

Les barrières naturelles à l'extension des maladies chez l'animal sauvage

Jean Blancou

Office International des Epizooties 12, rue de Prony 75017 Paris - France

Résumé

Le concept de barrières naturelles à l'extension des maladies animales est très ancien. Il recouvre non seulement le phénomène de la résistance génétique aux agents pathogènes, mais aussi l'influence de divers autres facteurs qui s'opposent à ce que ces agents n'infectent, ou ne parasitent, certaines espèces animales. Après avoir rappelé quelques données historiques sur ce sujet, l'auteur décrit les trois principales composantes de ces barrières naturelles : la difficulté de rencontre entre l'animal sauvage et l'agent pathogène, la résistance innée de l'hôte à la pénétration de cet agent et, enfin, la résistance acquise de l'animal, basée sur des mécanismes de résistance immunitaire, cellulaire ou humorale. L'auteur examine ensuite les défaillances possibles de ces trois composantes, elles-mêmes liées à de très nombreux facteurs : modification du mode de vie, du rythme biologique ou du régime alimentaire, effraction des barrières cutanées ou muqueuses, conditions adverses de l'environnement, etc. Il conclut à la fragilité relative des barrières naturelles et souligne le risque que représentent, pour cette barrière, les mutations spontanées des agents pathogènes.

Le concept de barrières naturelles à l'extension des maladies ("barrière d'espèces") est devenu à la mode à l'occasion de l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine et du problème de sa transmission éventuelle à d'autres espèces animales et à l'homme.

Ce concept est, en fait, très ancien et il recouvre non seulement le phénomène de la résistance génétique naturelle aux agents pathogènes, mais aussi l'influence de divers autres facteurs qui s'opposent à ce que ces agents n'infectent ou ne parasitent certaines espèces animales. L'objectif de cet exposé sera donc d'évaluer l'importance des différentes composantes de la barrière d'espèces¹ qu'opposent ces animaux aux principales maladies infectieuses ou parasitaires, en limitant toutefois cette évaluation au cas des espèces vertébrées sauvages.

Cette étude se fondera sur des données historiques autant que sur nos connaissances modernes en épidémiologie et en génétique. Sa conclusion permettra de tirer quelques leçons applicables aux maladies actuellement émergentes chez l'animal ou l'homme.

Données de l'histoire

Les auteurs de l'Antiquité étaient déjà très impressionnés par les épidémies qui faisaient fi des barrières d'espèce, touchant sans distinction l'homme et l'animal. Il n'est donc pas étonnant qu'ils aient insisté sur ce genre d'épidémie, confondant sans doute d'ailleurs

différents épisodes et n'hésitant pas à noircir le tableau épidémiologique pour mieux frapper leurs lecteurs. C'est ainsi qu'aucune barrière ne semble capable d'arrêter la redoutable panzoonose que décrit Ovide dans les *Métamorphoses*, une "peste" à laquelle auraient succombé presque tous les habitants de l'île d'Egire et d'innombrables animaux, domestiques ou sauvages, 129 ans avant J.-C. :

*Strage canum primo volucrumque, aviumque, boumque
Inque feris subite deprehensa potentia morbis est*²

Beaucoup d'autres auteurs de la même époque relateront des faits semblables au cours desquels mammifères, oiseaux, poissons et reptiles étaient indistinctement frappés par diverses *pestilencia*.

Ce n'est qu'ultérieurement que les premiers vétérinaires rapportèrent leurs observations sur la résistance, naturelle ou expérimentale, de certaines espèces animales aux maladies infectieuses ou parasitaires : peste bovine, péripleurmonie contagieuse bovine, clavelée, morve, etc. Mais ces observations étaient basées le plus souvent sur l'inoculation de matières virulentes dont on ignorait la teneur réelle en agents pathogènes. Ce n'est qu'après la découverte des microbes par Louis Pasteur, qu'il devint possible de quantifier avec précision la virulence de différentes souches de bactéries ou de virus. Pasteur fut le premier à démontrer que toutes les espèces animales ne sont pas également réceptives à l'inoculation d'un microbe et que cette réceptivité pouvait être modifiée par des pas

sages en série de ce microbe et d'autres expérimentateurs firent de même pour la plupart des maladies infectieuses, au fur et à mesure de la découverte de leurs agents. Actuellement, la réalité des barrières d'espèces, notamment celles qui sont absentes chez l'homme vis-à-vis des principaux agents pathogènes, est assez bien connue.

Une fois ses bases et ses mécanismes bien déterminés, l'homme a aussitôt exploité la notion de barrière d'espèces. C'est ainsi que, lorsque cette barrière était absente, ou très faible, il a utilisé les agents pathogènes comme armes de guerre bactériologique (exemple : le bacille de la fièvre charbonneuse) et, lorsque la barrière existait et semblait résister solidement, il les a utilisés dans sa lutte biologique contre certaines espèces sauvages (exemple : le virus de la maladie hémorragique virale du lapin).

Différentes composantes des barrières naturelles

- En règle générale, un agent pathogène peut rencontrer trois lignes de défense successives lors de sa tentative d'infection ou d'infestation d'un hôte potentiel (tableau 1) :
- * d'abord, il pourra avoir des difficultés à rencontrer l'organisme de l'hôte ;
 - * ensuite, s'il a réussi malgré tout à pénétrer cet organisme, il se verra opposer des mécanismes de résistance non spécifiques, naturels, constitutionnels, innés et ;
 - * il pourra rencontrer également une résistance spécifique, adaptative, acquise.

Dans tous les cas, ces trois lignes de défense ont une part de déterminisme génétique et l'on peut également considérer qu'elles sont celles que toute proie oppose généralement à son prédateur : la gazelle qui n'aura pas réussi à éventer le lion devra le distancer par sa vélocité naturelle ou échapper à sa griffe en apprenant à courir en zigzag...

Nous examinerons maintenant plus en détail ces trois composantes principales de la barrière d'espèce, au sens large. Il nous sera, malheureusement, impossible de présenter une revue exhaustive de ce sujet, sur lequel ont été réalisés d'innombrables travaux scientifiques, et nous nous limiterons à en dégager les exemples les plus significatifs en suivant le plan général de la figure 1.

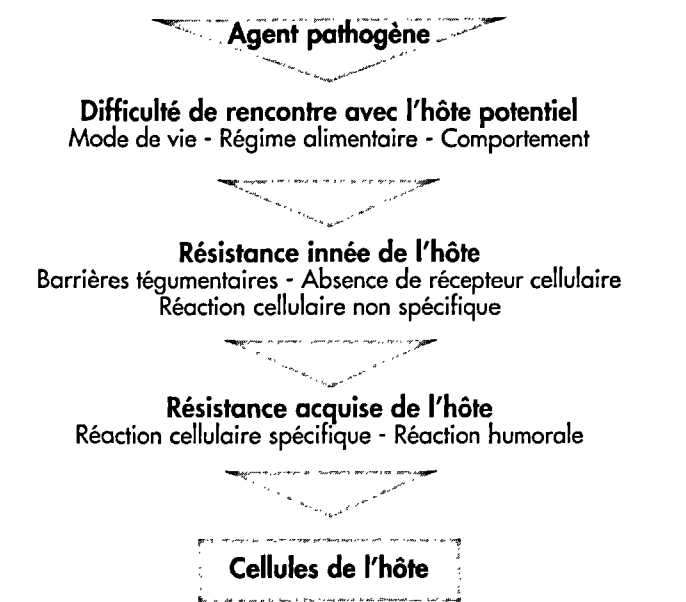


Figure 1. Barrières successives à l'infection d'un hôte potentiel par un agent pathogène intracellulaire

Première défense : la difficulté de rencontre de l'hôte vertébré avec l'agent pathogène

La rencontre de l'agent pathogène par son hôte vertébré potentiel peut être rendue difficile dans de nombreuses circonstances, qui représentent une première barrière spécifique à sa contamination [Revue in Pastoret, 1990].

