COMMENT DETECTER L'EMERGENCE VRAIE ?*

François Moutou [1], Stephan Zientara [2] et Armand Lautraite [3,4]

RESUME *: Un point important dans l'émergence de maladies supposées nouvelles correspond aux méthodes et moyens permettant de les mettre en évidence. Il faut donc distinguer le cas des émergences dites « vraies », par opposition aux émergences ou amplifications liées à des biais de recrutement possibles et pouvant, pour partie, être appelées «émergences médiatiques ». Dans le premier cas, la capacité à détecter ces émergences vraies repose nécessairement sur la sensibilité, la spécificité, la pertinence, et les performances des trois types d'outils suivants : les réseaux d'alerte et/ou d'épidémio-vigilance, les laboratoires spécialisés, et les outils de dépistage. Des exemples sont proposés dans ces trois catégories. Il existe des biais inhérents à chacun d'entre eux. Il faut y opposer l'émergence ou amplification « médiatique ». Si les nouvelles technologies offrent de réelles avancés, elles entraînent aussi de nouvelles dérives potentielles, d'autant moins maîtrisées qu'elle sont plus récentes.*

SUMMARY *: An important aspect of emerging « new » diseases is linked to the methods and tools used to detect them. It is then important to distinguish between "true" emerging diseases and "non-true" emerging diseases. This last category is related to bias in detection (specificity problems) and also in the media behaviour, often ready to add the word "new" to many different situations.*

In the first case, the capacity to detect new diseases is related to the sensitivity, specificity and performances of at least three kinds of tools : alert and epidemiological surveillance networks, specialised laboratories and screening tools. Examples to illustrate these different situations are given. In each category, specific bias are present and much be avoid, as much as possible.

Only media emerging diseases" are to be opposed to these true emerging diseases.

With new technologies, new diagnostic capacities do exist, but they can lead to interpretation mistakes as their real characteristic are all not yet known.

---

* Communication présentée lors de la Journée AEEMA-AESA, 22 mai 2003

1 Afssa Lerpaz, BP 67, 94703 Maisons Alfort Cedex, France, f.moutou@afssa.fr

2 Afssa Lerpaz, BP 67, 94703 Maisons Alfort Cedex, France, s.zientara@afssa.fr

3 Groupement de défense sanitaire aquacole d'Aquitaine (GDSAA), BP 219, 40004 Mont de Marsan Cedex, France, gdsaa@wanadoo.fr

4 Adresse actuelle : 30 rue Castelbajac, BP 31, 31330 Grenade sur Garonne, France, lautraite.armand@wanadoo.fr

I - INTRODUCTION

Alors même que l'éradication des principales maladies contagieuses dans les pays développés apparaissait en voie d'achèvement et que le domaine des maladies infectieuses semblait devoir ne plus bénéficier du même intérêt ni des mêmes supports financiers qu'avant les années 1980, de nouvelles maladies, dont certaines se sont révélées de véritables fléaux épidémiques, sont apparues : SIDA, hépatites et ESB au niveau mondial, West Nile en Amérique,… pour n'en citer que quelques unes. Elles ont été, depuis, qualifiées d'« émergentes ». Les conséquences médicales, sociales, économiques, politiques…, de ces maladies sont très différentes les unes des autres, mais ces infections présentent toutes comme point commun d'être apparues (ou d'avoir été révélées à la communauté scientifique) au cours de ces vingt dernières années et d'avoir remis en cause le concept de «stabilité ou d'inflexion épidémique».

En effet, il était classique de considérer que dans les pays industrialisés, la quasi-totalité des maladies contagieuses avait été éradiquée ou maîtrisée. Les budgets des organismes et institutions en charge de la lutte et de l'étude de ces maladies avaient été réduits en conséquence. L'émergence de nouveaux agents pathogènes, l'augmentation considérable des échanges inter-continentaux, l'insuffisance des moyens de lutte ou de prévention (antibiorésistance, difficultés à développer des vaccins contre certains pathogènes : VIH, SRAS, …) constituent quelques unes des raisons qui ont remis sur le devant de la scène la nécessité de continuer le développement des travaux dans le domaine des maladies contagieuses.

