

## SURVEILLANCE DE L'ÉMERGENCE DE MALADIES DANS LES TROUPEAUX BOVINS LAITIERS : DÉVELOPPEMENT D'INDICATEURS DE TROUBLES DE LA REPRODUCTION\*

Alexis Marceau<sup>1,2,3</sup>, Aurélien Madouasse<sup>1,2,3</sup>, Anne Lehébel<sup>1,2,3</sup>,  
Simon Nusinovic<sup>1,2,3</sup> et Christine Fourichon<sup>1,2,3</sup>

### RÉSUMÉ

La surveillance syndromique se fonde sur des données collectées en routine susceptibles d'indiquer précocement un excès de troubles sanitaires lors de la survenue d'une épidémie/épizootie dans une population humaine ou animale. Notre travail vise à évaluer l'intérêt pour la surveillance syndromique chez les bovins laitiers des dates d'insémination artificielle et de vêlage enregistrées dans les troupeaux français. Plus précisément, quatre indicateurs de troubles de la reproduction construits avec ces dates sont évalués. La précocité et l'amplitude des excès de troubles sont comparées entre les indicateurs durant l'épizootie de fièvre catarrhale ovine dans le département du Nord. Trois indicateurs montrent des excès de troubles, dont un simultanément aux premières notifications vétérinaires et deux plus tardifs, alors que le quatrième n'en montre pas. Notre étude révèle que les dates d'insémination artificielle et de vêlage sont utiles à la surveillance syndromique de maladies affectant la reproduction.

**Mots-clés** : surveillance syndromique, bovin laitier, troubles de la reproduction, fièvre catarrhale ovine.

### SUMMARY

Syndromic surveillance is based on the routine collection of data which can provide early indicators of health disorders in case of epidemic in human or animal populations. Our work was designed to evaluate the interest for syndromic surveillance in dairy cattle of artificial insemination dates and calving dates recorded in France. More precisely, four indicators of reproductive disorders based on these dates were evaluated. These four indicators of excess in precocity and amplitude of reproductive disorders were compared during the Bluetongue epidemic in the North of France. Three indicators were found to reveal an excess of reproductive disorders; One of them was synchronized with the first veterinary notifications and two of them with later notifications, whereas the fourth failed to reveal an excess. Our study shows that the dates of artificial insemination and calving can be used for syndromic surveillance of diseases affecting reproduction.

**Keywords**: Syndromic surveillance, Dairy cattle, Reproductive disorders, Bluetongue.



\* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 1<sup>er</sup> juin 2012

<sup>1</sup> Oniris, UMR1300 Biologie, épidémiologie et analyse de risque en santé animale, La Chantrerie, CS 40706, F-44307 Nantes, France

<sup>2</sup> INRA, UMR1300, F-44307 Nantes, France

<sup>3</sup> LUNAM, Université Nantes, Angers, Le Mans, France

---

## I - INTRODUCTION

---

Sous l'effet conjugué de l'augmentation des échanges mondiaux et du changement climatique, il semble que les risques d'émergence de maladies vectorielles dans les troupeaux de ruminants européens s'accroissent comme l'illustre l'émergence récente de la maladie de Schmallenberg et celle, il y a six ans, de la fièvre catarrhale ovine (FCO). En atteignant des ruminants non immunisés, les maladies les plus virulentes ont des effets graves sur les plans sanitaires et économiques [Elbers *et al.*, 2008a]. Pour être en mesure de lutter contre une émergence, il est nécessaire d'être capable de la détecter précocement, c'est-à-dire quand la prévalence est encore faible et qu'elle est circonscrite à un territoire réduit. Dans ce but, la surveillance syndromique, c'est-à-dire la surveillance de signes provoqués par de nombreuses maladies, est une approche utile car, par définition, les émergences sont peu ou pas prévisibles.

