

De l'agent zoonotique aux zoonoses. Diversité et unicité d'un concept en pleine évolution

Marc Savey¹ (marc.savey@anses.fr), Paul Martin¹, Jean-Claude Desenclos²

1/ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, France

2/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

L'importance des zoonoses en santé publique est établie, et leur compréhension bénéficie des progrès considérables accomplis en matière de caractérisation biologique des agents responsables et de connaissance des modalités de leur circulation. Les définitions des zoonoses sont aujourd'hui de plus en plus focalisées sur les caractéristiques moléculaires et épidémiologiques des agents responsables et valorisent la compréhension de leur cycle de transmission.

Depuis le milieu du 20^{ème} siècle, par un effort considérable en France, des progrès très significatifs ont permis la quasi-éradication du réservoir animal autochtone (rage, brucelloses, ESB) ou une nette diminution de la prévalence humaine (listériose). De nouvelles méthodes d'investigation (épidémiologie d'intervention, épidémiologie moléculaire) ont été développées, reposant sur une collaboration étroite entre Centre nationaux de référence (CNR), Laboratoires nationaux de référence (LNR), structures d'épidémiosurveillance et d'épidémiologie d'intervention, et services de contrôle de l'État.

Les possibilités de réémergence de zoonoses classiques (tuberculose, charbon, rage) sont réelles, mais ce sont les émergences le plus souvent liées à l'évolution de l'interaction entre l'Homme et son environnement qui sont les plus préoccupantes pour l'avenir. Le développement de l'antibiorésistance chez des agents zoonotiques mérite aussi une attention particulière.

Mots clés / Key words

Zoonoses, épidémiologie moléculaire, épidémiologie d'intervention, réservoir animal, santé publique / Zoonoses, molecular epidemiology, intervention epidemiology, animal reservoir, public health

Les zoonoses occupent une place originale au sein des maladies transmissibles. Elles ont été, depuis les travaux princeps de Louis Pasteur sur la rage et le charbon, à l'origine d'évolutions conceptuelles majeures en matière de maladies infectieuses et parasitaires.

Zoonoses et agents zoonotiques

Si la perception commune de ce qu'est une zoonose est solidement ancrée dans l'esprit du public au travers de la définition de l'Organisation mondiale de la santé (1959), plus ou moins reprise dans nos dictionnaires habituels (encadré 1), le concept n'a été revisité que très récemment [1-3] malgré les progrès très significatifs accomplis depuis plus d'une vingtaine d'années en matière de biologie et d'épidémiologie des agents responsables.

C'est ainsi que la notion de « zoonose – maladie », difficile à préciser et bien souvent ambiguë [2] est de plus en plus fréquemment remplacée par celle d'agent zoonotique ou d'agent responsable de zoonose. En effet, une infection chez un animal apparemment sain (non malade) peut constituer un facteur d'exposition humaine très significatif si l'animal est excréteur de l'agent zoonotique (cas de l'animal infecté par le virus rabique en fin d'incubation) ou source de denrée alimentaire contaminée (cas de la listériose). C'est pour cela que les définitions les plus récemment proposées pour les zoonoses et leurs agents étiologiques insistent surtout sur la circulation entre l'Homme et un (ou des) animal(aux) vertébré(s), quelles qu'en soient les conséquences (maladie ou portage) et les modalités (encadré 1). Cette notion permet de mieux comprendre leur cycle, leurs modalités de circulation et la diversité de leur impact sur les populations humaines ou d'animaux vertébrés. L'importance de

From the zoonotic agent to zoonoses. Diversity and unicity of a concept with brand new trends

The impact of zoonoses on public health is documented, and the knowledge of such diseases benefits from significant improvements in biological characterization of causal agents, and in the knowledge of their paths of dissemination. The definitions of zoonoses are currently more and more focused on molecular and epidemiological characteristics of causal agents and highlight the understanding of their transmission cycle.

Since midst of the 20th century, due to considerable efforts in France, significant progress enabled to nearly eradicate the autochthonous animal reservoir (rabies, brucellosis, BSE) or clearly lower human prevalence (listeriosis). New investigation methods (intervention epidemiology, molecular epidemiology) were set up, based on a tight collaboration between National Reference Centres (NRC), National Reference Laboratories (NRL), epidemiological surveillance and intervention epidemiology organisations, and State control departments.