La question que nous allons chercher à aborder ici s'intéresse aux méthodes et moyens ayant permis la mise en évidence de ces nouvelles entités, la question même de la définition du terme « maladie émergente » étant supposée réglée. Il faudra donc distinguer le cas des émergences dites « vraies », par opposition avec les émergences ou amplifications liées à des biais de recrutement possibles et pouvant, pour partie, être appelées «émergences médiatiques ». Les termes sont définis dans les paragraphes correspondants.

II - EMERGENCE VRAIE

L'émergence d'une maladie repose classiquement sur la constatation de l'apparition inattendue d'un phénomène pathologique jusque là inconnu, dans un endroit donné, à un moment donné et se pérennisant [voir Toma et Thiry, ce numéro]. Un indicateur objectif serait celui permettant de pouvoir confirmer une incidence croissante à cet endroit et à ce moment. La difficulté immédiate associée est représentée par le fait qu'une incidence nulle antérieure peut signifier une absence réelle de présence, une absence de recherche, une absence de moyen de détection, voire une absence de concept associé à une entité médicale nouvelle. Il est plus facile de comprendre les maladies infectieuses quand on connaît la microbiologie et les ESST quand on connaît les prions. Il y a donc autant de biais possibles que de possibilités de détection.

La capacité à détecter l'émergence vraie repose nécessairement sur la sensibilité, la spécificité, la pertinence, en fait les performances des outils suivants :

- des réseaux d'alerte et/ou d'épidémio-vigilance,
- des laboratoires spécialisés,
- des outils de dépistage.

Le premier préalable reste néanmoins une approche de la biodiversité potentielle en micro-organismes.

1. BIODIVERSITE

Une bonne connaissance de l'existant est essentielle pour prétendre en apprécier les variations. Il est admis à ce jour qu'environ 1,5 million d'espèces vivantes (plantes, champignons, animaux, procaryotes) ont été décrites à travers le monde, mais que la diversité réelle se compterait plutôt en dizaines de millions d'espèces. Il y a donc toute raison de penser que nous sommes loin de connaître tous les agents potentiels de maladies [Leakey

et Lewin 1996]. L'augmentation du nombre d'espèces connues se fait de deux façons : meilleurs inventaires des faunes et flores contemporaines et meilleure approche de la systématique, qui reconnaît plusieurs espèces là où une seule était connue antérieurement, grâce à ses nouveaux outils, moléculaires tout particulièrement. Dans ce dernier cas, la notion d'espèces jumelles est particulièrement importante. Il s'agit d'espèces que seuls des tests de laboratoire, le plus souvent moléculaires, permettent de distinguer. C'est ainsi que récemment la *Borrelia* responsable de la maladie de Lyme a été scindée en une dizaine de « bonnes » espèces, ce qui a permis d'expliquer des incohérences apparentes observées dans la clinique de certains patients [Baranton *et al*., 2001]. Ces incohérences sont expliquées par l'existence d'espèces différentes, avec des tropismes particuliers mais assez spécifiques.

La démarche doit être comparable pour les espèces hôtes, réservoirs ou victimes des microorganismes.

La récente publication de la mise en évidence des Mimiviridés [La Scola *et al*., 2003] montre bien que le sujet est porteur. Ici il s'agit de virus d'amibes, de très grande taille à l'échelle des virus et peut-être responsable de troubles respiratoires chez l'homme.