Le développement d'un système de surveillance syndromique nécessite des données collectées en routine pour d'autres objectifs que la surveillance et de manière semblable et régulière sur le territoire surveillé. Par exemple, les données de mortalité sont souvent utilisées dans le but de détecter une surmortalité causée par une épidémie ou une épizootie [Elbers *et al.*, 2008b ; Kaniëff *et al.*, 2010 ; Meroc *et al.*, 2009 ; Perrin *et al.*, 2010]. Cependant, toutes les épidémies ne causent pas une surmortalité perceptible ou, si elles le font, la mort peut survenir tardivement suite à l'infection ce qui limite son intérêt pour la détection précoce comme le remarquent plusieurs auteurs pour la grippe chez l'homme [Choi et Thacker, 1981 ; Costagliola *et al.*, 1991]. Dans ce contexte, des données complémentaires semblent nécessaires pour élargir le spectre des maladies émergentes détectables ainsi que pour améliorer la précocité de détection. De manière plus générale, l'enjeu actuel de la surveillance syndromique est de trouver de nouvelles sources de données qui traduisent des événements/comportements non spécifiques se produisant rapidement après une infection [Shmueli et Burkom, 2010].

Les dates d'insémination artificielle (IA) réalisées dans les troupeaux de bovins laitiers sont une source encore inexploitée mais potentiellement intéressante pour la surveillance. En effet, plusieurs études épidémiologiques ont déjà utilisé ces dates pour construire des indicateurs de troubles de la reproduction et ont montré une augmentation de ces troubles associée à des maladies infectieuses ou à des anomalies génétiques émergentes chez les bovins laitiers [Malher *et al.*, 2006 ; Marce *et al.*, 2009 ; Robert *et al.*, 2004]. Ces résultats laissent penser que ces indicateurs sont potentiellement utilisables pour la surveillance syndromique. Ces données présentent l'avantage d'être enregistrées et récupérables pour une proportion élevée de troupeaux bovins laitiers via les centres d'insémination. De plus, la réalisation d'inséminations artificielles est un événement beaucoup plus fréquent que la mortalité dans les troupeaux bovins laitiers ce qui laisse penser que ces données permettent de construire des indicateurs plus robustes d'un point de vue statistique que ceux fondés sur des événements rares. La mise en évidence d'une augmentation des troubles de la reproduction lors de l'épizootie de FCO dans les troupeaux bovins laitiers suggère qu'il est possible d'évaluer rétrospectivement la précocité et l'amplitude des excès révélés par ces indicateurs lors de cette épizootie [Nusinovici *et al.*, 2012a, 2012b].

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'utilité pour la surveillance syndromique des dates d'IA et de vêlages enregistrées en routine dans les troupeaux bovins laitiers. Notre étude se place en amont d'un développement méthodologique d'un système de surveillance automatisé. Dans une première partie, quatre indicateurs de troubles de la reproduction ainsi que leur suivi au cours du temps sont présentés. Dans une deuxième partie, la précocité et l'amplitude des excès de troubles révélés par ces indicateurs en réponse à l'épizootie de FCO dans le département du Nord en 2007 sont examinées visuellement en utilisant les notifications de foyers réalisées par les vétérinaires.

---

## II - MATÉRIELS ET MÉTHODES

---

### 1. DONNÉES DISPONIBLES : DATES D'IA, DE VÊLAGES ET DE NOTIFICATION DES FOYERS FCO

Les données disponibles sont constituées des dates d'insémination artificielle et des dates de vêlage enregistrées pour l'ensemble des bovins laitiers inséminés artificiellement dans les troupeaux du département du Nord et enregistrés au contrôle laitier entre le 01/01/2003 et le 29/11/2011. Cela représente environ un million d'IA et environ 280 000 vêlages. La race des animaux étant un facteur de risque important de troubles de la reproduction, seuls les individus de la race Prim'Holstein sont inclus dans l'analyse pour assurer la comparabilité des individus. Cette race est choisie car elle représente l'essentiel des effectifs (88%). Pour la même raison, les nullipares sont exclues et seule la population de vaches est incluse.

Les dates de notification de foyers FCO réalisée par les vétérinaires dans les troupeaux de bovins laitiers et allaitants sont disponibles. Parmi ces dates, la première et la dernière date de suspicion clinique de FCO de l'année 2007 dans le département du Nord permettent d'estimer la période épizootique : du 03 août au 28 décembre.