Tableau 1. Barrière d'espèces à quelques maladies infectieuses

Maladie	Espèces vertébrées				
	Oiseaux	Carnivores	Ruminants	Suidés	Homme
Tuberculose	-	-	-	-	-
Rage, fièvre charbonneuse	+	-	-	-	-
Fièvre aphteuse	+	+	-	-	- (*)
Rouget	+	+	+	-	-
Immunodéficience acquise, lèpre et peste humaines	+	+	+	+	-
+ : résistance à la maladie naturelle					
- : absence de résistance à la maladie naturelle					
(*) : cas exceptionnels					

C'est ainsi que le *mode de vie* des animaux sauvages aquatiques, ou volants, fait qu'ils ont peu de chances de rencontrer un agent pathogène dont l'hôte habituel est une espèce terrestre, et vice-versa, même si cela n'est pas toujours un obstacle infranchissable, comme nous le verrons dans la seconde partie de cet exposé.

Le *rythme d'activité biologique* d'une espèce (diurne, nocturne...) peut aussi faire obstacle à la rencontre de l'agent pathogène. L'exemple le plus connu de cette influence est celui de l'adaptation chronobiologique où les rythmes d'activité d'un parasite et celui de son hôte potentiel sont assortis. Cet assortiment conduit à une "favorisation" du parasitisme d'une espèce donnée [Combes, 1995] et, a contrario, à une défavorisation du parasitisme des autres espèces, qui peut être considérée comme une barrière spécifique. Le cas le mieux documenté de ce type de barrière est celui qui existe vis-à-vis d'infestation de l'homme (ou des rongeurs sauvages) par *Schistosoma mansoni* (figure 2).

Le régime alimentaire d'une espèce animale peut interdire (ou rendre très improbable) sa rencontre avec l'agent pathogène. Les exemples les plus classiques sont, bien entendu, ceux des cycles parasitaires qui ne peuvent se poursuivre que si tel ou tel animal sauvage ingère telle ou telle proie, elle-même hôte intermédiaire du parasite. La même barrière peut exister vis-à-vis des maladies infectieuses d'origine alimentaire, selon que l'agent pathogène se multiplie dans tel ou tel milieu (terre, eau...) ou dans l'organisme de tel ou tel mammifère, oiseau, poisson, invertébré, etc.

Les comportements des diverses espèces animales peuvent, aussi, constituer une barrière d'espèce, plus ou moins efficace, à leur contamination. L'aversion ou la méfiance naturelle d'une espèce vis-à-vis de l'autre (proies et prédateurs, espèces domestiques et sauvages, lynx et renards, etc.) réduiront les chances de rencontre et d'échange d'agents pathogènes communs tandis que la surpopulation ou le grégairisme favoriseront au contraire cet échange : voir seconde partie. Certains animaux sauvages éliminent d'instinct les ectoparasites qui les attaquent : les antilopes africaines arrachent leurs tiques, les primates leurs puces, les oiseaux leurs poux, etc.

Seconde défense : la résistance innée de l'hôte

Si la rencontre avec l'agent pathogène n'a pu être évitée, vont alors intervenir de nouveaux mécanismes de résistance génétique, qualifiés indifféremment de non spécifiques, de constitutionnels, de naturels ou d'innés. C'est sans doute ce dernier terme qui les caractérise le mieux, puisqu'ils existent avant tout contact avec l'agent pathogène. Ils sont le plus souvent sous la dépendance de plusieurs gènes différents, mais ils ont le même résultat : empêcher la pénétration, puis l'invasion de l'organisme par l'agent pathogène. La résistance innée comporte elle-même plusieurs composantes dont la première est la résistance à la pénétration de l'agent pathogène.

La résistance à la pénétration de l'agent pathogène

La pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme d'un ver

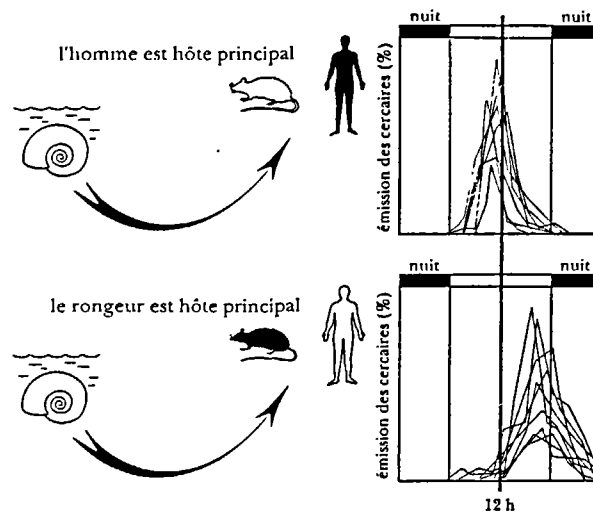


Figure 2. Adaptation chronobiologique à la transmission parasitaire. Dans les sites de transmission où l'homme est l'hôte principal de *Schistosoma mansoni*, les larves aquatiques (cercaires) de ce parasite émergent des mollusques-vecteurs en milieu de journée ; dans les sites où les rongeurs sont les hôtes principaux, les larves émergent en fin d'après-midi. Le caractère "heure de sortie" possède un déterminisme génétique (Combes, 1995).

tébré peut être empêchée, ou retardée, par de multiples mécanismes dont les principaux sont les suivants :

La résistance de la peau ou des muqueuses à la pénétration de l'agent pathogène : la nature, la structure, ou l'épaisseur de leur épiderme permettent à de nombreuses espèces (notamment pachydermes, batraciens et reptiles) d'opposer une première barrière efficace à l'attaque des ectoparasites, des larves d'endoparasites, voire de certains microbes.

L'existence de *diverses substances antimicrobiennes* (lysozyme, antibiotiques, etc.) à la surface de la peau ou des muqueuses de certaines espèces, ou son pH acide, constituent une seconde barrière efficace à la pénétration des bactéries (staphylocoque, colibacille) ou des virus (virus Sendai). A contrario, l'absence de certains facteurs indispensables au développement d'un microbe chez certaines espèces empêchera son infection. C'est ainsi que les cobayes ne peuvent développer d'infection génitale par *Brucella abortus*, faute d'erythritol dans les cellules des enveloppes foetales, alors que ce sucre existe chez les ruminants (Rumyantsev, 1992).

La température corporelle des animaux d'une espèce peut, enfin, constituer un obstacle à la multiplication de microbes particulièrement thermosensibles. C'est ainsi que les reptiles et les batraciens (homéothermes) sont moins sensibles que les mammifères ou les oiseaux aux toxines tétaniques et botuliniques, qui n'agissent qu'à températures relativement élevées (Rumyantsev, 1992). Certains reptiles (*Dipsosaurus dorsalis*) peuvent même utiliser intentionnellement ce mécanisme pour éliminer les microbes (Kluger *et al.*, 1975).

La résistance par absence de récepteurs cellulaires

Les agents pathogènes intracellulaires qui sont parvenus à franchir les premières défenses de l'organisme, et ont réussi à y pénétrer, ne sont pas victorieux pour autant, car ils doivent encore s'introduire au cœur des cellules de cet organisme.

Cela n'est possible que s'il y a reconnaissance mutuelle de ces cellules et de l'agent pathogène : cette reconnaissance, qui constitue une étape indispensable à la multiplication d'un agent pathogène intracellulaire, dépend de l'existence de molécules complémentaires appropriées chez l'hôte. C'est ainsi que l'adhésion des microbes aux cellules de leur hôte potentiel est liée à l'existence d'adhésines microbiennes hautement spécifiques. Ces dernières doivent correspondre à un récepteur déterminé des cellules de l'hôte pour que le microbe puisse y pénétrer et s'y multiplier.

Il existe de nombreux autres exemples de résistance génétique des animaux liée à l'absence de récepteurs cellulaires appropriés : résistance des rongeurs à l'action de la toxine diphtérique, ou de plusieurs espèces à la cytolysse par les salmonelles (Rumyantsev, 1992). En virologie animale, les exemples les plus connus sont ceux de la résistance de certaines lignées aviaires aux virus A ou B de la leu-

cose aviaire, ou celle des bovidés au virus de la leucose bovine, toutes deux liées à l'absence de récepteur pour ces virus (Young *et al.*, 1993).