2. LES RESEAUX D'ALERTE ET/OU D'EPIDEMIO-VIGILANCE EN EPIDEMIOLOGIE ANIMALE

Pour prétendre prendre rapidement conscience de l'émergence d'un phénomène pathologique nouveau, il est nécessaire de disposer de réseaux performants, structurés, dans les différentes filières de production des espèces animales, voire en charge de la faune sauvage. Ces réseaux peuvent n'être constitués que par le seul maillage vétérinaire et reposer donc sur la surveillance clinique. A titre d'exemple, c'est grâce à la compétence et à la réactivité des praticiens du département de l'Hérault (notamment le Dr Castan à Lunel) que les premiers cas d'infections à virus West Nile chez le cheval ont été rapportés à l'Afssa et au Centre National de Référence (CNR) des arbovirus de l'Institut Pasteur en 2000. On peut citer également le rôle des vétérinaires du parc zoologique du Bronx, New York, dans la mise en évidence de ce même virus West Nile aux Etats-Unis à la fin de l'été 1999. Curieusement aussi, les premiers cas d'ESB décrits et publiés au Royaume-Uni l'ont été en 1986 sur des antilopes de parcs zoologiques britanniques, avant de l'être sur des bovins. Dans le domaine de l'ichtyopathologie, c'est la caractérisation clinique et lésionnelle d'un syndrome nouveau « l'entérite estivale de la truite arc-en-ciel » ou « maladie du haricot », apparu dès 1993 dans des salmonicultures françaises qui, par l'exploration étiologique consécutive, a révélé l'existence probable chez les poissons d'une espèce bactérienne nouvelle dans le groupe (pas encore validé) *Candidatus* Arthromitus [Urdaci *et al.*, 2001].

La surveillance clinique reste, en médecine humaine comme en médecine vétérinaire, un outil essentiel, primordial, de toute émergence.

Chez l'homme, ce sont les augmentations anormales de la prescription d'un anti-parasitaire et de l'incidence de la pneumocystose dans la population homosexuelle américaine qui ont constitué le premier signe d'alerte de l'apparition d'un phénomène pathologique inconnu. Cette parasitose s'est ensuite avérée n'être qu'un indicateur de l'infection par le VIH.

Il est donc possible et souhaitable de lancer de premières alertes, ciblées, au vu de seuls indicateurs cliniques, sans nécessairement attendre de connaître l'étiologie exacte du phénomène.

En ce qui concerne la faune sauvage, on peut aussi penser à une notion bien connue, même si elle est chaudement discutée en écologie, celle de densité dépendance. Certains phénomènes, comme les possibilités de transmission d'un agent pathogène d'un animal à un autre, capables d'engendrer des situations épidémiques, dépendent parfois d'un seuil de densité au dessus duquel cela est possible et en dessous duquel ce n'est plus possible. De simples indicateurs démographiques peuvent donc permettre d'améliorer la gestion de certaines épizooties, voire de certaines zoonoses, quand les contacts entre faune sauvage et faune domestique peuvent aussi jouer un rôle de relais.

3. LES RESEAUX DE LABORATOIRES SPECIALISES

Ce point est aussi indispensable que le précédent et lui est complémentaire.

Dès la description de l'apparition d'un phénomène nouveau, inconnu jusqu'alors (exemple : infection par le virus Hendra en Australie chez le cheval, Nipah chez l'homme et le porc en Malaisie, dans le courant des années 1990), il est fondamental de disposer de laboratoires susceptibles de déterminer la nature de l'agent causal et pouvant l'identifier précisément. Cette capacité nécessite des

structures importantes en terme de puissance d'investigation dans le domaine des maladies infectieuses. En effet, avant que l'origine, virale dans ces cas là, soit précisée, il est souvent nécessaire d'explorer selon les données d'observation, les hypothèses bactériennes, parasitaires ou autres (exemple : les prions).

Ces laboratoires doivent, outre les compétences en personnel et des équipements *ad hoc*, disposer de structures d'expérimentation d'un degré de biosécurité suffisant. Il est des agents pathogènes que l'on ne peut manipuler sans conditions draconiennes de sécurité, pour les chercheurs eux-mêmes, comme pour l'environnement. Par exemple, les études relatives à l'identification du virus Hendra, paramyxovirus responsable de la mort de deux personnes et d'une douzaine de chevaux en Australie, ont nécessité des épreuves d'inoculation à des chevaux dans des écuries de haute sécurité. On imagine aussi les contraintes liées à l'expérimentation ESB sur bovins.

Si la construction d'un tel ensemble est très onéreuse, il faut surtout prévoir que les coûts de fonctionnement et de maintenance de ces structures sont très élevés et nécessitent également des moyens en personnel importants. Le paradoxe de ces contraintes est lié au fait qu'il peut limiter la construction et le fonctionnement de telles unités protégées à des pays qui ne sont pas directement concernés par les agents pathogènes correspondants. Il faut donc bien assurer le retour des informations nécessaires là où elles sont essentielles.