### 2. DÉFINITION DES INDICATEURS DE TROUBLES DE LA REPRODUCTION

Les maladies qui affectent la reproduction perturbent différents mécanismes biologiques et conduisent à différents troubles. Pour être capable de détecter plusieurs de ces maladies, plusieurs indicateurs de troubles sont proposés : troubles de la fertilité, morts embryonnaires précoces et tardives, mort fœtale et gestation courte. Trois indicateurs sont fondés sur un retour en insémination artificielle après une précédente IA et un quatrième l'est sur la durée de gestation.

Un retour après une précédente IA marque l'échec de cette dernière et la volonté de l'éleveur de refaire une nouvelle tentative. Comme une nouvelle tentative n'est pas systématiquement réalisée, le nombre de retours est inférieur au nombre réel d'échecs. Pour réduire cette sous-estimation, seules sont incluses les premières IA après un vêlage

(IA1). En effet, il est vraisemblable qu'après l'échec de la première IA, la plupart des éleveurs font le choix de réinséminer leurs vaches ce qui n'est pas le cas pour les IA suivantes. Ainsi, un retour en IA1 a principalement une cause biologique et ne dépend pas des considérations économiques des éleveurs.

L'intervalle de temps entre la première IA et le retour donne une indication du trouble à l'origine de l'échec de la première IA. Trois intervalles de temps ont été choisis indiquant différents troubles de reproduction :

- Un retour entre 18 et 26 jours est un événement indicateur d'un problème de fertilité ou d'une mort embryonnaire précoce ;
- Un retour entre 26 et 78 jours est un événement indicateur d'un problème de fertilité ou d'une mort embryonnaire tardive ;
- Un retour entre 78 et 200 jours est un événement indicateur d'un avortement ou d'une mort fœtale.

Les intervalles de temps ont été choisis en fonction de la durée du cycle œstral des vaches : les bornes 18 et 26 jours correspondent aux bornes de variations d'une durée de cycle œstral normale et la borne 78 jours correspond à 3 fois la durée maximale du cycle (3x26). La borne 200 jours a été choisie car après cette durée très peu de retours sont observés (moins de 5%).

Le quatrième indicateur, correspondant aux vêlages intervenant après une durée de gestation courte (sans être prématurés), est nommé par la suite vêlages précoces. Notre hypothèse est qu'une hyperthermie chez une vache en fin de gestation peut déclencher son vêlage de manière anticipée. La durée de gestation est donnée par l'intervalle de temps entre la dernière IA enregistrée et la date de vêlage. Un vêlage précoce est défini comme un vêlage après une durée de gestation comprise entre le premier centile et le premier quartile des durées de gestations. Ces centiles sont calculés à partir d'une loi normale de durée de gestation estimée avant l'épizootie de FCO (avant 2006). Pour les Prim'Holstein, un vêlage précoce correspond à une durée de gestation comprise entre 269 et 278 jours.

### 3. CALCUL ET SUIVI AU COURS DU TEMPS DES INDICATEURS

Pour chaque indicateur, le nombre d'événements est calculé chaque semaine. Ainsi, 4 séries temporelles sur un pas de temps hebdomadaire sont obtenues, correspondant aux quatre indicateurs.

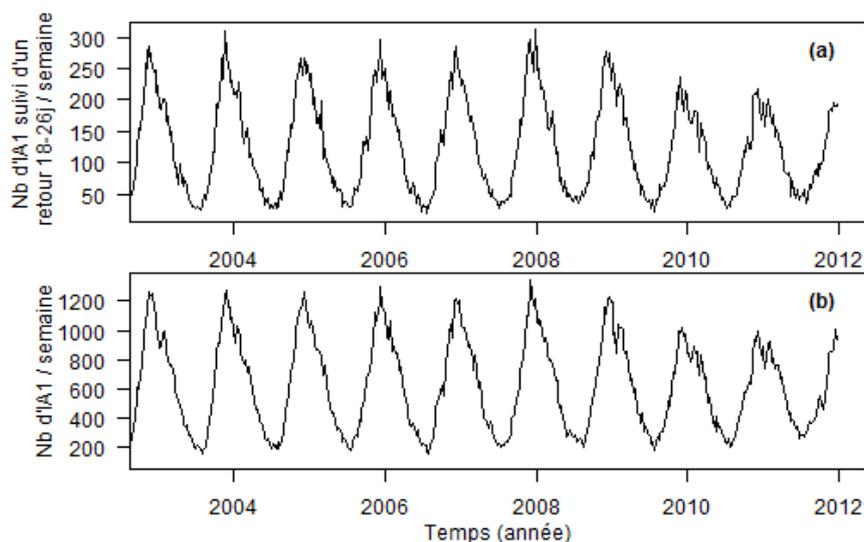
Etant donné la pratique courante des vêlages groupés dans le département du Nord, les séries temporelles de chaque indicateur sont caractérisées par une forte saisonnalité : un

