

Regards Croisés sur les Changements Globaux Arles (25-29 novembre 2002)

SESSION SANTE

Vendredi 29 Novembre, 2002

Président: Dr. Yves M. Tourre (MEDIAS-France)



9:00 - 9:30

Conditions globales et vecteurs d'émergence de transmission des maladies, par Dr. Jean-François Guégan (IRD)

9:30 - 10:00

Surveillance régionale des maladies émergentes : médecine vétérinaire, par Dr. Philippe Sabatier (INRA)

10:00 - 10:30

Conséquences du rayonnement UV sur les pathologies humaines, par Pr. Alain Sarasin (CNRS)

10:30 - 11:00

Surveillance régionale des maladies émergentes : pathologies humaines, Dr. Antoine Flahault (INSERM)

11:30 - 12:30

Table ronde

Animateur: Dr. Jean-François Guégan

Participants

Dr. Jacques Arnould (CNES)

Dr. Marc Dubois (CEA)

Dr. Antonio Guell (CNES)

Dr. Marcel Golberg (InVS)

Résumés des Présentations

9:00-9:30 Conditions globales et vecteurs d'émergence de transmission des maladies, par J.F. Guégan (IRD-CNRS). E-mail: guegan@mpl.ird.fr

Ecologists and evolutionary biologists have endeavoured, often with great difficulties, to seek useful generalisations about communities of organisms and their responses to the main drivers of environmental change. In parallel, for the best part of a century, epidemiologists have primarily, or even solely, concentrated their research efforts on local processes. This is largely due to a current thinking (i) in life science that every community is unique, with different species and different webs of interactions in different environments, and (ii) a traditional individual-centered medical preoccupation in understanding the diseases. It is clear that local systems where many processes are at work must continue to be the main concern of community ecology, evolutionary biology and epidemiology. Nevertheless, many of the problems posed today by a rapidly changing world (e.g. species loss, conservation biology, pest control, disease vectors, disease themselves), are basically operating on broader spatial scales and are the products of complex networks of coexisting and interacting (host) species. A bigger picture requires the attention of different disciplines and sub-disciplines, and the need for a plurality of approaches. In this oral communication, we wish to show with concrete examples drawn from our research, cholera fever, Q-fever, packets of co-occurring infectious species,

that what determines the local structure of the relationship between many infectious diseases and their human host populations has as much to do with large-scale, biogeographical processes as it has to do with local interactions. We then discuss a research agenda for more co-ordinated and focussed national and international scientific efforts based on patterns and processes to tackle clearly defined big questions about the linkages between biodiversity, ecosystem health and human health.

Key Words: patterns and processes, spatial scales, infectious and parasitic diseases, human populations, epidemiological modelling.

9:30-10:00 **Surveillance régionale des maladies émergentes: Médecine vétérinaire**, par P. Sabatier (INRA-ENV, Lyon),.E-mail: philippe.sabatier@lyon.inra.fr

Viral haemorrhagic fevers, which take place in the malaria-like diseases classification, are very important part of emerging disease because of their mortality in humans and animals. The West-Nile virus, an arbovirus transmitted by mosquitoes, is a typical example of African haemorrhagic fever with a high potential extension risk to Mediterranean area. The objective of the program "Space Surveillance of Epidemics" (S2E), is to describe and discuss a new approach of disease monitoring and surveillance system related to such a viral haemorrhagic zoonosis. There are many inconsistencies in the use of surveillance system for rare health related events such emerging or re-emerging diseases. Integrated system will open, by deep analysis of Health-Environment relationships, a new field for early warning epidemiological operational systems able to alert on and predict the geographical extension of epidemics. This new approach of health risk management will take into account : (i) public health aspects of emerging and re-emerging diseases, (ii) vectors and reservoirs hosts as birds, rodents and mammals and (iii) climatic and environmental parameters such as temperature and precipitation scenarios. The use of several veterinary surveillance activities, from animal health to environmental factors (mosquitoes activities, ground pool filling, rain, vegetation, etc.), seemed to be favoured to detect, monitor and control newly emerging or re-emerging animal disease and zoonoses rapidly. The sharing of competencies and know-how in the fields of information system, bio-mathematical modelling and remote sensing is critically important to handle this challenging task. This work contributes to (i) understand the role of environmental conditions on emerging diseases in wet areas, (ii) improve the quality and the relevance and the inter-comparability of environmental and health data to be used to monitor effects on health and (iii) develop specific technical and operational abilities and services for citizens in Public Health, available to develop partnership with National, European and International organisations.

