



MASTER 2 Gestion Intégrée des Maladies Animales Tropicales

RAPPORT DE STAGE

Etude de la distribution spatio-temporelle des tumeurs non-infectieuses chez le chevreuil européen (*Capreolus capreolus* L.) et le lièvre d'Europe (*Lepus Europeaus* P.) en France métropolitaine

Présenté par Myriam VRECOURT

Réalisé sous la direction de :

Anouk DECORS, cheffe de projet surveillance événementielle, coordinatrice du réseau
SAGIR, Office Français de la Biodiversité

Clément CALENGE, ingénieur expert, biométricien, Office Français de la Biodiversité

Guillaume LE LOC'H, maître de Conférences en médecine zoologique et santé de la faune
sauvage, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Timothée VERGNE, professeur en santé publique vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de
Toulouse

Structure d'accueil :

Office Français de la Biodiversité

Direction de la Recherche et de l'Appui Scientifique

Unité Sanitaire de la Faune

Orléans, France

Période du stage : du 5 janvier au 30 juin 2021

Soutenu le 15 juin 2021

Table des matières

Remerciements	3
Résumé	5
Abstract	5
Introduction	6
I-Synthèse bibliographique.....	8
1-Types tumoraux dans la faune sauvage.....	8
1-1-Nomenclature.....	8
1-2-Variabilité de ces types tumoraux en fonction des espèces	8
2-Prévalence des tumeurs chez les mammifères et les oiseaux sauvages	9
2-1-Généralités	9
2-2-Cas des mammifères sauvages.....	10
2-3-Cas des oiseaux sauvages	11
3-Etiologies associées et facteurs de risque.....	11
3-1-Aspects généraux	11
3-2-Facteurs de risque de développement d'une tumeur en fonction de l'espèce.....	12
3-3-Spécificités observées en faune sauvage.....	13
II-Matériel et méthodes	16
1-Aspect éthique.....	16
2-Origine des données	16
3-Techniques de laboratoire	16
4-Matériel d'étude	17
4-1-Constitution du jeu de données.....	17
4-2-Définitions de cas	17
4-3-Jeu de données définitif	18
5-Méthodes d'analyse des données	19
III-Résultats	20
1-Distribution temporelle des cas.....	20
1-1-Chevreuril européen.....	20
1-2-Lièvre d'Europe.....	22
2-Clusters spatiaux identifiés par modélisation spatiale.....	24
2-1-Chevreuril européen.....	24
2-2-Lièvre d'Europe.....	26
IV-Discussion.....	28

1-Aspects méthodologiques	28
1-1-Hétérogénéité de la pression d'échantillonnage	28
1-2-Limites d'utilisation des méthodes spatiales en surveillance événementielle	29
1-3-Définition des cas, détectabilité des tumeurs et techniques analytiques.....	30
2-Aspects biologiques et sanitaires	31
2-1-Distribution temporelle.....	31
2-2-Zones à risque identifiées	32
2-3-Utilisation d'espèces sentinelles et des données issues du réseau SAGIR pour la surveillance des tumeurs en toxicologie environnementale dans un contexte One Health.....	34
V-Conclusion.....	36
Bibliographie.....	37
Annexe 1. Exemples de cas de tumeurs répertoriés chez plusieurs espèces de mammifères et d'oiseaux sauvages non captifs.....	43

Remerciements

A l'ENVT et au **CIRAD de Montpellier**, pour la qualité de la formation que nous avons reçue, ainsi que la qualité des enseignants et le suivi des étudiants tout au long de l'année, et ce malgré le contexte actuel.

A l'**Office Français de la Biodiversité** et plus particulièrement à l'**Unité Sanitaire de la Faune**, pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe depuis janvier afin d'effectuer mon stage parmi eux.

A **Anouk DECORS**, pour m'avoir encadrée tout au long du déroulement de ce stage. Je te remercie pour ta confiance et pour m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour tes précieux conseils et pour ton soutien lors de mes réflexions pour une poursuite en thèse.

A **Clément CALENGE**, pour m'avoir encadrée sur toute la partie analytique de ce projet. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris au cours de ce stage, en particulier la cartographie sur R que j'ai découvert grâce à toi. Je te remercie pour tout le temps que tu m'as accordé pour m'aider à avancer dans les analyses et à les mener à terme, au travers de tous nos mails échangés et de toutes les visioconférences que nous avons faites, et ce malgré le contexte particulier.