The reemerging of well-known zoonoses (such as tuberculosis, anthrax, and rabies), is likely to occur, but zoonoses that emerge more often linked to the evolution in interaction between humans and their environment are of greater concern in the future. Increasing antimicrobial resistance in zoonotic agents should be particularly addressed.

la circulation d'un agent zoonotique entre les animaux et les hommes, et surtout au sein de la population humaine, a permis de distinguer trois grandes catégories de zoonoses (encadré 2) ; cette distinction ouvre des perspectives très innovantes en matière de modélisation de la transmission et de biologie intégrative¹ [1;3]. La diversité des cycles zoonotiques et du positionnement de l'Homme et des animaux au sein de chacun d'entre eux ne doit pas faire oublier l'unicité du concept de zoonose et son utilité dans la mise en œuvre des mesures de prévention et de contrôle. [2;4].

À cet égard, il n'est pas inutile de jeter un regard vers le passé récent pour illustrer à la fois les actions entreprises et les résultats obtenus vis-à-vis de zoonoses majeures en France.

Prévention et contrôle des zoonoses : bilan et évolution

Le contrôle des réservoirs d'agents zoonotiques, constitué par des animaux vertébrés domestiques ou sauvages, a été l'un des deux moteurs essentiels de l'action de l'État en matière de santé animale dans la deuxième moitié du siècle passé. Le second était dédié à la lutte contre les grandes épizooties (fièvre aphteuse, peste porcine classique...), maladies purement animales.

L'action vis-à-vis des maladies zoonotiques n'a pas fait l'objet de grands débats tant il était évident, à la sortie de la deuxième guerre mondiale, que la situation de la France dans ce domaine ne pouvait perdurer, compte-tenu à la fois des

¹ La biologie intégrative (*integrative systems biology*) s'efforce de développer une compréhension globale d'un phénomène biologique à partir de l'interaction de ses divers composants en les intégrant à différentes échelles : fonctionnelle (de la molécule à la population), spatiale et temporelle.

Encadré 1 Définitions des zoonoses et des agents zoonotiques / Box 1 Definitions of zoonoses and zoonotic agents

- Organisation mondiale de la santé (1959) – Union européenne (1992)
Les zoonoses sont les maladies et les infections qui se transmettent naturellement des animaux [vertébrés] à l'Homme et vice-versa.
- Petit Larousse de la médecine (1976) – Petit Larousse Illustré (1997)
C'est une maladie atteignant les animaux pouvant être transmise à l'Homme.
- Savey et Dufour (2004) [2]
Les zoonoses sont des maladies, infections ou infestations provoquées par des agents transmissibles (bactéries, virus, parasites ou prions) se développant au moins chez deux espèces de vertébrés dont l'Homme.
Les agents responsables de zoonoses sont des agents transmissibles (bactéries, virus, parasites ou prions) qui ne sont pas inféodés à un seul hôte (animal ou humain) et qui peuvent provoquer une infection ou une infestation (avec ou sans maladie cliniquement exprimée) chez au moins deux espèces de vertébrés dont l'Homme.

risques très significatifs pour la santé publique, des pertes supportées par les filières de l'élevage français (de la production à la transformation des denrées alimentaires d'origine animale) et des obstacles aux échanges au sein d'une Union européenne en plein développement. Ainsi, la tuberculose à *Mycobacterium bovis* et les brucelloses chez les ruminants domestiques ont-elles fait l'objet de rigoureux et coûteux programmes de lutte qui ont abouti à leur quasi-éradication dans notre pays. Cette situation a été reconnue par l'attribution à la France, au sein de l'Union européenne, du statut d'État officiellement indemne de tuberculose bovine (2001), puis de brucellose (2004). Ce statut ne doit néanmoins pas être considéré comme définitivement acquis, notamment en matière de tuberculose, comme le montre en France la persistance de *M. bovis* dans quelques cheptels bovins, associée dans certains cas à la présence de *M. bovis* dans la faune sauvage [5], et plus encore en Grande-Bretagne avec le spectaculaire retour de la tuberculose chez les bovins à partir d'un réservoir sauvage (le blaireau) et la réémergence des questions de santé publique qui en découlent.