La résistance liée à une réaction cellulaire non spécifique

Il existe enfin un troisième mécanisme de résistance innée aux agents pathogènes, qu'ils soient intracellulaires ou non, fondé sur la réaction de certaines cellules non spécialisées.

Sans jamais avoir été précédemment en contact avec un agent pathogène, un organisme peut en effet s'en défendre par la réaction de plusieurs types de cellules polynucléées (macrophages) dont l'activité varie selon l'espèce animale considérée. Il a été notamment démontré que la résistance au parasitisme intracellulaire de la souris par certaines mycobactéries, par les salmonelles et par les leishmanies dépend du gène NRamp³ (Blackwell, 1996 ; Skamene *et al.*, 1982). C'est ainsi que la résistance à l'infection de certaines lignées de bovidés par *Brucella abortus* dépend de l'activité, génétiquement contrôlée, des macrophages (Adams & Templeton, 1995).

Il est intéressant de noter que la résistance innée qui précède chronologiquement la résistance acquise, peut lui être combinée : chez les souris infectées par le BCG⁴ c'est le gène Nramp qui contrôle l'infection, puis les gènes du groupe H₂ qui prend le relais (Nadeau *et al.*, 1995).

Troisième défense : la résistance acquise de l'hôte

La résistance acquise, qui ne peut se développer qu'après un premier contact avec l'agent pathogène, suppose d'abord la reconnaissance moléculaire des déterminants antigéniques de cet agent. Cette reconnaissance lui permettra de développer une résistance spécifique adaptée, nourrie de l'expérience : c'est le *Nurture versus Nature*, l'acquis contre l'inné. Deux types de résistance acquise sont possibles :

La résistance à médiation cellulaire

Dans ce mode de résistance, l'agent pathogène est détruit par l'action directe des cellules immunes (le plus souvent des lymphocytes T) venues à son contact. Pour que l'agent pathogène soit vulnérable, ses antigènes doivent être d'abord "présentés" aux lymphocytes T par d'autres cellules intermédiaires, notamment les macrophages et lymphocytes B. Cette présentation suppose que l'organisme attaqué possède les molécules nécessaires à cette présentation. L'existence de ces molécules dépend elle-même de celle de gènes dont la plupart sont situés dans une partie du génome de la cellule présentant l'antigène, appelée CMH II, ou celle des gènes codants pour les récepteurs des lymphocytes T (T cell receptors). De nombreuses recherches effectuées chez la souris ont ainsi dé-

montré que la différence de résistance des diverses lignées de ces rongeurs à certains nématodes, et notamment à *Trichinella spiralis* était génétiquement déterminée au niveau du CMH (Wassom *et al.*, 1984). D'autres travaux ont ensuite montré que c'étaient également des gènes du CMH (classe I ou II), ou des gènes voisins, qui étaient responsables de la résistance acquise au parasitisme par les nématodes d'autres espèces animales (Stear & Murray, 1994).

La résistance à médiation humorale

Ce mode de résistance est le plus souvent lié à l'existence d'immunoglobulines spécifiques (anticorps) produites par les lymphocytes B à la suite d'un premier contact avec l'agent pathogène. La spécificité et la quantité des anticorps ainsi produits sont, elles-mêmes, dépendantes d'un ou de plusieurs gènes, comme cela a été démontré pour la première fois dans le cas de la résistance de certains suidés à l'infection par *Brucella suis* (Cameron *et al.*, 1943). Des travaux expérimentaux ont également démontré que la quantité d'anticorps produite par certaines lignées de souris ("High or low responder") était génétiquement contrôlée (Biozzi *et al.*, 1984). L'absence (ou l'inactivité) des lymphocytes B responsables de la production de ces anticorps, qui peut résulter d'une mutation, entraîne la suppression de toute barrière d'espèce. Cette défaillance, spontanée ou induite, rend les animaux sensibles à diverses infections : voir seconde partie de cet exposé.

Défaillances possibles des barrières naturelles

Les différentes lignes de défense qu'oppose une espèce, une sous-espèce ou une lignée de vertébrés à un agent pathogène peuvent toujours être prises en défaut, et nous en citerons quelques exemples.

La rencontre de l'hôte avec l'agent pathogène peut être facilitée

La rencontre de l'hôte avec l'agent pathogène dépend, comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux facteurs.

Le mode de vie d'une espèce, qui peut constituer une barrière efficace à des maladies affectant d'autres espèces ne partageant pas son biotope, peut être modifié. C'est ainsi que des maladies inconnues (ou très rares) chez des espèces sauvages qui vivent isolées ou en petits groupes, se répandent beaucoup plus facilement chez ces espèces dès qu'elles sont artificiellement parquées, ou chez leurs congénères domestiques vivant en élevage intensif. Elles peuvent alors être contaminées au contact de ces autres espèces, dont l'homme.

Le déplacement d'espèces animales sauvages par l'homme (pour l'élevage, la chasse, les loisirs) a certainement joué un rôle important au cours de l'histoire, et favorisé la contamination d'animaux jusque là protégés par leur sédentarité. Il en existe de nombreux

exemples pour plusieurs maladies infectieuses et parasitaires (revue in Moutou, 1994).

Une modification du *rythme d'activité* peut également faciliter la rencontre avec un agent pathogène : le passage d'un mode de vie diurne à un mode de vie nocturne de certaines espèces sauvages, sous la pression des activités humaines (chasse, tourisme, etc.) peut les amener à rencontrer des agents pathogènes pour des animaux de nuit.

Toute modification du *régime alimentaire* d'une espèce peut entraîner l'affaiblissement (ou la suppression) de la première ligne de défense contre un agent pathogène. Cette modification peut être accidentelle lorsqu'un animal ingère une proie inhabituelle qui s'avère l'hôte du parasite d'une autre espèce, même si le parasite se trouve alors souvent dans un "cul de sac" où il ne peut accomplir son développement complet (Euzeby, 1997). Cela peut être aussi le cas lors de déviance des préférences alimentaires de certains prédateurs, poussés par la famine ou manquant d'expérience (jeunes animaux).

Les *changements de comportement* d'une espèce peuvent faciliter son contact avec un agent infectieux ou parasitaire qu'elle n'aurait pas dû rencontrer. Chez les animaux ce comportement peut être lié à des modifications de l'environnement (variations climatiques...), à des mouvements de populations (migrations...), à une promiscuité accidentelle, etc., qui font se rencontrer des espèces vivant habituellement séparées.

La résistance innée de l'hôte peut être dépassée

Comme nous l'avons vu précédemment, la pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme d'un vertébré peut être facilitée dès que les mécanismes de défense de cet hôte potentiel sont détruits ou affaiblis.

C'est ainsi que toute effraction *des barrières cutanées ou muqueuses*, ou toute disparition ou neutralisation des substances antimicrobiennes qui les protègent, peuvent faciliter la contamination d'une espèce normalement résistante. Tel est le cas si ces barrières sont fragilisées par divers accidents tels que brûlure, attaque par des produits chimiques ou des radiations, allergie, inflammation, etc.

De même, une modification de *sa température corporelle* peut rendre une espèce sensible à un agent pathogène auquel elle résiste habituellement. C'est Louis Pasteur qui l'a démontré le premier en réussissant à contaminer, avec l'agent de la fièvre charbonneuse des bovins, des poules qu'il avait expérimentalement refroidies en leur trempant les pattes dans l'eau glacée. Ce refroidissement peut parfois s'observer, accidentellement, dans la nature.

Par ailleurs, il est expérimentalement possible de transférer à une espèce naturellement résistante à une maladie les récepteurs cellulaires qui lui sont nécessaires pour devenir sensible à l'agent pathogène correspondant. Cette manipulation génétique, qui consiste à introduire, dans le génome de l'hôte, les gènes qui codent pour l'expression du récepteur cellulaire spécifique, a permis de rendre les souris sensibles à certains agents pathogènes tel que celui des encéphalopathies spongiformes transmissibles (Collinge *et al.*, 1995).