Key Words : Zoonosis; rare health-related events; health-environment relationship, monitoring system, modelling, veterinary epidemiology

10 :00-10 :30 **Conséquences du rayonnement UV sur les pathologies humaines**, par A. Sarasin (CNRS). E-mail : sarasin@infobiogen.fr

The UV-spectrum of the sun is composed of 3 parts : UVA, UVB and UVC. The ozone layer is able to absorb the UVC and only a small part of the UVB spectra. UVB induces directly lesions in cell DNA while UVA damages DNA, proteins and lipids essentially through the production of reactive oxygen species (ROS). DNA lesions are rapidly removed by specific DNA repair processes avoiding deleterious effects such cell death (apoptosis) or mutation induction. The importance of the repair processes is attested by the existence of rare but dramatic genetic diseases where the deficiency in DNA repair is accompanied by a very high frequency of skin tumours on exposed sites in 99 % of patients as early as the age of 3-5. In normal individuals, however, DNA replication through unrepaired DNA lesions may also occur thanks to specific mutagenic DNA polymerases leading with time to accumulation of mutations. Selective advantage for a few mutated cells can lead to cancer induction over a lifetime period. Skin cancers basically belong either to the class of carcinomas (basal cell or squamous cell carcinomas) or to melanomas. Carcinomas are due to transformation of keratinocytic stem cells after UV-exposure for a long period of time or after very serious exposure stresses in infancy. Melanomas are due to transformation of melanocytes that have probably been UV-exposed also early in life. A strong genetic influence for melanoma initiation is, however, hypothesized. Frequencies of skin cancers have been increasing regularly over the last decades. Other pathologies are also produced by excessive sun exposure. Among the most dramatic ones are eye deficiencies and particularly cataracts. Ozone depletion could, if it occurs in inhabited countries, be a major concern for skin integrity.

Key Words : UV-spectrum ; ozone layer ; DNA ; skin cancers ; carcinoma ; melanoma

11 :00-11 :30 **Surveillance régionale des maladies émergentes : Pathologies humaines**, par A. Flahault (INSERM). E-mail : antoine.flahault@u444.jussieu.fr

For 18 years, INSERM has set up a network of sentinel general practitioners who collect data through the internet. The network first monitored influenza, and other communicable diseases, and it started in 2002 to collect data on asthma. The first goal was to constitute a time and space series of acute asthma in France, with weekly observations from general practitioners throughout the whole metropolitan country. When this goal is achieved it is time to link these epidemiological data with other series, such as meteorological, air pollution, influenza-like illness, or even more global climate indices. Accurate data collected on a real-time fashion and published on the internet with no access restriction, make it possible to validate models' prediction, and to build an early warning system to contribute to routine prevention and control of asthma.

Key Words : asthma ; influenza ; internet ; sentinel network ; real-time monitoring ; early warning systems

11 :30-12 :30 Table ronde Compte rendu

Animateur : Jean-François Guégan (I.R.D.)

Participants : Jacques Arnould (C.N.E.S.), Marc Dubois (C.E.A.),
Marcel Goldberg (InVS) & Antonio Guell (C.N.E.S.)