Des événements sont venus, au cours du dernier quart du 20^{ème} siècle, profondément modifier dans notre pays les perspectives en matière de contrôle des zoonoses chez l'animal réservoir ; il s'agit de la réémergence de la rage en 1968 et des épidémies de listériose des années 1980 et 1990, et de l'émergence d'une nouvelle maladie toujours mortelle pour l'Homme : le variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La réapparition de la **rage**, dans un pays qui avait éradiqué la « rage citadine » ou « rage canine » au début du 20^{ème} siècle, a profondément marqué les esprits puisqu'à partir des marges orientales de notre pays, elle s'est étendue sur près de la moitié de sa superficie. Il a fallu inventer de nouveaux outils (vaccins atténués actifs par voie orale) et de nouvelles méthodes (vaccination par moyens aériens : avions, hélicoptères) pour contrôler l'infection du réservoir animal, en l'occurrence le renard. Le succès a été au rendez-vous puisque la France est officiellement indemne de rage terrestre depuis 1998 et que les quelques épisodes de réémergence qui ont suivi ont été contrôlés efficacement aux confins des

frontières du Nord-est. Il a été ainsi démontré que la vaccination permettait de contrôler efficacement, en faune sauvage, un réservoir animal que les méthodes classiques (destruction, chasse) n'avaient pas maîtrisé. Néanmoins, la vigilance reste de mise, suite aux introductions non contrôlées de chiens infectés en provenance essentiellement du Maghreb, exprimant la rage sur le territoire national.

La caractérisation d'épidémies à *Listeria monocytogenes* liées à la consommation d'aliments contaminés (notamment de la langue de porc en gelée ou des fromages au lait cru d'origine bovine) a fait prendre conscience de la nécessité d'une lutte organisée et intégrée. Cette lutte doit associer la surveillance des cas humains par la déclaration obligatoire, l'identification et la caractérisation génétique des souches, la détection des cas groupés (au moins trois cas dus à la même souche survenant dans un intervalle de temps défini), des conseils de prévention pour les sujets à risque (femmes enceintes essentiellement), l'identification des aliments incriminés et le contrôle en aval des filières agro-alimentaires (industrie de transformation et commercialisation). La maladie animale correspondante n'étant pas associée à la survenue de cas humains et le portage animal étant largement répandu compte-tenu du caractère tellurique du réservoir (la listériose est une saprozoose à réservoir hydro-tellurique enrichi par l'animal), le système de contrôle s'est donc focalisé sur l'aval des filières agro-alimentaires pour réduire l'exposition des consommateurs. Un seuil de 100 bactéries par gramme à la date limite de consommation a été fixé. L'effort considérable des industries agro-alimentaires et la sophistication des systèmes de surveillance ont permis de diviser par quatre le nombre de cas (sporadiques ou non) en une dizaine d'années.

L'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) chez les bovins, qui a résulté d'une évolution de l'alimentation des bovins (production et utilisation à grande échelle des farines de viandes et d'os (FVO) d'origine bovine dans les aliments du bétail), a été responsable de l'émergence d'une nouvelle maladie humaine toujours mortelle, le v-MCJ (variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob) chez l'Homme, essentiellement transmissible par ingestion d'aliments issus de bovins infectés. Les mesures progressivement adoptées au cours de la période 1990-2000 (entre autres : interdiction des FVO dans l'alimentation des ruminants puis de toutes les espèces animales, détection et incinération des bovins atteints, interdiction systématique à la consommation des abats à risque spécifique, ...) ont permis de limiter très significativement le nombre de cas humains, et d'obtenir la quasi-éradication de la maladie animale².

Ces exemples parmi d'autres permettent d'illustrer la nécessaire collaboration entre santé publique humaine et vétérinaire, aussi bien pour les zoonoses à transmission alimentaire (type listériose) que pour celles qui sont (directement ou indirectement) contagieuses entre Homme et animal (type rage).

² Savey M. L'encéphalopathie spongiforme bovine, 20 (ou 25 ans) après : bilan et perspective. Académie d'Agriculture, séance du 26 mai 2010.

Encadré 2 Les différents types de maladies transmissibles chez l'Homme et les animaux : place des zoonoses (stades 2, 3, et 4) (d'après [1] et [4]). / Box 2 Different types of transmissible diseases in human and animals: role of zoonoses (stages 2, 3 and 4) (from [1] and [4])