Dans la nature, un tel transfert paraît hautement improbable mais, par contre, les réassortiments ou recombinaisons génétiques de l'agent pathogène peuvent modifier leur cible cellulaire chez l'hôte, donc rendre ce dernier sensible à ce « nouvel » agent pathogène, comme c'est souvent le cas pour le virus de la grippe.

Toutefois, les réactions cellulaires non spécifiques qui protègent une espèce contre un agent pathogène peuvent être neutralisées, ce qui entraîne un effondrement de la première ligne de défense cellulaire. Les causes de cet effondrement sont pratiquement les mêmes que celles des défenses spécifiques (voir § 3 ci-dessous) et peuvent être liées à l'action de divers facteurs :

- facteurs physiques : conditions adverses du milieu (températures extrêmes, hygrométrie anormale), production exagérée de rayonnements (naturelle ou accidentelle), etc. ;
- facteurs chimiques : action de tout produit modifiant le rythme ou la qualité de la production des cellules de l'organisme, et notamment des cellules immunes (immunosuppresseurs) ;
- facteurs biologiques : infections par des agents pathogènes immunodépresseurs (ex. : rétrovirus), stress physiologiques (malnutrition, surpopulation) ou psychologiques, maladies auto-immunes, etc. (Morris & Potter, 1997).

La résistance acquise de l'hôte peut être neutralisée

La résistance à médiation cellulaire peut aussi être amoindrie sous l'influence des facteurs précédemment décrits. La barrière d'espèce à certains parasites intercellulaires (protozoaires, bactéries ou virus) est alors réduite ou abolie. C'est ainsi que des espèces sauvages normalement résistantes aux trypanosomoses, aux coccidies, à la tuberculose, etc., peuvent être atteintes de ces maladies au contact de leurs réservoirs à la suite d'un effondrement de leur immunité cellulaire.

La résistance à médiation humorale peut être vaincue exactement pour les mêmes raisons, et l'arrêt de la production d'anticorps qui en résulte peut supprimer la barrière d'espèce. Cela peut être étudié expérimentalement de multiples façons, en entraînant une immunosuppression par des moyens physiques, chimiques ou biologiques, ou en utilisant des mutants naturels (souris "nude" athymique, souris atteinte de SCID), ou en induisant des mutations artificielles, ou en supprimant les gènes de résistance.



Des sources du savoir aux médicaments du futur — From the sources of knowledge to the medicines of the future

Ces artifices sont couramment employés au laboratoire pour obtenir des animaux réceptifs à des maladies auxquelles ils sont naturellement résistants. Cela va de procédés très simples, tel que celui utilisé pour contrôler certains vaccins (inoculer du chlorure de calcium en même temps que *Clostridium chauvei* pour rendre le cobaye sensible au charbon symptomatique des bovins) à des systèmes plus élaborés utilisés pour créer un modèle animal des maladies humaines (insérer des gènes humains chez la souris, ou leur enlever les gènes de résistance : par exemple aux souris "knock out" utilisées pour la recherche sur les encéphalopathies spongiformes).

Dans la nature, de tels événements ont bien entendu très peu de chances de survenir. Ils pourraient, cependant, expliquer pourquoi certains individus ont contracté des maladies dont le réservoir est d'ordinaire situé chez d'autres espèces : c'est ainsi que les lions africains auraient été contaminés par le virus de la maladie du jeune âge des chiens (Brown, 1997), que les mammifères sauvages terrestres auraient contracté la rage des chauve-souris [Blancou, 1997], que l'homme aurait contracté le SIDA ou la variole par contact des singes africains, le paludisme au contact des oiseaux, la rougeole au contact de ruminants atteints de peste bovine, la schistosomose au contact des rongeurs, etc (Combes, 1995). Par passages successifs ultérieurs, ces virus se seraient ensuite progressivement adaptés à leur nouvel hôte, qu'ils infectent ensuite sans difficulté puisque la barrière d'espèce est alors définitivement abolie (Blancou *et al.*, 1986).

Ce franchissement inattendu de la barrière d'espèce peut s'expliquer par des conditions défavorables au fonctionnement du système immunitaire, lié notamment à la dégradation des conditions de vie : la surpopulation entraîne la malnutrition qui entraîne une carence et une hypogammaglobulinémie...

Conclusion

La notion de barrière d'espèces comme obstacle naturel à l'extension des maladies apparaît comme de plus en plus importante aux yeux des biologistes et des médecins.

En médecine humaine, son étude est devenue indispensable avant de considérer qu'une maladie est une zoonose (actuelle ou potentielle) et justifie la mise en œuvre de mesures de surveillance et de lutte particulières.

En médecine vétérinaire c'est l'aspect positif de la résistance aux maladies qui attire plus spécialement l'attention. Toute une science s'est développée pour identifier les sujets naturellement résistants aux maladies (marqueurs génétiques), pour favoriser leur reproduction (sélection génétique) et pour transférer leur résistance à d'autres espèces (manipulation génétique). Les résultats de ces recherches ont le plus souvent pour objectif de pallier l'absence de vaccin ou de traitement, ou de réduire leur utilisation et leurs coûts.

Mais lorsqu'on parle de barrière d'espèces il ne faut jamais perdre de vue deux points très importants :

- il est rare que la barrière naturelle existant chez une espèce sauvage soit définitivement infranchissable : elle peut l'être un jour sous l'influence de multiples facteurs naturels mais surtout, et de plus en plus souvent, sous l'influence (directe ou indirecte) de l'homme ;

- la barrière qu'oppose une espèce sauvage à un agent pathogène est menacée en permanence par une mutation de cet agent pathogène : la lutte entre la résistance de l'hôte et celle de l'agent pathogène qui visent, chacun, à s'assurer un meilleur succès reproductif (fitness) conduit à une "course aux armements" (Dawkins & Krebs, 1979) qui peut déstabiliser la résistance de l'un ou de l'autre. Cette course étant basée sur la capacité de mutations génétiques rapides (qui modifient les cibles cellulaires) c'est l'agent pathogène qui a le plus de chances de l'emporter, compte tenu de la taille réduite de son génome (Combes, 1995). Il existe de très nombreux exemples de cette déstabilisation inattendue d'un hôte potentiel vis-à-vis d'un agent pathogène réputé inoffensif. Le plus récent est celui de la suppression de la résistance de l'homme au virus de la peste aviaire : cette maladie émergente a tué plusieurs personnes à Hong Kong en 1997 parce qu'un réassortant génétique de ce virus du poulet (H5N1) avait, soudain, franchi la barrière d'espèces humaine.

Toutes ces considérations font qu'un biologiste devrait toujours éviter d'affirmer qu'une barrière d'espèces ne sera jamais franchie. Il devrait également éviter d'accorder une confiance totale à cette barrière d'espèces lorsqu'il emploie un agent pathogène pour lutter contre la multiplication d'une espèce vertébrée sauvage qu'il estime nuisible.

Notes

1. Dans tout cet exposé nous donnerons au terme « barrière d'espèce » un sens large puisque considérerons non seulement les barrières entre espèces définies au sens strict, mais également celles existant entre sous-espèces, voire lignées, de vertébrés.
2. « Dans l'amoncellement des chiens d'abord, des animaux ailés, des oiseaux et des boeufs, le pouvoir du mal soudain s'empare ensuite des bêtes sauvages ».
3. Natural resistance association macrophage protein 1.
4. Bacille bilié de Calmette et Guérin.
5. Dans certains cas, c'est le changement de comportement de l'espèce réservoir de l'agent pathogène qui va briser la barrière d'espèce : les chauves-souris enrégées ne transmettent le virus aux autres mammifères sauvages terrestres que parce que la rage leur fait perdre totalement l'instinct de conservation qui les tenait jusque-là éloignées de ces mammifères.
6. Severe combined immunodeficiency.

Références

ADAMS L.C., TEMPLETON J.W. (1995) Identifying candidate genes for natural resistance to brucellosis, *Proc Annu Meet US Anim Health Assoc*, 111-115.

