

Les approches écologiques et évolutives incontournables pour mieux comprendre les épidémies de grippe aviaire

Bernard Cazelles^{1,2}, Huaiyu Tian³, Benjamin Roche¹

¹Unité de modélisation mathématique et informatique des systèmes complexes, IRD-UPMC, 15, rue de l'École de Médecine, 75270 Paris Cedex 06, France ;

²Éco-évolution mathématique, Institut de biologie de l'École normale supérieure, Inserm-CNRS-ENS, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France ;

³College of global change and earth system science, Beijing normal university, Beijing, Chine.

cazelles@biologie.ens.fr

► En novembre 2014, des virus de grippe aviaire hautement pathogènes, de type H5N8, ont été détectés en Europe de l'Ouest (Pays-Bas, Allemagne, Royaume-Uni, Italie) dans des élevages de volailles, mais aussi chez des oiseaux sauvages [1, 2]. Ce virus H5N8 circule depuis trois ans dans l'est de l'Asie (Chine, Corée et Japon). Ces cas font suite aux épizooties de H5N1 apparues en 1996, qui avaient provoqué quelque 400 décès humains après 2003, et à celle de H7N9, responsable depuis 2013 de plus d'une centaine de morts essentiellement en Chine. Comme beaucoup de virus de grippe (aviaire), ces virus auraient voyagé avec des oiseaux migrants, en particulier des cygnes sauvages migrant du nord au sud de l'Europe. Ces oiseaux seraient des porteurs sains du virus, et auraient été contaminés lors de contacts avec d'autres volatiles, provenant, eux, d'Asie.

De façon concomitante, la plate-forme d'épidémiologie-santé animale [3] observe, en ce début 2015, une recrudescence de foyers de grippe aviaire due à des virus hautement pathogènes H5N1, en Europe, en Afrique mais aussi en Amérique du Nord.

Même si le virus H5N8 ne semble pas dangereux pour l'homme pour l'instant, ces nombreuses réémergences de virus de grippe aviaire hautement pathogènes ne sont pas sans risque pour notre santé. Il n'est pas impossible qu'une mutation les rende dangereux pour l'homme, comme ce fut le cas pour H5N1 [11, 12]. Il est donc de première importance de mieux comprendre les mécanismes

qui expliquent l'histoire naturelle de ces virus, leur survie, leur diffusion sur de grandes échelles géographiques, et leur arrivée sous nos latitudes. Depuis le début des années 2000, un large champ d'études s'est ouvert qui tente de répondre à ces questions. Deux études publiées fin 2014 [4, 5] mettent en évidence le rôle des mécanismes écologiques et évolutifs dans la propagation des virus de grippe aviaire H5N1.

Épidémies de virus H5N1 et routes de migration des oiseaux d'eau

Dans la première étude - publiée dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* [4] -, une équipe multidisciplinaire - à laquelle nous avons participé - souligne les liens forts entre les routes de migration des oiseaux d'eau et la diffusion des virus H5N1 en Chine. Pour les documenter, nous avons utilisé des données disponibles pour la période 2003-2012, ainsi qu'une batterie de méthodes quantitatives sophistiquées : analyses moléculaires, phylogénie bayésienne, analyses des données satellitaires sur le suivi des migrations de certains oiseaux sauvages, analyses de séries temporelles utilisant la décomposition en ondelettes et modèles mathématiques stochastiques.

Cette étude a d'abord consisté en une analyse des routes de migrations d'oiseaux d'eau et notamment de quatre espèces : le canard pilet (*Anas acuta*) ; l'oie cygnoïde (*Anser cygnoides*) ; l'oie à tête barrée (*Anser indicus*) et le tadorne casarca (*Tadorna ferruginea*). Les deux premiers suivent une route de

migration au nord de l'Asie (Mongolie-Corée-Japon), alors que les deux derniers, qui se reproduisent dans l'ouest de la Mongolie, suivent une route de migration nord-sud en Asie centrale. Parallèlement, les chercheurs ont fait des analyses phylogéographiques portant sur les virus prélevés dans plusieurs villes chinoises. Ces analyses permettent de regrouper les virus dont les séquences sont similaires en tenant compte des dates de prélèvement ainsi que de la localisation des virus. Ces analyses phylogénétiques ont distingué six clusters parmi les virus H5N1 présents dans les échantillons ; ces clusters formaient deux groupes qui se rattachaient parfaitement aux routes de migrations d'Asie de l'Est ou d'Asie centrale. Les distances génétiques entre virus sont donc expliquées par les routes de migration de certains oiseaux d'eau, tout comme les réseaux de diffusion du virus H5N1, qui sont extrêmement corrélés à ces axes de migration. Il a également été montré que la cinétique d'émergence des épisodes épidémiques de H5N1 est, elle aussi, liée à ces routes de migrations. En effet, les délais observés dans la survenue d'épidémies qui se distribuent le long de ces axes de migration s'expliquent par la durée de vol nécessaire pour parcourir ces distances. De même, la vitesse de propagation des épisodes épidémiques est, elle aussi, corrélée à la vitesse de migration des oiseaux. Ces résultats ont été confirmés par des analyses utilisant des modèles stochastiques de propagation sur réseaux. La prise en compte de réseaux compatibles



avec les réseaux formés par les routes de migration permet de retrouver les résultats des analyses phylogénétiques, ce qui n'est pas le cas si l'on considère des réseaux aléatoires.