| Identification du stade d'évolution | Exemples et modalités de transmission à l'Homme | Statut R ₀ : taux de reproduction de la maladie chez l'Homme |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stade 1 Pathogène à transmission inter-animale (une ou plusieurs espèces) | Fièvre aphteuse – Pestes porcines – Fièvre catarrhale ovine ... Aucune transmission naturelle à l'Homme | Maladie strictement animale |
| Stade 2 Pathogène animal capable « d'infection primaire » sans transmission secondaire interhumaine | Rage – West Nile – Charbon bactérien – Encéphalopathie spongiforme bovine Transmission (directe ou indirecte) uniquement à partir du réservoir animal, pas de transmission naturelle interhumaine [hors technologies modernes (transfusion sanguine, transplantation, ...)] | Zoonose non extensive R ₀ = 0 |
| Stade 3 Pathogène animal capable d'infections « primaire » et « secondaire » (quelques cycles) | Tuberculose à <i>Mycobacterium bovis</i> – Influenza aviaire à virus H5N1 Transmission possible à partir du réservoir animal et entre humains | Zoonose extensive R ₀ < 1 |
| Stade 4 Pathogène animal capable d'infection primaire avec de nombreux « cycles secondaires » | Maladie de Chagas – Fièvre jaune, SRAS, Monkey pox... Transmission interhumaine (y compris par vecteur), responsable de l'essentiel des cas humains | Zoonose extensive Transmission interhumaine significative R ₀ ≥ 1 |
| Stade 5 Pathogène à transmission interhumaine exclusive | Paludisme – VIH – Rougeole – Variole – Syphilis... Transmission uniquement interhumaine (y compris par vecteur) | Maladie strictement humaine dont l'origine est historiquement (et/ou phylogénétiquement) animale, humaine ou encore inconnue |

Investigations épidémiologiques : une approche intégrée

Lorsqu'un épisode de cas groupés, d'une infection bactérienne par exemple, survient dans une population humaine, il est d'autant plus urgent d'en connaître précisément la source que la morbidité et/ou la létalité sont élevées. Que la transmission soit directe ou d'origine alimentaire, la détermination de l'origine des cas permettra de prendre les mesures nécessaires à l'arrêt de la transmission. Plusieurs outils complémentaires sont utilisés à cette fin :

- l'épidémiologie d'intervention qui, à l'aide de ses approches descriptives et analytiques (interrogatoires des malades, enquête circonstancielle et enquête cas-témoins essentiellement) et de ses outils statistiques, va généralement orienter voire identifier, suivant les cas, vers une source assez précise, voire très précise de la contamination ;

- les investigations microbiologiques et la caractérisation phénotypique et génotypique (épidémiologie moléculaire) des souches bactériennes ou virales isolées des cas humains [Centres nationaux de référence (CNR)] et leur comparaison avec celles isolées de sources alimentaires possibles/probables ou des animaux ou de l'environnement [Laboratoires nationaux de référence (LNR) et CNR]. La caractérisation des souches d'origine humaine permet généralement d'affirmer leur clonalité, argument habituellement très en faveur d'une épidémie due à une source unique, et la comparaison avec les souches isolées de l'aliment suspect ou de l'animal ou de l'environnement incriminé permet d'en préciser l'origine ;

- les investigations vétérinaires et environnementales qui, en complément des deux premières, permettent de comprendre l'évolution des modes de transmission liée aux modifications des interactions entre les agents infectieux zoonotiques, l'environnement et les hôtes animaux et humains.

Face à un phénomène émergent (multi-résistance aux antibiotiques, nouveau sérotype, souche particulièrement virulente ...), l'étude approfondie et la comparaison des phénotypes et/ou des génotypes des isolats associés à un épisode zoonotique permettent, en interaction avec les investigations épidémiologiques, de suspecter, voire d'identifier son origine. Au niveau des laboratoires, cette démarche aura d'autant plus de force que la caractérisation sera précise, permettant d'affirmer une identité moléculaire – ou une très proche parenté – des souches en cause. La même démarche peut être mise en œuvre pour les zoonoses à transmission directe comme le montrent bien les articles consacrés à la tuberculose et aux chlamydioses de ce numéro. Des études plus vastes permettent parfois une attribution probabiliste des cas humains à telle ou telle filière alimentaire, ce qui permet de renforcer ou d'adapter les mesures de prévention et de contrôle (comme pour *Salmonella enteritidis* en aviculture).

Perspectives

À l'aube du 21^{ème} siècle, la prise en compte et le contrôle des principales zoonoses directement contagieuses entre animal et Homme (de type tuberculose ou rage) ou transmissibles par voie essentiellement alimentaire (listériose, salmonellose, campylobactériose, ESB...) restent une priorité, notamment face aux nouvelles ou potentielles modalités de réémergences. Néanmoins, il est très probable que de nouvelles maladies zoonotiques vont susciter un intérêt grandissant le plus souvent pour trois raisons plus ou moins concomitantes : l'agent responsable et la maladie correspondante chez l'Homme ont vu leur caractérisation significativement progresser ; leur incidence aussi bien chez l'humain que chez l'animal a augmenté ; l'interaction entre l'Homme et son environnement (alimentaire, professionnel ou de loisir) ainsi que les modifications de ce dernier (changement climatique) ont fait évoluer et ont favorisé l'exposition humaine. Ainsi, les zoonoses liées à la faune sauvage, comme l'échinococcose, et les agents zoonotiques à transmission vectorielle, comme ceux de la leishmaniose et de la maladie de