BIOZZI G., MOUTON D., STIFFEL G., BOUTHILLIER Y. (1984) A major role of the macrophage in qualitative genetic regulation of immunoresponsiveness and anti-infectious immunity, *Adv Immunol*, 36, 189-234.

BLACKWELL J.M. (1996) Genetic susceptibility to leishmanial infections: studies in mice and man, *Parasitology*, 112, 567-574.

BLANCOU J., AUBERT M.F.A. (1997) Transmission du virus de la rage : importance de la barrière d'espèce, *Bull Acad Natle Méd*, 181(2), 301-312.

BLANCOU J., AUBERT M.F.A., BARRAT M.J., CAIN E. & SELVE M. (1986) Résistance génétique à l'infection rabique. Essai de mise en évidence de l'héritabilité d'une résistance à l'infection (bilan préliminaire sur un modèle murin), *C.R. Soc Biol*, 180, 364-371.

BROWN C. (1997) Emerging diseases - What veterinarians need to know., *J Vet Diag Invest*, 9, 113-117.

CAMERON H.S., GREGORY P.W., HUGHES E.H. (1943) Inherited resistance to brucellosis in inbred Berkshire swine, *Am J Vet Res*, 3, 387-389.

COLLINGE J., PALMER M.S., SIDLE K.C.L., HILL A.F., GOWLAND I., MEADS S.J., ASANTE E., BRADLEY R., DOEY L.J., LANTOS P.L. (1995) Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein, *Nature*, 378, 779-783.

COMBES C. (1995) *Interactions durables. Écologie et évolution du parasitisme*, Paris, Masson Éd., 524 p.

DAWKINS R., KREBS J.R. (1979) Arms races between and within species, *Proc R Soc Lond*, (B) 205, 489-511.

EUZEY J. (1997) Devenir des parasites d'origine animale transmis à l'homme, *Méd Trop*, 57, 165-225.

KLUGER M.J., RINGLER D.H., ANVER M.R. (1975) Fever and survival, *Science*, 188, 166-168.

MORRIS J.G., POTTER M. (1997) Emergence of new pathogens as a function of changes in host susceptibility, *Em Infect Dis*, 3(4), 435-441.

MOUTOU F. (1994) Déplacements d'espèces animales par l'homme : conséquences écologiques et sanitaires, *Bull inf path anim sauvages*, 10, 83-90.

NADEAU J.H., ARBUCKLE L.D., SKAMENE E. (1995) Genetic dissection of inflammatory response, *J Inflamm*, 45, 27-48.

PASTORET P.P. (1990) La réceptivité aux infections d'origine virale, *Ann Méd Vét*, 134, 291-299.

RUMYANTSEV S.N. (1992) Observations of constitutional resistance to infection, *Immunol Today*, 13, 184-187.

SKAMENE E., GROS P., FORGET A., KONGSHAVN P.A.L., ST. CHARLES, C., TAYLOR B.A. (1982) Genetic regulation of resistance to intracellular pathogen, *Nature*, 297, 506-509.

STEAR M.J., MURRAY M. (1994) Genetic resistance to parasitic disease: especially of resistance in ruminants to gastrointestinal nematodes, *Vet Parasitol*, 54, 161-176.

WASSOM D.L., WAKELIN D., BROOKS B.O., KRICO C.J. & DAVIS C.S. (1984) Genetic control of immunity to *Trichinella spiralis* infections in mice. Hypothesis to explain the role of H-2 genes in primary and challenge infections, *Immunology*, 51: 625-631.

YOUNG A.T., BATES P. & VARMUS H.E. (1993) Isolation of a gene that confers susceptibility to infection by subgroup A avian leucosis and sarcoma viruses, *J. Virol.*, 67: 1811-1816.



Natural barriers to the spreading of diseases in wild animals

Jean Blancou

Office International des Epizooties 12, rue de Prony 75017 Paris - France

Abstract

The concept of natural barriers to the spread of animal diseases is a very ancient one. It incorporates not only the phenomenon of genetic resistance to pathogens, but also the influence of various other factors affecting the capacity of the pathogens to infect or to live as a parasite on certain animal species.

After having recalled historical data on the subject, the author described the three main parts composing these natural barriers: difficulties associated with wild animals coming into contact with the pathogen, the innate resistance of the host animal to penetration by the pathogen and, finally, the acquired resistance of the animal, based on cellular or humoral immune resistance mechanisms.

The author then examined possible weaknesses of these three components, which are linked to a variety of factors: modification of living conditions, biological rhythm or diet, penetration of skin or mucous barriers, adverse environmental conditions, etc.

He concluded that natural barriers were relatively fragile and highlighted the risk that spontaneous mutations of pathogens represent for these barriers.

The concept of natural barrier to the extension of diseases ("species barrier") has come into fashion with the emergence of bovine spongiform encephalopathy and the problem of its possible transmission to other animal species and to man.

This concept is, in fact, very old, covering, not only the phenomenon of natural genetic resistance to pathogenic agents, but also the influence of various other factors opposing the action of agents trying to infect or become parasites in specific certain animal species. The purpose of this presentation will thus be to evaluate the importance of the various components of the species barrier¹ which these animals raise against the major infectious or parasitic diseases, though this evaluation will be restricted to the case of the wild vertebrate species.

This study will be based on historical data as much as modern knowledge in epidemiology and genetics. The results will provide valuable information applicable to the diseases appearing currently in both man and animal.

Historical Data

The authors of Antiquity had already been impressed by the fact that epidemics ignored species barriers, affecting indiscriminately man and animal. It is therefore not surprising that they focussed on

this kind of epidemic, sometimes mixing up various episodes and not hesitating to worsen the epidemiologic picture to make an even stronger impression on readers. For instance, it seems that no barrier could ever stop the frightening panzoonosis described by Ovid in *Metamorphoses*, a kind of "pestilence" to which next to all inhabitants of the island of Egira and innumerable animals, both domestic and wild succumbed in 129 B.C.

*Strage canum primo volucrumque, aviumque, boumque
Inque feris subite deprehensa potentia morbis est*ⁱⁱ

Numerous other authors of the same period reported about similar episodes during which mammals, birds, fish and reptiles were indiscriminately affected by various *pestilencia*.

It is only later that the first veterinary surgeons reported about their observations on the resistance - natural or experimental - of certain animal species to infectious or parasitic diseases: cattle plague, bovine contagious peripneumonia, clavelée, glanders, etc. But these observations were generally based on the inoculation of virulent matter whose real content in pathogenic agents was unknown. It is only after Louis Pasteur had discovered microbes that it became possible to quantify with accuracy the virulence of various bacterial or viral stems. Pasteur was the first scientist to show that all the animal species are not receptive to the inoculation of a microbe to the

same extent and this receptivity could be modified by serial passages of this microbe; other researchers applied the same method to the majority of infectious diseases, as new agents were discovered. In the mean time, the existence of species barriers, in particular those that man does not have with respect to the main pathogenic agents, has become a well known phenomenon.

After establishing its bases and mechanisms, man has immediately sought to develop the concept of species barrier. Thus, when this barrier is missing, or is very low, man has used pathogenic agents as weapons in bacteriological warfare (for instance: the bacillus of carbocunlar fever) and, when the barrier existed and seemed to resist firmly, man used them in his biological struggle against certain wild species (for instance: the virus of the viral hemorrhagic rabbit fever).

The various components of the natural barriers

In general, a pathogenic agent can come across three successive lines of defence when trying to cause infection or infestation of a potential host (table 1):

- first, it may encounter difficulties to come across the organism of the host;
- then, if it has managed to penetrate into this organism, it will have to overcome natural, constitutional, *innate* and non-specific resistance mechanisms;
- it might also come across a specific, adaptive, *acquired* resistance.

In all cases, these three defence lines of defence are in part genetically determined and we can also consider that they correspond to what any prey would defend itself with against the predator: the

gazelle which did not sense the lurking lion will have to outdistance it by relying on its natural velocity or escape its claws by learning how to zigzag away for its life...