Le dernier point consiste à rappeler que lors d'une émergence vraie, il ne peut pas encore exister de spécialistes du sujet. Un certain nombre de biologistes seront donc désignés pour se pencher sur le nouveau problème et ceci se fait nécessairement au détriment d'autres programmes en cours, mis de côté de fait.

4. LES OUTILS DE DEPISTAGE ET LEURS QUALITES INTRINSEQUES (SPECIFICITE, SENSIBILITE)

4.1. LES OUTILS DE DEPISTAGE PROPREMENT DITS

Une fois l'agent caractérisé et identifié, des outils de dépistage, exploitables pour le diagnostic, comme lors d'enquêtes épidémiologiques, devront être élaborés. Ce point est fondamental car en l'absence de tels outils, aucune étude fiable sur l'incidence, l'évolution, l'origine ou la prévalence de la maladie ne pourra être menée.

L'agent lui-même, ou certains de ses constituants, comme ses protéines, peuvent être utilisés comme antigènes pour mettre au point des outils sérologiques (ELISA, SN, IDG, IHA, …). Des méthodes d'isolement de l'agent ou de détection de son génome (sondes PCR) seront développées si possible. Dans le cas du virus de l'hépatite C chez l'homme, son caractère «non-cultivable» empêche son identification par les techniques classiques d'inoculation aux cultures cellulaires. La mise sur le marché des « tests rapides » pour le dépistage de l'ESB en 1999 a changé les méthodes de lutte, rendant possible la recherche d'animaux infectés directement à l'abattoir.

Dans le cas des virus, mais pas seulement, la détermination de la totalité ou d'une partie du génome permet la mise au point d'outils de détection génomique (PCR, RT-PCR, nested–PCR, sondes moléculaires, …).

4.2. QUALITES INTRINSEQUES DES OUTILS DE DEPISTAGE

La construction d'une sonde oligonucléotidique, publiée dans des revues scientifiques mais insuffisamment spécifique, a favorisé l'identification erronée en 1996 de *Gyrodactylus salaris* en France et au Portugal. Il s'agit du premier des cinq exemples ici présentés, dont trois issus du domaine de l'aquaculture, d'une part, car ils sont assez démonstratifs, d'autre part, pour rappeler aussi l'importance économique grandissante de cette activité.

Spécificité :

Une mauvaise spécificité liée à un test donne naissance à des faux positifs. On peut facilement en imaginer les conséquences dans un contexte de maladie émergente dont les conséquences sanitaires seraient encore mal connues. Il est donc fondamental que ces tests aient une bonne spécificité.

- *G. salaris* (plathelminthe ravageur du saumon atlantique juvénile) doit son émergence dans les populations sauvages de saumon atlantique des rivières norvégiennes à un transfert anthropique depuis son aire géographique d'origine (bassins versants de la mer baltique) où il est inoffensif pour les souches indigènes de saumon atlantique. Son identification erronée en France et au Portugal repose sur la conjonction de fautes méthodologiques dans la détection d'une émergence : confiance excessive accordée à une méthode « moderne » d'identification sans doute par effet de mode ; rejet des doutes qu'a dû entraîner la méthode d'identification classique (examen microscopique) empreinte de subjectivité ; absence de vérification s'appuyant sur des considérations épidémiologiques. En effet, l'identi-fication a notamment porté sur un nombre trop restreint de spécimens mais surtout provenant d'une seule espèce hôte « inhabituelle ». L'étude extensive menée depuis en France pour traquer ce même parasite, en croisant des aspects épidémiologiques, morphologiques et moléculaires est en fait l'exemple typique de la fausse émergence d'une autre espèce du genre *Gyrodactylus*, très répandue et probablement présente depuis longtemps : *G. teuchis*, inoffensive pour le saumon, confondue en 1996 avec *G. salaris* [Lautraite *et al.*, 1999]. Ainsi, dans le contexte de l'émergence, la spécificité d'une méthode de dépistage peut et doit parfois s'appuyer sur la complémentarité des disciplines mises en jeu.