grand nombre d'IA est réalisé entre les mois de septembre et février et mécaniquement un nombre important de retours ou de vêlages s'observe dans le mois suivant ou neuf mois après (figure 1). Pour corriger cet effet, le nombre d'événements indicateur de troubles est divisé par le nombre d'individus susceptibles de les contracter, c'est-à-dire la population à risque. Ainsi, les séries temporelles calculées donnent la probabilité d'occurrence des événements indicateurs de troubles plutôt que leur nombre absolu.

Figure 1

#### Nombre hebdomadaire d'IA réalisées dans la population de vaches laitières de race Holstein du département du Nord entre 2003 et 2012.

- (a) Nombre hebdomadaire d'IA1 suivies d'un retour après 18-26 jours et  
(b) Nombre hebdomadaire total d'IA1.



Pour le premier indicateur, la population à risque est définie par le nombre d'IA réalisées une semaine donnée. La série temporelle de cet indicateur correspond à la fraction d'IA pour lesquelles un retour surviendra dans les 18 et 26 jours qui suivent. En temps réel, cet indicateur nécessite donc que 26 jours s'écoulent pour connaître la probabilité de retour. Cela permet de prendre en compte le fait que le trouble à détecter est plus près de la date de l'IA1 que de la date du retour. Pour les trois autres indicateurs, c'est une probabilité hebdomadaire d'occurrence au moment du retour qui est calculée. Par exemple, pour les retours entre 26 et 78 jours, la population à risque correspond à toutes les vaches inséminées il y a au moins 26 jours et il y a au maximum 78 jours. Pour le quatrième indicateur, les vêlages précoces, la population à risque correspond aux vaches qui ont eu leur

dernière IA depuis au moins 269 et au maximum 278 jours.

### 4. MISE EN ÉVIDENCE ET DESCRIPTION DES EXCÈS DE TROUBLES DURANT L'ÉPIZOOTIE DE FCO

Afin d'estimer rétrospectivement quelle aurait été la précocité et l'amplitude des excès de troubles révélés par les quatre indicateurs lors de l'épizootie de FCO, une méthode empirique et rapide à mettre en œuvre est utilisée pour visualiser les excès. Pour chaque série temporelle, la courbe annuelle moyenne observée avant l'épizootie de FCO (avant 2006) est calculée sur un pas de temps hebdomadaire. Cette période est considérée comme une période de référence durant laquelle aucune épizootie majeure ne s'est produite. En supposant que les troubles de la

reproduction durant cette période sont équivalents à ceux de la période suivante, cette courbe donne une estimation de la probabilité hebdomadaire d'occurrence attendue en l'absence d'épizootie de 2007 à 2011. Pour mettre en évidence visuellement un excès de troubles, la courbe attendue est

comparée graphiquement à la courbe observée durant la période de notification de FCO. Pour examiner la précocité des indicateurs montrant un excès, le début des excès est comparé visuellement avec la première date de notification FCO du 03/08/2007.

---

### III - RÉSULTATS

---

Les événements indicateurs sont suffisamment fréquents pour être étudiés sur un pas de temps hebdomadaire bien que leur nombre varie en fonction de l'indicateur et du temps. Parmi les quatre indicateurs, les événements les plus fréquents sont les retours entre 27 et 77 jours après l'IA (moyenne = 145 retours/semaine variant entre 37 et 329 retours/semaine). Les retours entre 16 et 28 jours après l'IA ont une fréquence assez similaire avec 125 retours par semaine (entre 18 et 312 retours/semaine). Les événements les moins fréquents sont les vêlages précoces (moyenne = 98 vêlages/semaine variant entre 21 et 307 vêlages/semaine) et les retours entre 78 et 200 jours après l'IA (moyenne = 48 vêlages/semaine variant entre 12 et 80 vêlages/semaine).