A **Ariane PAYNE**, pour m'avoir également encadrée sur ce projet et pour les conseils que tu m'as apportés, notamment pour la rédaction de ce mémoire.

A **Rozenn LE NET**, pour toute l'aide que tu m'as apportée dans la constitution des jeux de données, ainsi que pour compléter ce dernier. Je te remercie pour tous nos échanges sur les cas et le temps que tu as dû y accorder dans ce but ; ton éclairage, grâce à tes connaissances en tant que spécialiste en anatomo-pathologie, m'a été d'une grande aide tout au long de ce travail.

A **Lorette HIVERT**, pour tout ce qui avait trait à Epifaune, pour le temps que tu m'as accordé pour m'aider à le prendre en main ainsi qu'à exhumer les dossiers, y compris des archives papier.

A **Guillaume LE LOC'H**, pour m'avoir encadrée sur ce stage. Je te remercie pour les échanges que nous avons eus et tes retours sur nos avancées qui nous ont permis de dégager d'autres pistes à explorer.

A **Timothée VERGNE**, pour m'avoir encadrée sur ce stage. Je te remercie pour tes réponses quel que soit le sujet, administratif ou autre, y compris en ce qui concerne l'élaboration de ce mémoire.

A l'**ensemble des partenaires du réseau SAGIR**, qui ont permis de faire remonter les suspicions et cas de tumeurs dans la faune sauvage.

Aux **GIMAT**, pour avoir partagé mon quotidien cette dernière année. Même si, étant donné les circonstances actuelles, entre le second confinement en novembre et le stage, nous ne nous sommes pas vus autant que nous l'aurions voulu, nos échanges, même virtuels, ont été un véritable soutien

pour moi. Merci pour cette année un peu particulière et pour les moments que nous avons eu l'occasion de partager.

Résumé

Les tumeurs d'origine environnementale affectant les espèces animales, dont celles appartenant à la faune sauvage libre, peuvent servir d'alerte pour la santé humaine au travers d'espèces sensibles sélectionnées comme sentinelles. Le but de cette étude était d'utiliser les données collectées par SAGIR, le réseau de surveillance événementielle consacré à la faune sauvage en France, pour identifier d'éventuels clusters spatio-temporels de tumeurs d'origine non-infectieuse chez le chevreuil européen (*Capreolus capreolus*) et le lièvre d'Europe (*Lepus europaeus*), respectivement sur des données de 1999 à 2013 et de 1993 à 2013. Les cas positifs sont définis comme tout cas suspect ou confirmé de tumeur d'origine non-infectieuse et les cas négatifs incluent tous les autres cas. Aucun cluster temporel de cas positifs n'a pu être démontré dans cette étude. L'établissement d'une carte de risque a permis l'identification de zones où le rapport de la densité de cas positifs sur la densité de cas négatifs est plus important qu'ailleurs de manière significative : les Alpes du Nord chez le chevreuil européen et le Massif Central, le Nord-Pas-de-Calais et le Sud-Est de la France chez le lièvre d'Europe. Des investigations ultérieures seraient à conduire pour valider l'existence de ces clusters, les caractériser et déterminer, si possible, leurs origines. L'utilisation des données d'un réseau de surveillance pour un tel objectif pose également question sur l'interprétation des données et la détectabilité des tumeurs.

Mots-clés : chevreuil européen ; clusters spatiaux ; espèce sentinelle ; faune sauvage ; lièvre d'Europe ; surveillance événementielle ; tumeurs ;

Abstract

Environmental neoplasia in animals, including wildlife species, can be used as alerts for human health by using susceptible species selected as sentinels. The aim of this study was to use data from SAGIR, a event-based wildlife health surveillance network in France, to identify potential spatio-temporal clusters of non-infectious neoplasia in the roe deer (*Capreolus capreolus*) and the brown hare (*Lepus europaeus*), over a periode spanning from 1999 to 2013 and from 1993 to 2013 respectively. Positive cases are defined as all suspect or confirmed case of non-infectious neoplasia and negative cases include all the other cases. No temporal cluster of positive cases could be found in this study. A risk map was generated, allowing to identify locations where the ratio of the density of reported positive cases divided by the density of negative cases was significantly more important on the territory : the North of Alps for the roe deer and the Massif Central, the Nord-Pas-de-Calais and the Southeast of France for the brown hare. Further investigations could be conducted to validate these clusters and to determine, if possible, their origins. The use of data from an event-based wildlife health surveillance in this purpose raises questions on data interpretation and neoplasia detectability.