We will now examine in more detail these three main components of the species barrier, in the broad sense of the term. It will however be impossible for us to provide an exhaustive review of this topic which has been the subject of innumerable scientific works and we will be content with providing some significant examples following the general structure of figure 1.

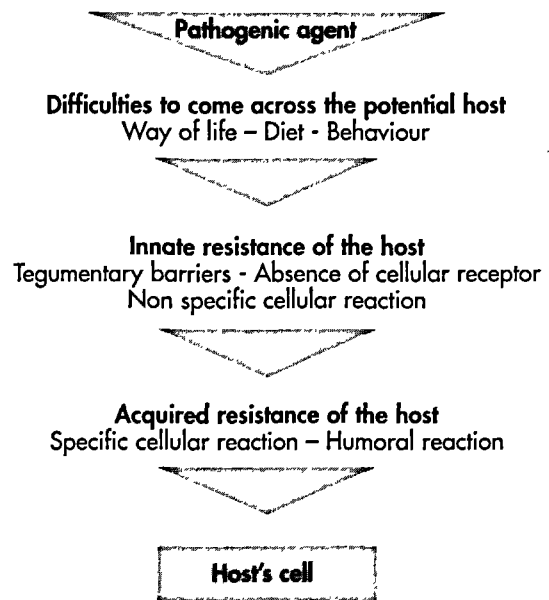


Figure 1. Successive barriers to protect a potential host from being infected by a pathogenic intracellular agent.

Table 1. Species Barrier to some infectious diseases

Disease	Vertebrate species				
	Birds	Carnivores	Ruminants	Suidae	Man
Tuberculosis	-	-	-	-	-
Rabies, carbocunlar fever	+	-	-	-	-
Foot-and-mouth disease	+	+	-	-	- (*)
Rouget	+	+	+	-	-
Acquired immunodeficiency, human leprosy and plague	+	+	+	+	-

+ : resistance to the natural disease
 - : no resistance to the natural disease
 (*) : exceptional cases

The first defense: the difficulty of meeting of the vertebrate host with the pathogenic agent

The encounter between the pathogenic agent and its potential vertebrate host can be made difficult in various circumstances, which raises a first specific barrier to its contamination [reviewed in Pastoret, 1990].

For instance, *the way of life* of wild animals living in the water or in the air reduces their chance to come across a pathogenic agent whose usual host is a terrestrial species, and *vice versa*, even if this is not in all cases an insuperable obstacle, as we will see in the second part of this presentation.

The *biological rate of activity* of a given species (diurnal, night...) can also be an obstacle to an encounter with a pathogenic agent. The best known example of this influence is that of chronobiologic adaptation where the rates of activity of a parasite and that of its potential host are matched. This matching is conducive to "promoting" the introduction of a parasite into a given species [Combes, 1995] and, *a contrario*, runs counter the contamination of other species, which can be regarded as a specific barrier. The best documented case of this type of barrier is the case relating to the infes-

tation of man (or wild rodents) by *Schistosoma mansoni* (figure 2).

The *diet* of an animal species can prohibit (or make very improbable) an encounter with the pathogenic agent. The most traditional examples are surely those of parasitic cycles which can endure only if a specific wild animal ingests a specific prey which is itself an intermediate host for the parasite. The same barrier can exist with respect to the infectious diseases of dietary origin, depending on the medium (ground, water...) or the organism of a specific mammal, bird, fish, invertebrate, etc. in which the pathogenic agent may multiply.

The *behaviors* of the various animal species can, therefore, represent a more or less effective species barrier to being contaminated. The natural aversion or mistrust displayed by a species towards the other species (preys and predators, domestic and wild species, lynxes and foxes, etc.) will reduce the chance of an encounter and an exchange of common pathogenic agents whereas overpopulation or gregariousness will on the contrary favour this exchange; for that matter, refer to the second part. Certain wild animals instinctively eliminate ectoparasites attacking them: the African antelopes bite their ticks off, the primates do the same with their fleas, the birds with their lice, etc.

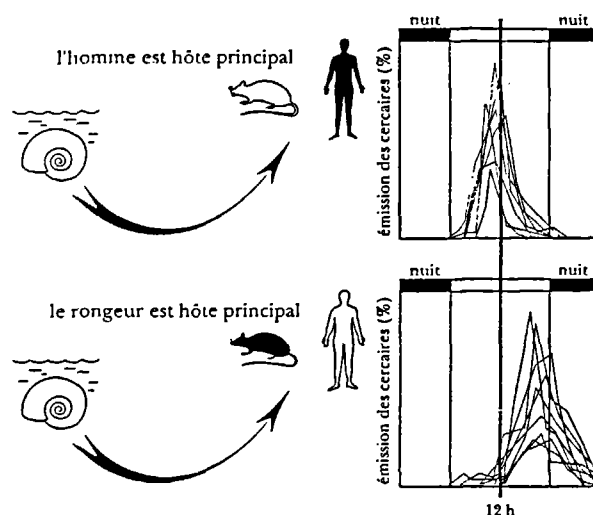


Figure 2. Chronobiologic adaptation to parasitic transmission. In the transmission sites where the man is the major host for *Schistosoma mansoni* the aquatic larvae (cercariae) of this parasite stem from the molluscs carrying them in the middle of the daytime; in such sites where the rodents are the major hosts, larvae emerge at the end of the afternoon. The "exit time" feature is genetically determined (in Combes, 1995).

The second defence line : the host's innate resistance

If an encounter with the pathogenic agent could not be avoided, new mechanisms of genetic resistance – called non-specific, constitutional, natural or innate – will appear and become active. The best qualifier is probably the last mentioned as these mechanisms exist

before any contact with the pathogenic agent. They are generally dependent on several different genes, but they have the same result: preventing the pathogenic agent from penetrating, then invading the organism. Innate resistance is itself made up of several components; the main one is a resistance to being penetrated by the pathogenic agent.



Resistance to penetration by the pathogenic agent

The penetration of the pathogenic agent into the organism of a vertebrate can be prevented, or delayed, by various mechanisms, in particular the following ones:

The resistance of the skin or the mucous membranes to a penetration of pathogenic agent: the nature, structure or thickness of their skin make it possible for many species (in particular pachyderms, batrachians and reptiles) to raise a first effective barrier to the attack by ectoparasites, the larvae of endoparasites, and even by some microbes.

The existence of various anti-microbial substances (lysozyme, antibiotics, etc.) on the surface of the skin or mucous membranes of certain species, or its acid pH, raise a second effective barrier to the penetration of bacteria (*staphylococcus*, *colon bacillus*) or viruses (*Sendai virus*). A contrario, the absence of certain factors which are essential to the development of a microbe for specific species will protect it against infection. For instance, guinea-pigs cannot develop genital infection caused by *Brucella abortus* because of a lack of erythritol in the cells of foetal sacs, whereas this sugar exists in ruminants [Rumyantsev, 1992].

Finally, the body temperature of the animals belonging to a given species may represent an obstacle to the multiplication of thermosensitive microbes. For instance, reptiles and batrachians (homeothermal) are less sensitive than mammals or birds to tetanic and bobulinic toxins that act only at relatively high temperatures [Rumyantsev, 1992]. Certain reptiles (*Dipsosaurus dorsalis*) can even use this mechanism for the purpose of eliminating microbes [Kluger *et al.* 1975].

Resistance by an absence of cellular receptors

The intracellular pathogenic agents that have succeeded in crossing the first defence line of the organism and breaking into it are not really victorious yet as they still have to find their way to the heart of the cells of this organism.

That is possible only if there is mutual recognition between these cells and the pathogenic agent: this recognition – representing an essential stage for the multiplication of intracellular pathogenic agents – depends on the existence of complementary molecules adapted to the host. Consequently, the adherence of microbes to the cells of their potential hosts is related to the existence of highly specific microbial adhesines. The latter should correspond to a given receptor for the cells of the host so that the microbe can penetrate into the cell and multiply there.

