-mediated reduction in fecundity of mountain
673 hares. - *Proceedings of the Royal Society of London (Series B)* 271: S413-S415.
- 674 Norbury, G., Heyward, R. & Parkes, J. 2002: Short-term ecological effects of rabbit
675 haemorrhagic disease in the short-tussock grassland of the South Island, New
676 Zealand. - *Wildlife Research* 29: 599-604.
- 677 Packer, C. 1996: Coping with a lion killer. - *Natural History* 6: 14-17.
- 678 Pagenkopp, K.M., Klicka, J., Durrant, K.L., Garvin, J.C. & Fleischer, R.C. 2008:
679 Geographic variation in malarial parasite lineages in the common yellowthroat
680 (*Geothlypis trichas*). - *Conservation Genetics*.
- 681 Pioz, M., Loison, A., Gibert, P., Jullien, J.-M., Artois, M. & Gilot-Fromont, E. 2008:
682 Antibodies against Salmonella is associated with reduced reproductive success
683 in female alpine chamois (*Rupicapra rupicapra*). - *Canadian Journal of Zoology*
684 86: 1111-1120.
- 685 Pontier, D., Fouchet, D., Bahi-Jaber, N., Poulet, H., Guiserix, M., Natoli, E. & Sauvage,
686 F. 2009a: When domestic cat (*Felis silvestris catus*) population structures
687 interact with their viruses. - *Comptes Rendus Biologies* In press.
- 688 Pontier, D., Guiserix, M., Fouchet, D., Sauvage, F. & Gonzalez, J.-P. 2009b:
689 Emergence of infectious diseases: when hidden pathogens break out. - *Comptes*
690 *Rendus Biologies* In press.
- 691 Redpath, S.M., Mougeot, F., Leckie, F.M., Elston, D.A. & Hudson, P.J. 2006: Testing
692 the role of parasites in driving the cyclic population dynamics of a gamebird. -
693 *Ecology Letters* 9: 410-418.
- 694 Reynolds, J.C., O'Mahony, D. & Aebischer, N.J. 2006: Implications of 'cyclical'
695 population dynamics for the conservation of Irish hares (*Lepus timidus*
696 *hibernicus*). - *Journal of Zoology* 270: 408-413.
- 697 Rintamäki, P.T., Ojanen, M., Pakkala, H. & Tynjälä, M. 1998: Blood parasites of
698 migrating Willow Warblers (*Phylloscopus trochilus*) at a stopover site. -
699 *Canadian Journal of Zoology* 76: 984-988.
- 700 Riordan, P., Hudson, P.J. & Albon, S. 2007: Do parasites matter? Infectious diseases
701 and the conservation of host populations. - In: Macdonald, D.W. & Service, K.
702 (Eds.); *Key topics in conservation biology*. Blackwell Publ., pp. 156-172.
- 703 Rossi, S., Fromont, E., Pontier, D., Crucière, C., Hars, J., Barrat, J., Pacholek, X. &
704 Artois, M. 2005: Incidence and persistence of classical swine fever in free-
705 ranging wild boar (*Sus scrofa*). - *Epidemiology and Infection* 133: 119-125.
- 706 Rozlog, L.A., Kiecolt-Glaser, J.K., Marucha, P.T., Sheridan, J.F. & Glaser, R. 1999:
707 Stress and immunity: implications for viral disease and wound healing. - *Journal*
708 *of periodontology* 70: 786-792.
- 709 Sandell, P.R. 2002: Implications of rabbit haemorrhagic disease for the short-term
710 recovery of semi-arid woodland communities in north-west Victoria. - *Wildlife*
711 *Research* 29: 591-598.