Key words : brown hare ; event-based surveillance ; neoplasia ; roe deer ; sentinel species ; spatial clusters ; wildlife ;

Introduction

Les tumeurs peuvent avoir différentes étiologies possibles. Parmi elles, certaines sont d'origine environnementale et notamment imputables à l'exposition à des substances chimiques libérées dans l'environnement, que ce soit pour les espèces humaine ou animales. Les tumeurs peuvent donc être des biomarqueurs de la pression sur l'environnement et les espèces sensibles des bioindicateurs utiles pour la santé humaine, car des signaux anormaux de tumeurs non infectieuses dans la sphère animale peuvent alerter sur le risque potentiel pour l'espèce humaine. La surveillance des tumeurs chez les espèces sauvages aurait donc plusieurs intérêts : une surveillance de la santé des espèces au sens strict, notamment dans un but de conservation pour les espèces menacées ; une évaluation de la qualité de l'environnement et des pressions qui s'y exercent et un enjeu de santé publique dans un cadre One Health comme système d'alerte sur la possibilité d'événements similaires chez l'espèce humaine.

Une espèce sentinelle est, dans le cadre d'un système de surveillance pour la santé, une espèce bien étudiée et bien distribuée dans la zone d'intérêt, dont la sensibilité sert d'indicateur précoce à la présence d'un agent infectieux ou chimique dont résulte la survenue d'un événement morbide, dans le but de prendre des dispositions pour éviter ou limiter ses impacts sur la population à protéger qui y serait également sensible (O'Brien et al, 1993). En toxicologie environnementale, ces espèces permettent de détecter des changements dans l'environnement. Cette utilisation n'est pas récente puisque, dès le début du siècle dernier, les canaris étaient utilisés dans les mines de charbon pour détecter la présence de monoxyde de carbone du fait de leur sensibilité supérieure à celle de l'espèce humaine (Van der Schalie et al, 1999). Plusieurs événements morbides liés à des incidents toxicologiques ou à des contaminations sur le long terme ont été mis en évidence chez l'espèce humaine à la suite d'événements similaires observés chez les animaux. Concernant les tumeurs environnementales, une grande majorité des recherches a étudié la possibilité de les utiliser comme marqueurs chez le chien ou le mouton domestique mais peu d'attention a été portée sur les effets carcinogènes des polluants sur la faune sauvage (O'Brien et al, 1993 ; García-Fernández et al, 2020). Cependant, quelques espèces ont déjà été utilisées avec succès comme sentinelles, notamment de la pollution océanique (des mammifères marins comme le béluga ou l'otarie de Californie, l'ours polaire ainsi que plusieurs espèces de poissons) (García-Fernández et al, 2020). En particulier, un cluster de cas de tumeurs chez le béluga observé dans l'estuaire de Saint-Laurent au Québec de 1983 à 2012, dû à des hydrocarbures aromatiques polycycliques d'origine industrielle, a pu être relié à un cluster de cas chez des travailleurs dans des industries situées dans la zone d'habitat de ces bélugas, et pour lesquels l'association entre l'exposition à ces mêmes substances et les cancers observés chez ces derniers est également documentée (Martineau et al, 2002 ; García-Fernández et al, 2020). Cet exemple démontre l'intérêt potentiel que peut avoir la surveillance des tumeurs de la faune sauvage pour la santé humaine par la mise en évidence de périodes et/ou de zones à risque d'exposition à certains polluants.

Ce travail est une étude préliminaire de type exploratoire à partir des données issues de la surveillance événementielle de la faune sauvage (réseau SAGIR) en France métropolitaine dont l'objectif serait, à terme, de développer une méthodologie de surveillance des tumeurs de la faune sauvage en France dans un contexte One Health. Outre l'identification d'espèces sentinelles, sélectionnées en particulier sur un nombre de cas de tumeurs rapportés suffisant pour en permettre l'étude, l'objectif de ce travail est d'identifier, pour ces espèces (le chevreuil européen et le lièvre d'Europe, ici), d'éventuels clusters spatio-temporels mono ou multi-spécifiques de processus tumoraux non infectieux. Cependant, avec ce type de données, collectées initialement de manière opportuniste avec un objectif généraliste (détermination des causes de mort à partir de signaux anormaux de mortalité), deux processus interagissent : le processus d'état ou biologique, celui à l'origine des tumeurs et responsable de vrais clusters spatio-temporels, s'ils existent, et de la dynamique spatio-temporelle associée ; et le processus d'observation, complexe et difficile à caractériser, qui détermine en particulier la détectabilité des tumeurs. La difficulté est alors de discriminer processus d'état et processus d'observation, ce qui n'est pas forcément possible. Pour répondre aux questions citées plus haut, s'est donc posée celle de la construction de la démarche analytique pour y parvenir, qu'il a ensuite fallu tester puis en critiquer la pertinence ainsi que la possibilité et la manière d'exploiter les résultats obtenus.