- Dans le cas des bactéries lactiques infectant les poissons, certaines méthodes moléculaires désormais classiques comme la PCR-RFLP se montrent inégalables quant à leur spécificité potentielle. Ce groupe de bactéries, compte environ huit espèces pathogènes pour les poissons et leur incidence augmente en élevage et en milieu naturel, apparemment en lien avec des phénomènes d'eutrophisation du milieu (2 500 tonnes de poissons sauvages morts dans une baie au Koweït l'été 2001 par une infection à *S. agalactiae*, mortalités fortes et persistantes de poissons dans le lagon de l'île de la Réunion en 2001 dues à *Streptococcus iniae*, fortes mortalités de truites arc-en-ciel d'élevage dues à *Lactococcus garvieae* chaque été en France, mais surtout en Italie et en Espagne). En 1998, la confirmation du premier cas de lactococcose diagnostiqué en France sur de la truite arc-en-ciel a demandé plusieurs mois, pour réussir à distinguer *L. garvieae* (responsable de la maladie) de *S. iniae* [C. Michel, com. pers.]. Cette identification délicate reposait sur l'étude des caractères biochimiques des isolats. Du fait de la grande variabilité des paramètres conditionnant la physiologie des bactéries de l'environnement aquatique et celle de leurs hôtes, le recours à l'étude des caractères phénotypiques est beaucoup plus rarement concluant que pour l'identification de bactéries isolées chez des animaux à sang chaud. Ceci est particulièrement vrai pour les bactéries lactiques infectant les poissons. Depuis l'année 2000, pour contourner ces difficultés et pour se préparer à l'émergence éventuelle d'autres espèces en France, des travaux d'identification moléculaire ont été menés et sont encore en cours de validation. C'est bien sur la spécificité que repose ici toute la valeur des méthodes moléculaires. Les deux exemples précédents démontrent bien que la spécificité doit faire l'objet d'un travail approfondi lors de la conception d'un outil de dépistage des maladies émergentes.

- Dans un autre domaine, la ré-émergence du virus de la blue tongue en Europe a nécessité un « toilettage » des outils de dépistage précédemment disponibles [Zientara *et al*., 2002]. Il est apparu que les techniques d'identification des sérotypes (24 sérotypes actuellement connus) sont lourdes, peu rapides et parfois non spécifiques (réactions sérologiques faussement positives). A l'Afssa Lerpaz, des outils moléculaires de génotypage ont été développés qui permettent maintenant de déterminer en 48h le sérotype du virus émergent (figures 1 et 2).

Figure 1

Blue tongue dans le bassin méditerranéen en 2002-2003

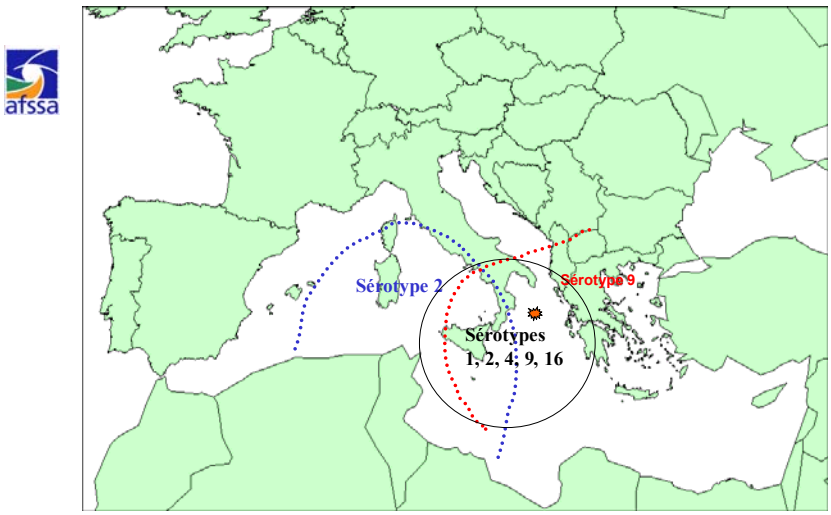
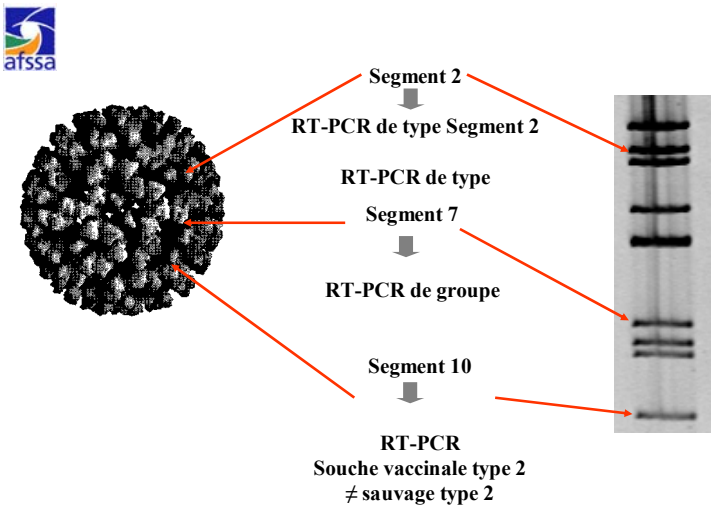