La table ronde «Santé» a débuté par une présentation générale synthétisant les 4 présentations orales de la session du vendredi matin dédiée aux changements globaux et à la santé. Afin d'alimenter la discussion, plusieurs questions à débattre, souvent pour certaines d'entre-elles très déroutantes, ont été présentées au public présent.

Les organisateurs ayant souhaité une table ronde très interactive, cette dernière s'est organisée autour d'un jeu de questions et de réponses sur quelques thèmes principaux que nous pouvons résumer comme ci-après :

- Comment allons-nous faire pour avoir une vision intégrative de la maladie affectant les populations humaines et animales (cela est aussi vrai pour celles des plantes!) ? Autrement dit, comment changer les pratiques et les modes d'approche de la maladie ?
- Quelle importance donnée à la modélisation mathématique des maladies dans un domaine où la tradition et les pratiques accordent une importance aux études de cas et aux singularités ?
- Quel peut être la place des *Observatoires Régionaux de l'Environnement* pour une meilleure prise en compte de la maladie dans son environnement et un suivi au long terme du comportement dynamique des maladies ? Quel est l'apport des bases de données, et comment fédérer une recherche autour de ces dernières ?
- Comment surveiller les maladies, leurs agents, leurs vecteurs ou réservoirs, et à quelles échelles doit-on le faire ? Quel est l'apport de la télédétection spatiale comme outil de surveillance et de système d'alerte ?
- Comment passer d'une approche très souvent analytique à une recherche quantitative et prospective en santé ?
- Nos systèmes d'enseignement et de formation ainsi que nos appareils de recherche sont-ils adaptés dans leur structure et leur fonctionnement pour répondre aux questions transversales et interdisciplinaires tels que posés par les nombreux problèmes d'émergence ou de ré-émergence de maladies, de résistance aux antibiotiques ou d'échecs vaccinaux, par exemple ?

Ces dix ou quinze dernières années, la recherche médicale a connu un essor formidable du en grande partie à l'apport de la biologie moléculaire. En parallèle aussi, cette même recherche s'est

progressivement démarquée de considérations tenant compte des médiations environnementales dans l'expression des maladies transmissibles ou dans le déclenchement de certaines épidémies, par exemple. La prise de conscience aujourd'hui d'émergences de nouveaux agents viraux ou bactériens, ou encore de la ré-émergence de plus anciennes que l'on croyait avoir éradiquées ou pour le moins contrôlées en est la parfaite expression ! Si dans leur histoire, médecines humaine et vétérinaire ont toujours tenu compte de l'importance de l'environnement dans le développement et la régulation d'un grand nombre de maladies transmissibles, dans l'ensemble le public présent à cette table ronde «Santé» s'est accordé à admettre que la médecine humaine en comparaison de la médecine vétérinaire manquait aujourd'hui d'une vision intégrée. Quelques statistiques sommaires ont été données au cours de cette table ronde afin d'alimenter la discussion : entre 75 et 85% des agents étiologiques responsables de maladies dans les populations humaines sont actuellement reconnus être d'origine animale ; or les maladies humaines ne sont pas apparues *de novo* avec l'espèce humaine, et elles ont bien toutes une origine et une composante environnementale. Une première recommandation importante de cette table ronde est la prise en compte de l'ensemble des facteurs intrinsèques mais aussi extrinsèques responsables du développement de maladies dans les populations. Pour se faire, la collaboration entre la recherche médicale et vétérinaire d'une part et les autres disciplines comme l'écologie, les bio-mathématiques, la physique du climat, l'océanographie physique pour ne citer qu'elles, d'autre part est obligatoire si l'on veut mieux comprendre et donc contrôler la maladie. La déclinaison de nos interrogations sous la forme de simples questions comme «*qui transmet quoi, à qui, et comment ?*» permettrait plus favorablement de créer les interfaces entre les disciplines concernées lorsque nos démarches sont encore trop sectorielles et disciplinaires.