La fréquence des événements indicateurs varie également au cours du temps comme l'illustre la figure 1 (a) sur laquelle est représentées la série temporelle du nombre d'IA suivi d'un retour entre 18 et 26 jours. La saisonnalité du nombre de retours est liée à la pratique des IA groupées (figure 1 (b)) : le nombre de retours est plus important en fin d'année juste après la période d'IA groupées. Pour enlever cette saisonnalité existante pour les quatre indicateurs, le nombre d'événements est rapporté à la population à risque. Par exemple, pour les retours après 18-26 jours, le nombre d'IA par semaine suivies d'un retour entre 18 et 26 jours (figure 1 (a)) est divisé par le nombre total d'IA la même semaine (figure 1 (b)) pour calculer une probabilité hebdomadaire de retour.

La figure 2 montre les séries temporelles des probabilités d'occurrence calculées pour les

quatre indicateurs dans la population de vaches laitières Holstein du département du Nord. La série présente toujours une saisonnalité malgré la prise en compte de la saisonnalité de la population à risque. La courbe historique moyenne reproduit de manière acceptable cette saisonnalité avec une corrélation entre les observations et les attendus après l'épizootie de FCO variant entre 0,61 et 0,74 en fonction des indicateurs. Ainsi, la courbe prédite durant la période de FCO est une approximation acceptable des troubles de reproduction qui se seraient produits en l'absence de cette épizootie.

La comparaison durant la période de fièvre catarrhale ovine (zone grisée sur la figure 2) des probabilités attendues et observées d'occurrence des quatre indicateurs ne montre pas d'excès des retours entre 18-26 jours et seulement un faible excès des retours 26-78 jours (+15% en moyenne sur la période FCO). Au contraire, des excès importants de retours 78-200 jours et de vêlages précoces sont observés. Pour ces deux derniers, la probabilité d'occurrence observée a parfois doublé par rapport aux probabilités moyennes observées dans le passé à la même période. L'excès moyen durant la période de FCO est de +43% (max=+126%) et +47% (max=+115%) pour les retours 78-200 jours et les vêlages précoces respectivement. Les graphiques montrent que l'excès de vêlage précoce est plus précoce que l'excès de retour après 78 jours et qu'il commence de manière presque concomitante avec la première notification réalisées par les vétérinaires.