There are many other examples of genetic resistance of the animals related to the absence of suitable cellular receivers: resistance of the rodents to the action of diphtheric toxin, or several species with the cytolysis by the salmonellas [Rumyantsev, 1992]. In animal virology, the most known examples are those of the resistance of certain lines

aviaires to viruses A or B of leucosis aviaire, or that of the Bovidae to the virus of bovine leucosis, both related to the absence of receiver for these viruses [Young *et al.*, 1993].

Resistance related to a non-specific cellular reaction

There is a third form of innate resistance to pathogenic agents – be they intracellular or not – based on the reaction of certain non-specialized cells.

Without having ever been in contact with a pathogenic agent, an organism can indeed defend itself through a reaction of several types of polynuclear cells (macrophages) whose activity varies according to the animal species considered. It was shown in particular that the resistance offered by mice to intracellular parasitism by certain mycobacteria, salmonellae and the leishmaniae depends on the *NRamp* gene³ [Blackwell, 1996; Skamene *et al.*, 1982]. For instance, the resistance offered by certain lines of bovines to infection by *Brucella abortus* depends on the activity – which is genetically controlled – of macrophages [Adams & Templeton, 1995].

It is interesting to note that the innate resistance which chronologically precedes acquired resistance, can be combined to it: in the case of mice infected by the BCG⁴ bacillus, *Nramp* gene controls the infection, and then the genes of group H₂ takes over [Nadeau *et al.*, 1995]

The third defence line: the acquired resistance of the host

Acquired resistance – which can develop only after there has been a first contact with the pathogenic agent – presupposes that there is molecular recognition of the antigenic determinants of this agent. This recognition will enable it to develop an appropriate form of resistance based on experience: this is a *Nurture vs. Nature*, acquired vs. innate process. We have two types of acquired resistance:

Resistance to cellular mediation

In this mode of resistance, the pathogenic agent is destroyed by the direct action of the immune cells (generally the T-lymphocytes) that have come in contact with them. For the pathogenic agent to be vulnerable, its antigens should first "be introduced" to the T-lymphocytes by other intermediate cells, in particular the macrophages and B-lymphocytes. This introduction presupposes that the organism being attacked has the molecules necessary for this introduction process. The existence of these molecules depends itself on the presence of genes, most of them being located in a part of the genome of the cell holding the antigen called CMH II, or that of coding genes for the receptors of the T-lymphocytes (T-cell receptors).

Intensive research carried out on mice have shown that the differences in resistance by the various lines of these rodents to certain nematodes, in particular *Trichinella spiralis*, was determined genet-

●●●●●

ically at the level of CMH [Wassom *et al.*, 1984]. Other research work has then shown that there were also genes of the CMH (class I or II) or neighbouring genes that accounted for the acquired resistance against parasitic attacks by the nematodes of other animal species [Stear & Murray, 1994].

Resistance to humoral mediation

This mode of resistance is generally related to the existence of specific immunoglobulines (antibodies) produced by the B-lymphocytes following a first contact with the pathogenic agent. The specificity and quantity of antibodies thus produced are in turn dependent on one or several genes, as was shown for the first time in the case of the resistance of some suidae to infection by *Brucella am.* [Cameron *et al.*, 1943]. Experimental work also showed that the quantity of antibodies produced by certain lines of mice ("High or low responder") was genetically controlled [Biozzi *et al.*, 1984]. The absence (or inactivity) of B-lymphocytes in charge of producing these antibodies – possibly as a consequence of a mutation – causes the elimination of any species barrier. This failure, be it spontaneous or induced, makes the animals sensitive to various infections: cf. second part of this presentation.

Possible cause of failure of natural barriers

The various defence lines which species subspecies or a line of vertebrates can raise to a pathogenic agent may at all times fail to work; let us mention some examples of such cases.

Facilitating the encounter between host and pathogenic agent

The encounter of the host with the pathogenic agent depends, as we have seen above, on several factors.

The way of life of a given species, which can be an effective barrier to diseases affecting other species that do not have the same biotope, can be modified. As a consequence, unknown (or very rare) diseases in wild species living in isolation or in small groups, spread much more easily among these species as soon as they are living being fences, or among their congeners raised in intensive breeding systems. They can then be contaminated when in contact with these other species, including man.

The displacement of wild animal species by man (for breeding, hunting, recreational purposes) has probably played a significant role in the course of history, and facilitated the contamination of animals that had been until then protected by their being sedentary. There are many examples illustrating this situation for several infectious and parasitic diseases [reviewed in Moutou, 1994].

A modification of the rate/rhythm of activity can also facilitate the

meeting with a pathogenic agent: the passage of a diurnal way of life to a night way of life of certain wild species, under the pressure of the human activities (drives out, tourism, etc.) can lead them to meet pathogenic agents for animals of night.

Any modification of the diet of a given species may induce the weakening (or elimination) of the first defence line against a pathogenic agent. This change may be accidental when an animal ingests an unusual prey which happens to be the host of a parasite common for another species, even if the parasite is then often in a "dead end" where complete development is not possible [Euzeby, 1997]. This can be apply when certain predators adopt deviant dietary preferences, because of famine or a lack of experience (young animals).

The behavioural changes in a species can facilitate contact with an infectious or parasitic agent that it was not supposed to encounter⁵. This behaviour can be related to environmental changes (climatic variations...), shifts in population distribution (migrations...), cases of accidental promiscuity, etc, that bring together species living usually in separate areas.

Superseding the innate resistance of the host

As we saw above, the penetration of the pathogenic agent into the organism of a vertebrate may be facilitated when the defence mechanisms of the potential host have been destroyed or weakened.

As a consequence, any breaking of the cutaneous or mucous barriers or any disappearance or neutralization of the antimicrobial substances protecting them can facilitate the contamination of a normally resistant species. This holds true if these barriers have been weakened by various accidents such as a burn, aggression by chemicals or radiation, allergy, inflammation, etc.

In the same way, a modification of its body temperature can make a species sensitive to a pathogenic agent which it usually resists. It is Louis Pasteur who showed it the first while succeeding in contaminating, with the agent of the carbonaceous fever of the bovines, of the hens which it had in experiments cooled in their soaking the legs in frozen water. This cooling can be sometimes observed, accidentally, in nature.

Likewise, it is possible to transfer to a species that is naturally resistant to a disease all the cellular receptors that are necessary for it to become sensitive to the corresponding pathogenic agent. This genetic manipulation, consisting in introducing the genes coding the expression of the specific cellular receptors into the genome of the host, made it possible to make mice sensitive to certain pathogenic agents such as transmissible forms of spongiform encephalopathy [Collinge *et al.*, 1995]



In nature, such a transfer seems to be highly improbable but, on the other hand, the genetic rearrangements or recombinations of the pathogenic agent can modify their cellular target in the host, thus making the latter sensitive to this "new" pathogenic agent, as is often the case with the flu virus.

However, the **non-specific cellular reactions** protecting a species against a pathogenic agent can be neutralized, which causes a collapse of the first cellular defence line. The causes for this failure are practically the same ones as those for specific defence lines (cf. § 3 below) and can be assigned to the action of various factors:

- **physical factors:** adverse conditions in the medium (extreme temperatures, abnormal hygroscoy), excessive production of radiation (natural or accidental), etc.;
- **chemical factors:** action by any product modifying the rate or quality of the cell production by the organism, in particular of immune cells (immunosuppressors);
- **biological factors:** infection by pathogenic immunoreducing agents (e.g.: retroviruses), physiological stress (malnutrition, overpopulation) or psychological, autoimmune diseases, etc. [Morris & Potter, 1997].

Neutralising the acquired resistance of the host

Resistance to **cellular mediation** can also be reduced under the influence of the factors previously described. The species barrier to specific intercellular parasites (protozoa, bacteria or virus) is then reduced or abolished. For instance, wild species that are normally resistant to trypanosomoses, coccidia, tuberculosis, etc, may be affected by these diseases when in contact with the stocks following a collapse of cellular immunity.

Resistance to **humoral mediation** may be overcome exactly for the same reasons, and the resulting interruption of antibody production may eliminate the species barrier. This phenomenon may be investigated experimentally in many ways, by inducing immuno-suppression through physical, chemical or biological methods, or using natural mutants (athymic "nude" mice infected with SCID⁶), or inducing artificial changes, or removing resistance genes...