Bien sûr ces routes de migration n'expliquent qu'une partie des épisodes épidémiques de H5N1 en Chine, et le commerce de volailles est une autre source importante [6, 7]. Cependant, ce travail démontre clairement comment l'histoire des migrations d'oiseaux d'eau peut être associée à la propagation du virus H5N1, expliquant ainsi les transmissions sur de longues distances et les réémergences du virus.

Diversité génétique des virus aviaires : une explication écologique

La seconde étude, publiée dans la revue *PLoS Biology* [5], compare les analyses phylogénétiques des différents sous-types de virus de grippe aviaire et de virus de grippe humaine à partir de données nord-américaines. Elle souligne la plus grande diversité des virus aviaires. Cette observation suggère qu'existe une « banque de souches » virales aviaires extrêmement diversifiée, dont certaines souches pourraient à tout moment être transférées vers les populations humaines. Ces analyses phylogénétiques révèlent également l'absence de marques d'un échappement immunitaire dans les arbres établis avec les virus aviaires, contrairement à ceux établis avec les virus humains. En effet, les formes très minces avec des branches très courtes des arbres phylogénétiques des virus humains s'expliquent par les pressions de sélection exercées par l'environnement dans lequel ces virus évoluent [8] (compétition entre souches, système immunitaire, etc.).

Les auteurs de ce travail expliquent ces différences phylogénétiques importantes par l'écologie différente de ces deux types de virus. Il est ainsi très vraisemblable que les mécanismes de transmission soient différents entre les populations virales humaines et aviaires, notamment en raison de la

survie des virus aviaires dans les environnements aquatiques fréquentés par les oiseaux. La grande résistance de ces virus aviaires implique des chaînes de transmission indirectes et plus longues qui, couplées à des hôtes dont la durée de vie est courte, permettent l'émergence et le maintien de niveaux très élevés de diversité génétique. Comme dans le précédent travail, l'utilisation de modèles de simulations permet de valider les hypothèses avancées pour expliquer les différences phylogénétiques observées. Ces modèles montrent qu'avec des organismes dont la durée de vie est courte, et lorsque les fréquences de transmission sont élevées en raison de virus résistants présents dans des environnements aquatiques, on obtient une forte diversité génétique. Ainsi peut s'expliquer la forte diversité génétique des virus de grippe aviaire observée au sein des populations d'oiseaux sauvages. Ces résultats corroborent des travaux antérieurs [9], qui avaient montré que le réservoir environnemental jouait un rôle important dans la récurrence des épisodes de grippe aviaire.

Quelle leçon à tirer pour la prévention des pandémies de virus aviaires ?

Dans notre monde en pleine évolution soumis au changement global [10], ces deux études mettent clairement en évidence le rôle de l'environnement dans la circulation des virus de grippe aviaire. Elles permettent, une nouvelle fois, de souligner le rôle des facteurs écologiques et évolutifs qui apparaissent cruciaux dans la diffusion de ces virus, rôle d'autant plus important que les virus aviaires ont quasiment toujours été à l'origine des grandes pandémies humaines. La présence des virus aviaires hautement pathogènes chez les oiseaux migrateurs tout comme leur survie dans le milieu aquatique ne sont donc pas de bonnes nouvelles, ni pour la santé animale, ni pour la santé humaine. Il est vraisemblable que les épisodes épidémiologiques dans les élevages de volailles seront toujours plus nombreux.

Il est donc crucial de surveiller les routes principales de migration des oiseaux afin de mieux anticiper leurs conséquences aussi bien en termes de santé animale que de santé humaine.

Ecological and evolutionary approaches are essential to understand better the epidemics of avian influenza

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. http://www.fao.org/ag/againfo/home/en/news_archive/2014_A-H5N8_detected_in_Europe.html
2. <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2014/11/first-european-outbreak-of-avian-influenza-ah5n8-confirmed-in-poultry>
3. http://www.platformeesa.fr/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=156&Itemid=322
4. Tian H, Zhou S, Dong L, et al. Avian influenza H5N1 viral and bird migration networks in Asia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : 172-7.
5. Roche B, Drake JM, Brown J, et al. Adaptive evolution and environmental durability jointly structure phylogenetic patterns in avian influenza viruses. *PLoS Biol* 2014 ; 12 : e1001931.
6. Kilpatrick AM, Chmura AA, Gibbons DW, et al. Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 19368-73.
7. Fournié G, Guitian J, Desvaux S, et al. Interventions for avian influenza A (H5N1) risk management in live bird market networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 9177-82.
8. Grenfell BT, Pybus OG, Gog JR, et al. Unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of pathogens. *Science* 2004 ; 303 : 327-32.
9. Roche B, Lebarbenchon C, Gauthier-Clerc M, et al. Water-borne transmission drives avian influenza dynamics in wild birds: the case of the 2005-2006 epidemics in the Camargue area. *Infect Genet Evol* 2009 ; 9 : 800-5.
10. Cazelles B, Hales S. Infectious diseases, climate influences, and nonstationarity. *PLoS Med* 2006 ; 3 : e328.
11. Lina B. Potentiel pandémique des virus influenza aviaires circulant actuellement et ayant des caractéristiques proches du virus de 1918. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 851-3.
12. Lortholary O, Lecuit O, Rouzioux C, Berche P. La grippe aviaire : implications possibles sur la santé humaine. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 1011-4.