- 712 Segonds-Pichon, A., Ferté, H., Gaillard, J.-M., Lamarque, F. & Duncan, P. 2000:
713 Nematode infestation and body condition in roe deer (*Capreolus capreolus*). -
714 *Game and Wildlife Science* 17: 241-258.
- 715 Thomas, F., Bonsall, M.B. & Dobson, A.P. 2005a: Parasitism, biodiversity and
716 conservation. - In: Thomas, F., Renaud, F. & Guégan, J.-F. (Eds.); *Parasitism
717 and Ecosystems*. Oxford University Press, USA, pp. 124-139.
- 718 Thomas, F., Renaud, F. & Guégan, J.-F. 2005b: *Parasitism and Ecosystems*. - Oxford
719 University Press, USA, 232 pp.
- 720 Tompkins, D.M., Dobson, A.P., Arneberg, P., Begon, M.E., Cattadori, I.M., Greenman,
721 J.V., Heesterbeek, H., Hudson, P.J., Newborn, D., Pugliese, A., Rizzoli, A.P.,
722 Rosà, R., Rosso, F. & Wilson, K. 2002: Parasites and host population dynamics.
723 - In: Hudson, P., Rizzoli, A., Grenfell, B., Heesterbeek, H. & Dobson, A. (Eds.);
724 *The ecology of wildlife diseases*. Oxford University Press, New York, pp. 45-
725 62.
- 726 Tompkins, D.M., White, A.R. & Boots, M. 2003: Ecological replacement of native red
727 squirrels by invasive greys driven by disease. - *Ecology Letters* 6: 189-196.
- 728 Toussaint, J.-F., Vandembussche, F., Mast, J., De Meester, L., Goris, N., Van Dessel,
729 W., Vanodenbische, E., Kerkhofs, P., De Clercq, K., Zientara, S., Sailleau, C.,
730 Czapliski, G., Depoorter, G. & Dochy, J.-M. 2006: Bluetongue in northern
731 Europe. - *The Veterinary Record* September 2: 327.
- 732 Trout, R.C., Ross, J., Tittensor, A.H. & Fox, A.P. 1992: The effect on a british wild
733 rabbit population (*Oryctolagus cuniculus*) of manipulating myxomatosis. -
734 *Journal of Applied Ecology* 29: 679-686.
- 735 Webster, J.P. 2001: Rats, cats, people and parasites: the impact of latent toxoplasmosis
736 on behaviour. - *Microbes and Infection* 3: 1037-1045.
- 737 Webster, M.S., Marra, P.P., Haig, S.M., Bensch, S. & Holmes, R.T. 2002: Links
738 between worlds: unraveling migratory connectivity. - *Trends in Ecology and
739 Evolution* 17: 76-83.
- 740 Wilmers, C.C., Post, E., Peterson, R.O. & Vucetich, J.A. 2006: Predator disease out-
741 break modulates top-down, bottom-up and climatic effects on herbivore
742 population dynamics. - *Ecology Letters* 9: 383-389.
- 743 Wilson, K., Bjornstad, A.P., Dobson, A.P., Merler, S., Pogliayen, G., Randolph, S.E.,
744 Read, A. & Skorpington, A. 2002: Heterogeneities in macroparasite infections:
745 patterns and processes. - In: Hudson, P., Rizzoli, A., Grenfell, B., Heesterbeek,
746 H. & Dobson, A. (Eds.); *The ecology of wildlife diseases*. Oxford University
747 Press, New York, pp. 6-44.
- 748 Wobeser, G. 2002: Disease management strategies for wildlife. - *Revue scientifique et
749 technique de l'Office international des Epizooties* 21: 159-178.
- 750 Woodford, M.H. & Rossiter, P.B. 1994: Disease risks associated with wildlife
751 translocation projects. - In: Olney, P.J.S., Mace, G.M. & Feistner, A.T.C. (Eds.);
752 *Creative conservation: Interactive management of wild and captive animals*.
753 Chapman & Hall, London, pp. 178-200.
- 754 Woodroffe, R. 1999: Managing disease threats to wild mammals. - *Animal
755 Conservation* 2: 185-193.
- 756
757

RESUME

Le travail présenté dans ce manuscrit traite des mécanismes d'émergence des maladies infectieuses. Une première partie du texte est consacrée à la réflexion menée sur ces processus, et à leurs conséquences pour la gestion des maladies. Dans une deuxième partie nous exposons les travaux de modélisation réalisés ; l'objectif est de tester si des changements dans l'expression d'une infection peuvent être expliqués par la dynamique de circulation de l'agent infectieux dans la population hôte, à travers la protection de groupe. Nous montrons que l'apparition de la maladie de Carré chez les lions du Serengeti peut être due à une perte d'immunité de groupe suite à l'extinction du virus. Nous étudions ensuite les conséquences sur le patron épidémique d'une protection partiellement croisée entre souches. Enfin, nous intégrons à cette problématique la structure spatiale de la population hôte, pour expliquer des observations faites sur les systèmes lagomorphes/lagovirus en France.

MOTS-CLES

maladies infectieuses – émergence – modélisation dynamique stochastique – patron épidémique – immunité de groupe – protection partiellement croisée – maladie de Carré – lions du Serengeti – maladie hémorragique du lapin – syndrome du lièvre brun européen.

TITLE

Emerging infectious diseases: the role of herd protection loss due to stochastic fluctuations in microparasite circulation, within both well-mixed and spatially structured host populations.

ABSTRACT

The study presented here aims to suggest and to test several mechanisms to explain how infectious diseases impact could increase, in relation to microparasite circulation and loss of herd protection. We first introduce the main characteristics of host/microparasite interaction and display some knowledge about emerging infectious diseases, and their consequences for diseases control. Stochastic modelling is then used to study epidemic patterns under several hypotheses and for different host/parasite systems: i) we explain canine distemper emergence in Serengeti lions through a break in virus circulation and the resulting loss of herd immunity; ii) we study the consequences of partial cross-protection induced in hosts by different strains in a small homogeneous host population; and iii) we extend this study to spatially structured host populations to explain data observed in lagomorphs/lagoviruses in France.

KEY-WORDS

infectious diseases – emergence – dynamic modelling – stochastic models – epidemic patterns – herd immunity – partial cross-protection – canine distemper disease – Serengeti lions – rabbit hemorrhagic disease (RHD) – European brown hare syndrome (EBHS).

DISCIPLINE

 Biologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

UMR-CNRS 5558 – Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive – Université de Lyon
Université Claude Bernard Lyon1, bât. Mendel, 43 bd du 11 novembre 1918,
69622 Villeurbanne Cedex.