La première partie de ce rapport est consacrée à la synthèse des connaissances sur les tumeurs décrites dans la faune sauvage, leur prévalence parmi les espèces de mammifères et oiseaux sauvages, ainsi qu'aux étiologies associées et aux facteurs de risques individuels et environnementaux de développer des tumeurs, en particulier ceux concernant la faune sauvage. Ensuite, les analyses spatiales et temporelles ont permis d'identifier des zones de risque éventuelles à la formation de tumeurs chez le chevreuil européen et le lièvre d'Europe qu'il peut être intéressant d'investiguer. Enfin, les résultats obtenus sont discutés et nuancés selon la littérature et l'expertise des agents de l'OFB.

I-Synthèse bibliographique

Les tumeurs chez les espèces sauvages sont essentiellement décrites au travers de cas cliniques, lorsque ces derniers sont rapportés. Les études concernant les tumeurs associées à une cause environnementales font souvent suite à des incidents toxicologiques dont elles assurent le suivi de ses impacts. De ce fait, les données sur le sujet sont très morcelées et lacunaires sur de nombreux aspects. Plusieurs espèces sauvages n'ont de cas décrits que dans la sphère captive mais les conditions de vie et la longévité, drastiquement différentes entre la faune libre et captive, peuvent rendre difficile l'extrapolation de l'une à l'autre.

1-Types tumoraux dans la faune sauvage

1-1-Nomenclature

Le terme de tumeur ou de néoplasie désigne un ensemble de lésions caractérisées par une prolifération anormale de cellules génétiquement modifiées au sein d'un tissu, prolifération qui excède les capacités et la vitesse de réparation et d'élimination de l'organisme (Baba et al, 2007). Les tumeurs dites primaires se développent dans un tissu donné à partir d'une cellule devenue anormale ; elles peuvent être multiples lorsque plusieurs tumeurs se développent ainsi dans un même tissu ou dans un tissu différent de l'organisme. Les tumeurs dites secondaires, ou métastases, se développent à partir de cellules tumorales originaires d'une autre tumeur, dans une autre localisation de l'organisme.

Les tumeurs sont dites bénignes lorsque la prolifération reste strictement locale, lente et bien circonscrite, sans invasion des tissus adjacents ou production de métastases ni perturbation physiologique de l'organisme (Baba et al, 2007). A l'inverse, les tumeurs dites malignes sont caractérisées par une croissance rapide, l'infiltration des structures voisines et la possibilité de développement de métastases ; elles peuvent conduire à la mort de l'individu touché. Une tumeur bénigne peut devenir maligne au cours de son développement.

La dénomination des tumeurs elles-mêmes repose sur plusieurs critères comme le type de tissu touché (e.g. épithélial, glandulaire), le caractère différencié ou non de la tumeur, son mode de développement et son organisation ou le type de cellule touchée (Baba et al, 2007 ; Ehrhart et al, 2013). A titre d'exemple, un adénocarcinome est une tumeur maligne qui se développe à partir de cellules de l'épithélium glandulaire.

1-2-Variabilité de ces types tumoraux en fonction des espèces

Ces types tumoraux sont observés de manière très variable selon l'espèce considérée et il en est de même pour les organes préférentiellement touchés. Une synthèse sur le sujet (Madsen et al, 2017) a montré que chez les animaux captifs, mammifères ou oiseaux, des variations sont observables entre les études dans le classement des types tumoraux selon leur degré d'importance dans les espèces ou groupes d'espèces considérés. Les auteurs suspectent que cette observation peut s'expliquer par des

différences de composition de l'échantillon, notamment des espèces incluses et du nombre d'individus pour chacune d'entre elles, et des moyens mis à disposition pour détecter et identifier d'éventuelles tumeurs. Ainsi, il peut être difficile d'établir une généralité. Il en est sans doute de même chez les animaux sauvages, d'autant plus qu'un tel classement est rendu plus compliqué par l'aspect lacunaire des connaissances sur le sujet reposant sur les cas identifiés et rapportés.