These procedures are in common use in laboratories to obtain animals becoming receptive to diseases against which they offer natural resistance. This ranges from very simple processes, such as controlling certain vaccines (e.g. inoculating calcium chloride together with *Clostridium chauvei* to make the guinea-pig sensitive to symptomatic bovine anthrax) to more elaborate systems used to create an animal model for human diseases (e.g. introducing human genes into mice, or removing resistance genes from them: for example from the "knock-out" mice used for research on forms of spongiform encephalopathy).

In nature, such events have very few chances to occur. However, they could help us understand why some individuals catch diseases whose stock is usually to be found in other species: for instance, the African lions have probably been contaminated by the virus of the young dog disease [Brown, 1997], the terrestrial wild mammals have probably caught bat rabies [Blancou, 1997], man has probably caught AIDS or small-pox by contact with the African monkeys, malaria by contact with birds, measles in contact with ruminants suffering cattle plague, schistosmosis in contact with rodents, etc. [Combes, 1995]. These viruses, in various successive stages, have probably adapted gradually to their new host whom they infected then without difficulty as the species barrier has been eliminated for good. [Blancou, 1986].

This unexpected crossing-over of the species barrier can be accounted for on the basis of conditions contrary to the operation of the immune system, as a consequence in particular of a deterioration of living conditions: overpopulation involving malnutrition involving in turn nutritional deficiencies and hypogammaglobulinemia...

Conclusion

The concept of species barrier as a natural obstacle to the extension of diseases seems to be of increasing significance in the eyes of biologists and doctors.

In human medicine, the study of this notion has become essential before considering that a disease is a zoonosis (present or potential) and it calls for the implementation of special measures to monitor and combat it.

In veterinary medicine, the positive aspect of resistance to diseases deserves particular attention. A branch of science has developed to identify the subjects that are naturally resistant to diseases (genetic markers), facilitate their reproduction (genetic selection) and transfer their resistance potential to other species (genetic engineering). The results provided by this research generally aim at finding a makeshift for the absence of vaccine or treatment, or reduce their use and the costs involved. But when you talk of species barrier, we should never lose sight of two significant factors:

- **the natural barrier existing in wild species is very rarely insuperable:** it might appear as such at a given time under the influence of several natural factors, especially - and in an increasing number of conditions - under the influence (direct or indirect) of man;
- **the barrier raised by a wild species to a pathogenic agent is under permanent threat due to a mutation of this pathogenic agent:** the struggle between the resisting host and the pathogenic agent, as the two aim at securing greater reproductive success (fit-



ness) induces a kind of "arms race" [Dawkins & Krebs, 1979] that can undermine the resistance of either one. As this race is based on a capacity to have fast genetic changes (modifying the cellular targets), the pathogenic agent has better chances of winning, with due account for the smaller size of its genome [Combes, 1995]. There are very many examples of this unexpected destabilization of a potential host with respect to a pathogenic agent otherwise considered innocuous. The most recent example is the abolition of the resistance of man to the virus of fowl plague: this emergent disease has killed several people in Hong Kong in 1997 because a genetic reassortant of this chicken virus (H5N₁) had suddenly managed to cross over man's species barrier.

For all these considerations, biologists should never claim that a species barrier will never be crossed over. They should also avoid having full confidence in this species barrier when they rely on a pathogenic agent to fight against the multiplication of a wild vertebrate species which they consider noxious.

Notes

1. The "species barrier" concept will be taken in the wide sense of the term in this presentation as we will consider, not only the barriers between species defined in the strict sense, but also those between sub-species or even lines of vertebrates.
2. "Being first in the crowd of dogs, winged animals, birds and oxen, the evil power then overwhelms the wild animals"
3. Natural resistance association macrophage protein 1.
4. Calmette & Guérin biliary bacillus
5. In some cases, a behavioural change of the species carrying the pathogenic agent will cause the break of the species barrier: rabid bats transmit the virus to other wild terrestrial mammals only because their instinct of preservation is eliminated by the rabies virus and they no longer stay at a distance from these mammals.
6. Severe combined immunodeficiency.

Références

- ADAMS L.C., TEMPLETON J.W. (1995) Identifying candidate genes for natural resistance to brucellosis, *Proc Annu Meet US Anim Health Assoc*, 111-115.
- BIOZZI G., MOUTON D., STIFFEL G., BOUTHILLIER Y. (1984) A major role of the macrophage in qualitative genetic regulation of immunoresponsiveness and anti-infectious immunity, *Adv Immunol*, 36, 189-234.
- BLACKWELL J.M. (1996) Genetic susceptibility to leishmanial infections: studies in mice and man, *Parasitology*, 112, 567-574.
- BLANCOU J., AUBERT M.F.A. (1997) Transmission du virus de la rage: importance de la barrière d'espèce, *Bull Acad Natle Méd*, 181(2), 301-312.
- BLANCOU J., AUBERT M.F.A., BARRAT M.J., CAIN E. & SELVE M. (1986) Résistance génétique à l'infection rabique. Essai de mise en évidence de l'hérédité d'une résistance à l'infection (bilan préliminaire sur un modèle murin), *C.R. Soc Biol*, 180, 364-371.
- BROWN C. (1997) Emerging diseases - What veterinarians need to know, *J Vet Diag Invest*, 9, 113-117.
- CAMERON H.S., GREGORY P.W., HUGHES E.H. (1943) Inherited resistance to brucellosis in inbred Berkshire swine, *Am J Vet Res*, 3, 387-389.
- COLLINGE J., PALMER M.S., SIDLE K.C.L., HILL A.F., GOWLAND I., MEADS S.J., ASANTE E., BRADLEY R., DOEY L.J., LANTOS P.L. (1995) Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein, *Nature*, 378, 779-783.
- COMBES C. (1995) *Interactions durables. Écologie et évolution du parasitisme*, Paris, Masson Éd., 524 p.
- DAWKINS R., KREBS J.R. (1979) Arms races between and within species, *Proc R Soc Lond*, (B) 205, 489-511.
- EUZEY J. (1997) Devenir des parasites d'origine animale transmis à l'homme, *Méd Trop*, 57, 165-225.
- KLUGER M.J., RINGLER D.H., ANVER M.R. (1975) Fever and survival, *Science*, 188, 166-168.
- MORRIS J.G., POTTER M. (1997) Emergence of new pathogens as a function of changes in host susceptibility, *Em Infect Dis*, 3(4), 435-441.
- MOUTOU F. (1994) Déplacements d'espèces animales par l'homme: conséquences écologiques et sanitaires, *Bull inf path anim sauvages*, 10, 83-90.
- NADEAU J.H., ARBUCKLE L.D., SKAMENE E. (1995) Genetic dissection of inflammatory response, *J Inflamm*, 45, 27-48.
- PASTORET P.P. (1990) La réceptivité aux infections d'origine virale, *Ann Méd Vét*, 134, 291-299.
- RUMYANTSEV S.N. (1992) Observations of constitutional resistance to infection, *Immunol Today*, 13, 184-187.
- SKAMENE E., GROS P., FORGET A., KONGSHAVN P.A.L., ST. CHARLES, C., TAYLOR B.A. (1982) Genetic regulation of resistance to intracellular pathogen, *Nature*, 297, 506-509.
- STEAR M.J., MURRAY M. (1994) Genetic resistance to parasitic disease: especially of resistance in ruminants to gastrointestinal nematodes, *Vet Parasitol*, 54, 161-176.
- WASSOM D.L., WAKELIN D., BROOKS B.O., KRICO C.J. & DAVIS C.S. (1984) Genetic control of immunity to *Trichinella spiralis* infections in mice. Hypothesis to explain the role of H-2 genes in primary and challenge infections, *Immunology*, 51: 625-631.
- YOUNG A.T., BATES P. & VARMUS H.E. (1993) Isolation of a gene that confers susceptibility to infection by subgroup A avian leucosis and sarcoma viruses, *J. Virol.*, 67: 1811-1816.