Figure 2
Outils moléculaires



- Une récente enquête sur les Lyssavirus européens de Chiroptères (EBL1 et EBL2) en Espagne a donné des résultats intéressants en RT-PCR et en sérologie, mais sans isolement de souche virale. Comment interpréter ces résultats [Serra-Cobo *et al*., 2002] ?

Sensibilité :

Symétriquement, de nouveaux outils de dépistage ne doivent pas laisser passer de vrais cas positifs. Les erreurs de sensibilité conduisent en effet à déclarer indemne un individu qui ne le serait pas. Ces outils doivent nécessairement être sensibles pour détecter l'émergence de l'infection dans une région donnée, dans un élevage donné, le plus précocement possible.

Toutefois, pour reprendre un exemple en aquaculture, une forte sensibilité pose parfois des problèmes d'interprétation. Ce fut le cas lors de dépistages de *L. garvieae* dans certaines régions aquacoles françaises où la détection de l'agent étiologique de la lactococcose dans plusieurs piscicultures demeure un résultat de laboratoire sans lien avec une manifestation clinique de la maladie, ce, malgré des conditions environnementales réputées favorables à son expression. L'outil a rempli son rôle de détection, mais quand doit-on interpréter un résultat positif comme une infection émergente et prendre les mesures de prévention ou de lutte classiques ? Une extrême sensibilité des outils diagnostiques ne peut devenir gênante que si elle s'accompagne d'une perte de spécificité. Faut-il aussitôt reconsidérer l'outil pour en concevoir un meilleur au risque de laisser se propager une bactérie aux conséquences économiques désastreuses ? Le contexte d'émergence reste par définition empreint d'incertitudes.

III - EMERGENCE OU AMPLIFICATION « MEDIATIQUE »

La presse grand public, mais la presse médicale également, semblent friandes de maladies émergentes, voire de maladies ré-émergentes. De fait, on a vu fleurir des articles ou des informations dont la pertinence par rapport au concept de maladie émergente était parfois discutable.

Dans le cas de la maladie de Lyme ou de la maladie des griffes du chat, la découverte, réelle, a été celle de l'agent responsable de chacune de ces deux entités, mais certainement pas celle des deux maladies, déjà connues. On peut d'ailleurs faire remarquer que l'on peut appliquer des mesures prophylactiques face à des entités pathologiques dont l'origine réelle n'est pas encore bien connue ni même parfaitement comprise. Avec Ebola comme avec le virus du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), les nombreux manques de connaissances fondamentales sur le cycle épidémiologique des virus associés (réservoir sauvage non connu) n'ont pas empêché le développement de mesures de prévention et la pratique de soins adaptés, après la mise en évidence des premiers cas, toujours dramatiques car rarement anticipés.