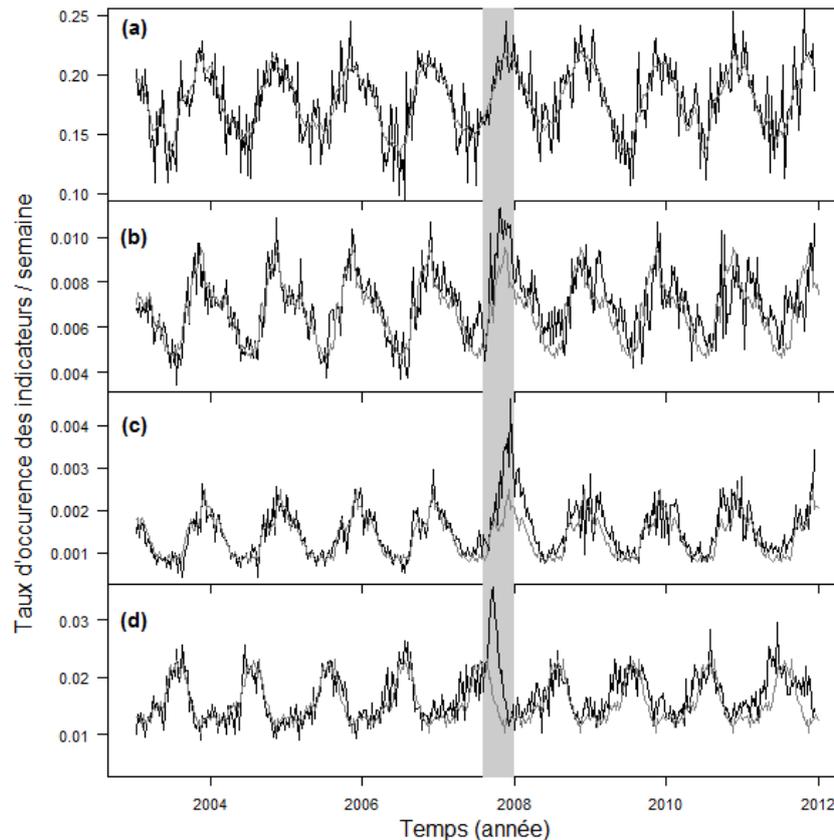
Figure 2

**Séries temporelles des probabilités d'occurrence observées et prédites des quatre indicateurs de troubles de la reproduction dans la population de vaches laitières de race Holstein du département du Nord entre 2003 et 2012.**

- (a) Probabilité hebdomadaire de retour entre 18-26 jours,
- (b) Probabilité hebdomadaire de retour entre 26-78 jours,
- (c) Probabilité hebdomadaire de retour entre 78-200 jours et
- (d) Probabilité hebdomadaire de vêlage précoce.

Les traits noirs correspondent aux séries temporelles observées et les traits gris correspondent aux moyennes historiques observées entre 2003 et 2006.

La période grisée représente la période de notification de la fièvre catarrhale ovine.




---

#### IV - DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION

---

Notre étude montre que les dates d'insémination artificielle et de vêlage permettent de mettre en évidence un excès de troubles de la reproduction durant la période de notification de la FCO. Cette mise en évidence confirme pour la première fois l'utilité de ces données pour la surveillance syndromique d'épizooties causant des troubles de la reproduction. Cependant, les indicateurs ne réagissent pas tous avec la même amplitude ni avec la même précocité à l'épizootie de FCO.

Durant l'épizootie de FCO, les quatre indicateurs ne montrent pas la même amplitude d'excès : aucun excès de retours après 3 semaines n'est observé alors que les trois autres indicateurs montrent des excès plus ou moins importants. Les plus forts excès sont observés pour les interruptions de gestation après 78 jours ainsi que pour les vêlages précoces. Cela est cohérent avec les effets bien établis de la FCO sur l'augmentation du nombre d'avortements et l'augmentation du nombre de vêlages

prématurés [Elbers *et al.*, 2008a ; Elbers *et al.*, 2009 ; Nusinovič *et al.*, 2012b].

Les indicateurs ne réagissent pas non plus avec la même précocité à l'épizootie de FCO. Les indicateurs fondés sur les retours en IA semblent être moins précoces que l'indicateur fondé sur les vêlages précoces. Il est vraisemblable que le délai entre l'interruption de gestation et la ré-insémination peut être responsable de ce retard. Ce délai inclut le temps nécessaire à la reprise des chaleurs ainsi que la probabilité de leur détection par l'éleveur et la décision de ré-inséminer. Ainsi, un retour est un événement indicateur d'une interruption de gestation qui s'est produite plusieurs semaines auparavant. Au contraire, un vêlage précoce est certainement un indicateur proche, voire concomitant, à la réaction de la vache gestante à une infection. Cela rend cet indicateur particulièrement intéressant pour la détection précoce car il n'y a pas de délai entre le signe et l'événement indicateur du signe. Cet indicateur est d'autant plus intéressant que l'obligation d'identification des bovins laisse espérer que l'enregistrement d'un vêlage est systématique et qu'elle est réalisée dans un délai assez court.

Pour conclure, l'absence ou la présence d'excès en fonction des indicateurs suggèrent

que pour être capable de détecter un large spectre de maladies présentant des symptômes différents, un système de surveillance doit se fonder sur plusieurs indicateurs de signes complémentaires, i.e., ne réagissant pas de manière conjointe. Dans cette optique, il est important d'intégrer ensemble les quatre indicateurs proposés dans un système de surveillance car les deux indicateurs n'ayant pas ou peu réagi à la FCO sont susceptibles de réagir à de futures épizooties et inversement. Également, la combinaison de plusieurs sources de données et le développement d'autres indicateurs complémentaires, comme par exemple les pertes de production laitière, semblent importants.