Au cours de cette table ronde, un très long débat a eu lieu autour de l'intérêt, ou non, de la modélisation mathématique en épidémiologie humaine et animale (vrai aussi pour la phytopathologie non discutée dans cette table ronde). Pour résumer les discussions et les controverses, un premier groupe d'intervenants a jugé peu convaincants les résultats actuels issus de la modélisation en épidémiologie notamment parce que *i*) les données épidémiologiques (par exemple les paramètres servant à élaborer les modèles épidémiologiques) sont souvent très fragmentaires, partielles ou fausses, ou que *ii*) l'idée de toute généralisation en épidémiologie est irréaliste eu égard à la complexité et à l'hétérogénéité des situations, ou encore que *iii*) les processus dont il est question dans les modèles causaux (type déterministe, stochastique etc...) ne tiennent absolument pas compte des propriétés individuelles (contagion, susceptibilité différentielle,...). Un second groupe de fervents défenseurs de la modélisation mathématique a discuté de l'importance des séries temporelles en épidémiologie permettant *i*) de mieux caractériser sur le long terme l'existence d'un comportement dynamique des maladies avec des alternances, ou non, de phases épidémiques et de phases inter-épidémiques, et *ii*) d'élaborer des modèles causaux simples permettant de reproduire ces dynamiques complexes. Les recherches récentes en épidémiologie des maladies infectieuses, issues pour une grande part de champs de recherche très différents de la médecine, comme la dynamique et l'écologie des populations ou la physique, ont démontré l'intérêt de la modélisation mathématique soit dans un but explicatif (importance des facteurs de forçages environnementaux et de la stochasticité environnementale et/ou démographique pour expliquer ces dynamiques), ou soit dans un but prédictif (effets des vaccinations sur les dynamiques de maladies, effet climatique sur la dispersion des vecteurs,...). Ce débat entre les «pour» et les «contre» a aussi mis en évidence l'importance de la notion de transfert d'échelles et de sa prise en compte en épidémiologie : niveau individuel, niveau communautaire, niveau populationnel, niveau local, niveau régional, niveau global, auxquels peuvent intervenir des mécanismes très différents et émerger des propriétés particulières. Traditionnellement, la médecine s'est intéressée à l'échelle individuelle et communautaire plus rarement à celle de la population lorsque d'autres disciplines ont (eu) une pratique plus courante des échelles spatiales et temporelles plus larges. Une meilleure prise en compte de l'ensemble de ces niveaux de perception, de l'individuel au global et inversement, est aujourd'hui devenu plus évident eu égard aux effets constatés des changements globaux (climat, déforestation, ...) sur la santé des populations.

Les discussions au cours de cette table ronde «Santé» ont clairement montré l'importance d'un suivi spatio-temporel des maladies à l'image de ce qui est actuellement réalisé dans le cadre du réseau *Sentinelles* en France. Cette initiative devrait être largement encouragée dans d'autres pays, à l'échelle européenne, et un suivi de plusieurs maladies chez nos partenaires des Pays du Sud devrait aussi être systématiquement réalisé. On se heurte cependant dans ce dernier cas au dysfonctionnement ou à la désorganisation des systèmes de santé d'un grand nombre de Pays du Sud comme en Afrique, par exemple ainsi qu'à l'absence d'une politique internationale allant dans ce sens. Un suivi régional ou plus global de certaines maladies, et notamment des maladies émergentes ou ré-émergentes (cas des relations biogéographiques entre l'Afrique et le Paléarctique), permettait d'avoir une vision synthétique sur la colonisation des vecteurs et des maladies ainsi que des facteurs

responsables. Il n'existe pas ou peu de suivis au long terme de maladies transmissibles dans les Pays du Sud alors que des chronologies spatio-temporelles sont absolument nécessaires afin de comprendre le comportement dynamique de ces maladies. Plus particulièrement dans le cas des maladies émergentes dans les régions méditerranéennes du sud de l'Europe, des Observatoires Régionaux de l'Environnement (Corse, Camargue, Sardaigne en partenariat...) pourraient être mis en place. Un dispositif national voire européen de collecte et de gestion des données environnementales pourrait être mis en place à l'image du Groupement d'Intérêt Public français *Medias-France*.