Dans le cas de *G. salaris*, la publication scientifique signalant son identification en 1996 sur le territoire français a été reprise dans la presse halieutique générant souvent des amalgames cocasses et cela n'a pas manqué de soulever de fortes inquiétudes dans le petit monde des pêcheurs. Pourtant, aucun déclin important des populations de saumons n'avait été relevé (et pour cause) par les ingénieurs en charge du suivi de ces poissons alors que ce parasite a tué plus de 90% des effectifs de saumons juvéniles dans les rivières norvégiennes touchées par ce parasite. C'est, à l'échelle d'un microcosme, une anecdote illustrant l'amplification médiatique d'une émergence véritablement fausse.

Dans le cas des accidents liés à des *Listeria*, le phénomène est différent. En effet, la maladie est connue depuis longtemps et l'on peut dire que son incidence en santé humaine décroît depuis une vingtaine d'années. Il y a donc là un paradoxe réel, consistant à accroître l'information sur un phénomène en décroissance, par effet de mode (tableau I).

Tableau I

Émergence médiatique

550 000	**Morts par an en France**
11 000	Morts par suicides
8 000	Morts sur les routes
3 000	Morts par grippe
20	Morts par listériose
6	Morts par MCJ-nv (total)

IV - CONCLUSION

La détection d'une maladie émergente ou ré-émergente est une problématique complexe qui nécessite une approche pluridisciplinaire et une étroite collaboration entre les acteurs des disciplines suivantes : médecine, épidémiologie, virologie, bactériologie, parasitologie, mycologie, biologie moléculaire, zoologie…

Depuis une vingtaine d'années, le développement des méthodes moléculaires a considérablement réduit le délai entre l'alerte sur le terrain et l'identification de l'agent causal. A titre d'exemple, au printemps 2003, il s'est passé moins d'un mois entre la réception des premiers prélèvements biologiques issus de patients malades hors de Chine et l'identification puis la détermination de la séquence génétique du coronavirus responsable du SRAS (SARS CoV). Tout n'a pas été résolu pour autant, mais cela a considérablement changé l'approche du problème.

Ces événements récents illustrent de façon indiscutable la nécessité de maintenir des structures de surveillance et des laboratoires en prise directe entre les acteurs de terrain. Ils mettent aussi en évidence l'importance de la collaboration internationale, tant les moyens de communication d'aujourd'hui sont rapides, ainsi que le rôle des média dans « l'information » relative à un tel phénomène.

BIBLIOGRAPHIE

Baranton G., Seinost G., Theodore G., Postic D. and Dykhuizen D. - Dictinct levels of genetic diversity of Borrelia burgdorferi are associated with different aspects of pathogenicity. *Res. Microbiol*., 2001, **152** (2), 149-156.

Chomel B.B., Boulouis H.-J., Gurfield A.N., Heller R., Piémont Y. et Pilet C. - Maladie des griffes du chat et infections associées. *Bull. Acad. Natle Méd*., 1997, **181** n°3, séance du 18 mars, 39-48.

La Scola B., Audic S., Robert C., Jungang L., de Lamballerie X., Drancourt M., Birtles R., Claverie JM. and Raoult D. - A Giant Virus in Amoebae. *Science*, 2003, 299, 2033.

Lautraite A., Blanc G., Thiery R., Daniel P. and Vigneulle M. - Gyrodactylids parasitizing salmonids in Brittany and Western Pyrénées water basins : epidemiological features of infection and species composition. *Bull. Fr. Pêche Piscic.,* 1999*,* **355**, 305-25.

Leakey R. and Lewin R. - The sixth extinction. Biodiversity and its survival. Phoenix, London, 1996, 271p.

Serra-Cobo J., Amengual B., Abellan C. and Bourhy H. - European bat lyssavirus in Spanish bat populations. *Emerging Infectious Diseases*., 2002, 8, 413-420.

Urdaci M., Regnault B. and Grimont P.A.D. - Identification by *in situ* hybridization of segmented filamentous bacteria in the intestine of diarrheic rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Res. Microbiol*., 2001, 152, 67-73.

Zientara S., Sailleau C., Bréard E. and Hammami S. - Intérêts et limites des outils moléculaires dans le diagnostic et l'épidémiologie de la fièvre catarrhale des ovins. *Epidémiol. et santé anim*., 2002, 42, 109-113.