Lyme, constituent-ils une préoccupation qui justifie leur présentation dans ce numéro. Il en est de même des zoonoses liées au milieu professionnel comme la psittacose et le charbon bactérien ; la première a bénéficié de l'accroissement considérable des connaissances concernant *Chlamydia psittaci* chez les oiseaux ; la seconde a vu l'intérêt qui lui était porté singulièrement accru par son utilisation comme arme biologique, notamment au décours des événements du 11 septembre 2001.

L'évolution des comportements humains influence fortement la transmission des agents zoonotiques à l'Homme. Cela peut concerner les modes de consommation qui conditionneront l'importance ou la probabilité d'émergence de zoonoses alimentaires, comme le montre l'article consacré à l'hépatite E. Les comportements humains influencent aussi le contact avec le réservoir animal domestique ou sauvage. Ainsi, les modes de transmission de la leptospirose ont fortement évolué ces dernières décennies avec le développement des activités nautiques dans les lacs et rivières [6]. L'encéphalite à tique a fortement progressé dans les années 1990 suite à des modifications sociales ayant engendré un contact plus intense entre l'Homme et la forêt, donc avec les tiques [7]. Récemment, une épidémie d'infection à virus *cow pox* est survenue chez des adultes jeunes en France du fait d'une grande proximité avec des rats de compagnie, illustrant ainsi les dangers potentiels des nouveaux animaux de compagnie.

Enfin, la notion d'agent zoonotique rappelée en introduction ne peut ignorer la question de la circulation des bactéries résistantes aux antibiotiques entre l'animal et l'Homme. L'usage et le mésusage des antibiotiques en santé humaine et animale engendrent des résistances aux antibiotiques dont certaines mettent en danger nos capacités thérapeutiques, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Ainsi chez l'humain, l'émergence et maintenant la progression des infections zoonotiques à bactéries antibiorésistantes est préoccupante (*Campylobacter jejuni* et coli résistants aux fluoroquinolones par exemple). L'émergence de certaines infections bactériennes humaines, notamment à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ST398, apparaît résulter d'une transmission de cette souche résistante entre le porc et l'Homme [8]. Tous ces éléments justifient, plus que jamais, les efforts de maîtrise de la résistance bactérienne chez l'Homme et l'animal.

Ces questionnements renouvelés ou nouveaux imposent d'ores et déjà un effort accru de recherche et de surveillance associant étroitement les versants humain et animal, pour comprendre les nouveaux facteurs de risque, nourrir l'analyse de risque correspondante et finalement, comme dans le passé, élaborer les indispensables instruments de maîtrise agissant sur l'ensemble du cycle zoonotique en fonction d'une stratégie cohérente, adaptée à chaque situation, au service de la santé publique.

Références

- [1] Lloyd-Smith JO, George D, Pepin KM, Pitzer VE, Pulliam JR, Dobson AP, et al. Epidemic dynamics at the human-animal interface. *Science*. 2009;326(5958):1362-7.
- [2] Savey M, Dufour B. Diversité des zoonoses. Définitions et conséquences pour la surveillance et la lutte. *Épidémiol et santé anim*. 2004;(46):1-16.
- [3] Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. Origins of major human infectious diseases. *Nature*. 2007; 447:279-83.
- [4] Palmer S, Soulsby E, Simpson DIH. Zoonoses: Biology, clinical practice and public health control. Oxford University Press, 1998 ; 785 p.
- [5] Hars J, Richomme C, Boschiroli ML. La tuberculose bovine dans la faune sauvage en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2010; (Hors-série - 14 septembre 2010): 25-7.
- [6] Nardone A, Capek I, Baranton G, Campese C, Postic D, Vaillant V, et al. Risk factors for leptospirosis in France were investigated to improve the vaccination program for this disease. *Clin Infect Dis*. 2004;(39):751-3.
- [7] Sumilo D, Asokliene L, Bormane A, Vasilenko V, Golovljova I, Randolph SE. Climate change cannot explain the upsurge of tick-borne encephalitis in the Baltics. *PLoS One*. 2007;2(6):e500.
- [8] Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, van Santen-Verheuevel MG, Heck ME, Pluister GN, et al. Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2006;5:26.