Toutefois, l'intégration des données de reproduction dans un système de surveillance nécessite des travaux supplémentaires portant sur le développement de méthodes statistiques d'estimation et de détection d'excès de troubles de la reproduction. Ces méthodes doivent être plus précises que la méthode empirique présentée ici, automatisées et spatialisées. Dans une perspective opérationnelle, la récupération automatique, rapide et à haute fréquence de ces données devra également être considérée.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Choi K., Thacker S.B. - An evaluation of influenza mortality surveillance, 1962-1979 .II. Percentage of pneumonia and influenza deaths as an indicator of influenza activity. *Am. J. Epidemiol.*, 1981, **113**, 227-235.
- Costagliola D., Flahault A., Galinec D., Garnerin P., Menares J., Valleron A.J. - A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am. J. Public Health*, 1991, **81**, 97-99.
- Elbers A.R.W., Backx A., Meroc E., Gerbier G., Staubach C., Hendrickx G., van der Spek A., Mintiens K. - Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006 - I. Detection of first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands. *Prev. Vet. Med.*, 2008a, **87**, 21-30.
- Elbers A.R.W., Backx A., Mintiens K., Gerbier G., Staubach C., Hendrickx G., van der Spek A. - Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006 - II. Morbidity and mortality rate, case fatality and clinical recovery in sheep and cattle in the Netherlands. *Prev. Vet. Med.*, 2008b, **87**, 31-40.
- Elbers A.R.W., van der Spek A.N., van Rijn P.A. - Epidemiologic characteristics of bluetongue virus serotype 8 laboratory-confirmed outbreaks in The Netherlands in 2007 and a comparison with the situation in 2006. *Prev. Vet. Med.*, 2009, **92**, 1-8.
- Kanieff M., Rago G., Minelli G., Lamagni T., Sadicova O., Selb J., Vantarakis A., Conti S. - The potential for a concerted system for the rapid monitoring of excess mortality throughout Europe. *Eurosurveillance*, 2010, **15**, 14-21.
- Malher X., Beaudeau F., Philipot J.M. - Effects of sire and dam genotype for complex vertebral malformation (CVM) on risk of

- return-to-service in Holstein dairy cows and heifers. *Theriogenology*, 2006, **65**, 1215-1225.
- Marce C., Beaudéau F., Bareille N., Seegers H., Fourichon C. - Higher non-return rate associated with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection at early stage in Holstein dairy cows. *Theriogenology*, 2009, **71**, 807-816.
- Meroc E., Herr C., Verheyden B., Hooyberghs J., Houdart P., Raemaekers M., Vandebussche F., De Clercq K., Mintiens K. - Bluetongue in Belgium: Episode II. *Transbound. Emerg. Dis.*, 2009, **56**, 39-48.
- Nusinovici S., Seegers H., Joly A., Beaudéau F., Fourichon C. - Quantification and at-risk period of decreased fertility associated with exposure to bluetongue virus serotype 8 in naïve dairy herds. *J. Dairy Sci.*, 2012a, **95**, 3008-3020.
- Nusinovici S., Seegers H., Joly A., Beaudéau F., Fourichon C. - Increase in the occurrence of abortions associated with exposure to the Bluetongue virus serotype 8 in naïve dairy herds. *Theriogenology*, 2012b, **78**, 1140-1151.
- Perrin J.B., Ducrot C., Vinard J.L., Morignat E., Gauffier A., Calavas D., Hendrikx P. - Using the National Cattle Register to estimate the excess mortality during an epidemic: Application to an outbreak of Bluetongue serotype 8. *Epidemics*, 2010, **2**, 207-214.
- Robert A., Beaudéau F., Seegers H., Joly A., Philipot J.M. - Large scale assessment of the effect associated with bovine viral diarrhoea virus infection on fertility of dairy cows in 6149 dairy herds in Brittany (Western France). *Theriogenology*, 2004, **61**, 117-127.
- Shmueli G., Burkom H. - Statistical Challenges Facing Early Outbreak Detection in Biosurveillance. *Technometrics*, 2010, **52**, 39-51.



## Remerciements

Nos travaux ont été réalisés dans le cadre du projet Européen EMIDA « EARLY Detection Data » avec le soutien financier de l'Agence Nationale de la Recherche.