Malgré cela, quelques sources de synthèse indiquent la récurrence de certains types tumoraux chez certaines espèces. Ainsi, chez les oiseaux sauvages par exemple, les lymphomes seraient préférentiellement observés, suivis des carcinomes et des adénocarcinomes, avec une forte variabilité selon l'espèce considérée (Kitsoulis et al, 2020). Plusieurs fibrosarcomes et fibromes, notamment d'origine virale, ont été décrits chez le cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) ainsi que d'autres espèces de cervidés sauvages (Fay, 1970 ; Sundberg et al, 1981 ; Rector et al, 2013). Des exemples de tumeurs identifiées chez les mammifères et les oiseaux sauvages sont listés en Annexe 1.

2-Prévalence des tumeurs chez les mammifères et les oiseaux sauvages

2-1-Généralités

La prévalence correspond au nombre de cas d'une pathologie dans une population donnée, à un instant donné ou pendant une période donnée tandis que le taux de prévalence correspond à ce nombre rapporté à la taille de la population considérée. Ces paramètres constituent un critère permettant d'apprécier la sensibilité d'une espèce à cette maladie. Comme l'essentiel des études repose sur des études de cas individuels, leur estimation n'est souvent pas possible (Barrie et al, 1999 ; Flanders et al, 2017 ; Boddy et al, 2020). Ils sont plus aisément calculés sur des populations fermées mais peuvent également l'être lorsque la taille de l'échantillon est jugée suffisante, par exemple dans le cadre d'un système de surveillance ou lors d'un événement épizootique (Madsen et al, 2017). Cependant, cela demeure un véritable défi méthodologique pour les populations sauvages. Ainsi, chez de nombreuses espèces, ces données ne sont disponibles que sur des populations captives (Madsen et al, 2017).

Des tumeurs ont été décrites chez 302 espèces de vertébrés, de milieux très divers : 204 espèces terrestres, 87 espèces aquatiques et 11 espèces semi-aquatiques (Kitsoulis et al, 2020). A l'heure actuelle, les données ne sont suffisamment solides pour permettre le calcul de prévalences de tumeurs dans un contexte donné que chez 31 espèces sauvages de vertébrés, toutes catégories confondues, les plus représentées étant les poissons et les mammifères avec 12 espèces chacune (Madsen et al, 2017). Chez les oiseaux sauvages, elles ne sont disponibles que pour 2 espèces (Madsen et al, 2017). Ces informations sont rapportées en Annexe 1.

Les taux de prévalence rapportés dans la bibliographie sont très variables d'une espèce à une autre et selon le contexte, de 0,2% à plus de 50% (Madsen et al, 2017). Certaines espèces sont dites résistantes au cancer du fait de leurs prévalences très faibles, mais non nulles, comme le rat-taupe (*Heterocephalus glaber*) (Tian et al, 2013 ; Delaney et al, 2016) ou le requin (Finkelstein, 2015). De

manière générale, les prévalences observées chez les mammifères sont supérieures à celles observées chez les oiseaux (Madsen et al, 2017). Une certaine variabilité populationnelle et temporelle de ces taux de prévalence est observable au sein d'une même espèce et peut être très marquée (Aguirre et al, 1999 ; Erdélyi et al, 2009 ; Browning et al, 2015 ; Deming et al, 2018).