Comme autre problème discuté lors de la table ronde, celui de l'apport de la télédétection spatiale et des systèmes d'alerte précoce a été largement débattu. Si pour un grand nombre de maladies infectieuses et parasitaires, cet outil n'est pas d'un grand intérêt il s'avère que pour plusieurs autres il puisse servir à la surveillance et à la prévention du risque épidémique. Son utilisation a, par exemple, été montré dans le cas du choléra pour lequel les développements phytoplanctoniques océaniques et estuariens, précurseurs du développement de bactéries cholériques dans l'environnement, peuvent être photographiés à hautes altitudes. De même, les blooms algaux dont certaines algues sont productrices de toxines, e.g. dinophysis, peuvent être aussi suivis à l'aide de la télédétection. Les potentialités de cette approche en santé publique et animale peuvent être très appréciables, e.g. maladies émergentes vectorielles ; elle devrait permettre la mise en place de systèmes d'alerte précoce pour certaines épidémies dont le déclenchement est souvent lié à une ou des composantes environnementales. Son intérêt pour les Pays du Sud a été particulièrement discuté, notamment dans le cas du choléra (exemple du Bangladesh) où la télédétection spatiale est capable de prévoir à quelques jours ou quelques semaines à l'avance le déclenchement d'épidémies dans les populations.

Tout au long de cette table ronde, l'approche traditionnelle utilisée en médecine, souvent analytique et individu-centrée, et l'approche écosystémique, quantitative et souvent prédictive, ont été confrontées, et parfois mises à nu ; l'une partant du cas spécifique pour refuser toute généralisation possible, l'autre synthétisant à l'extrême en minimisant donc l'importance des particularités. L'ensemble des participants a convenu que ces deux approches étaient nécessaires car complémentaires. Comme illustration, les quelques séries chronologiques temporelles de maladies à notre disposition aujourd'hui sont issues de données individuelles de cas, et elles nous renseignent sur des propriétés émergentes au long terme comme l'existence d'oscillations périodiques des phases épidémiques et inter-épidémiques très utiles à connaître pour faire de la prédiction en épidémiologie. Chacun s'entend pour dire qu'il peut exister un certain nombre d'erreurs dans ces données temporelles, e.g. cas non recensés par exemple, mais en contre-partie la mise en évidence de phénomènes récurrents comme des crises épidémiques tous les 4 ans, e.g. cas de la coqueluche, à l'aide de ces séries temporelles tend aussi à démontrer que de telles caractéristiques sont indépendantes des erreurs ou des données manquantes.

Pour conclure cette table ronde sur la «Santé», quelques échanges de discussion ont eu lieu concernant nos systèmes d'enseignement et de formation (cursus médical et scientifique indépendants) ainsi que nos appareils de recherche (différents instituts français actuellement traitant de recherche médicale et de médecine). Les participants à cette table ronde se sont ainsi posés les deux questions à savoir si : i) une formation conjointe aux scientifiques et aux médecins dans les premières années universitaires ne serait pas plus adéquate aujourd'hui afin de former les futurs chercheurs en épidémiologie, qu'ils soient médicaux ou scientifiques, pour répondre aux questions transversales et interdisciplinaires tels que posés par les nombreux problèmes d'émergence ou de ré-émergence de maladies, de résistance aux antibiotiques ou d'échecs vaccinaux, par exemple ; ii) plusieurs organismes, spécialisés en totalité ou partiellement, sur des questions de recherche médicale et de santé sont aujourd'hui nécessaires dans la mesure où chacun d'entre eux étudie et analyse ces problèmes de manière souvent sectorielle, la maladie et les facteurs qui en sont responsables étant le plus souvent compartimentés et les liens de causalité (du distal au proximal) brisés.