2-2-Cas des mammifères sauvages

L'existence des tumeurs est rapportée chez 128 espèces de mammifères, espèce humaine incluse (Kitsoulis et al, 2020). Les mammifères marins figurent parmi les espèces les plus étudiées dans le cadre de la cancérologie en faune sauvage, en particulier dans un contexte d'exposition à des polluants. Quelques espèces très étudiées présentent des taux de prévalence élevés comme le béluga (*Delphinapterus leucas*) (Martineau et al, 2002) et l'otarie de Californie (*Zalophus californianus*) (Gulland et al, 1996 ; Browning et al, 2015 ; Deming et al, 2018). Chez l'otarie de Californie, sur la côte ouest des Etats-Unis, le taux de prévalence du carcinome urogénital est passé de 18% entre 1979 et 1994 à 26% entre 1998 et 2012 pour redescendre à 12% entre 2005 et 2015 (Browning et al, 2015 ; Deming et al, 2018). Chez une population de bélugas dans l'estuaire de Saint-Laurent au Québec de 1983 à 1999, les tumeurs ont été la seconde cause de mortalité identifiée avec 18% des individus touchés (Martineau et al, 2002). Cependant, aucune tumeur n'a été détectée sur des nécropsies réalisées de manière aléatoire sur 50 bélugas originaires de l'Arctique (De Guise et al, 1994). D'autres mammifères marins ont également présenté des taux de prévalence élevés comme le morse du Pacifique (*Odobenus rosmarus divergens*), avec un taux de 17% sur 107 individus chassés en Alaska sur une période de 10 ans (Madsen et al, 2017), ou le phoque gris (*Halichoerus grypus*) avec un taux de 64% parmi 53 femelles trouvées mortes sur la côte baltique de Suède entre 1975 et 1997 (Bäcklin et al, 2003). D'autres études ont rapporté des taux plus faibles chez les mammifères marins : par exemple, Cowan (1966) rapporte un taux de 1,8% dans une étude sur le globicéphale commun (*Globicephala melaena*) en Terre-Neuve, au Canada ; Uys et al (1966) un taux de 0,1% sur des baleines lors d'une expédition en Afrique du Sud ; et Williams et al (1981) un taux inférieur à 2% pour la loutre de mer (*Enhydra lutris*) entre 1968 et 1979 avec 1,8% pour des léiomyomes utérines sur des femelles et 1% chez une population en Alaska.

Chez les autres espèces de mammifères, les taux de prévalence rapportés dans les études sont très variables d'une espèce à une autre (Annexe 1). Les espèces avec les taux estimés les plus forts, supérieurs à 50%, concernent des populations fermées avec une faible diversité génétique : il s'agit du renard gris insulaire de Santa Catalina (*Urocyon littoralis catalinae*) (Vickers et al, 2015), du zèbre de montagne du Cap (*Equus zebra zebra*) (Marais et al, 2007 ; Sasidharan et al, 2011) et du bandicoot de Bougainville (*Perameles bougainville*) (Woolford et al, 2008 ; Woolford et al, 2009). La tumeur faciale transmissible du Diable de Tasmanie (*Sarcophilus harrisii*) présente une prévalence élevée chez cette espèce, jusqu'à menacer la pérennité de l'espèce (McAloose et al, 2009 ; Madsen et al, 2017). Chez le lièvre d'Europe (*Lepus europaeus occidentalis*), une étude a montré un taux de

prévalence de 5,6% pour les tumeurs ovariennes (Flux, 1965). De fortes disparités de prévalence ont déjà été observées en fonction de la localisation géographique chez le chevreuil européen (*Capreolus capreolus*) : 33% dans une étude en Hongrie contre 2% dans une étude en Suède (Aguirre et al, 1999 ; Erdélyi et al, 2009). Les études de mortalité et de morbidité menées à partir de données de réseaux d'épidémiologie-surveillance en santé animale ou de centres de soin en faune sauvage montrent classiquement des taux faibles, entre 0 et 2% des pathologies observées (Aguirre et al, 1999 ; Akdesir et al, 2018), mais ceci est à nuancer du fait de la conduite de la démarche diagnostique et des examens éventuellement réalisés, qui donnent priorité à l'identification de la cause de la mort.

2-3-Cas des oiseaux sauvages

Les tumeurs sont rapportées chez 34 espèces réparties dans 13 familles : les catégories les plus décrites sont les psittaciformes, suivis des galliformes, des strigiformes et des falconiformes (Kitsoulis et al, 2020). Sont concernées essentiellement des espèces de grande taille et d'espérance de vie plutôt longue. Cependant, de nombreuses espèces sont très peu voire pas étudiées, ainsi cette observation peut être biaisée. Des études avec des spectres d'espèces plus larges seraient nécessaires pour disposer de connaissances plus solides en la matière et rendre ainsi plus pertinente la comparaison des prévalences entre les différentes espèces (Madsen et al, 2017).

Les taux de prévalence observés sont généralement faibles, le plus souvent inférieurs à 1%. Ainsi, 9 cas de tumeurs ont été observés sur plus de 18 000 cadavres d'oiseaux sauvages (0,05%) par le National Wildlife Health Laboratory dans le Wisconsin aux Etats-Unis entre 1975 et 1981 (Siegfried, 1983). Un seul cas de ciconiiforme sauvage a été détecté sur 957 cadavres en 1990 dans le cadre d'une surveillance en Floride (Spading et al, 1992). Deux cas ont été identifiés sur 1272 bernaches du Canada (*Branta canadensis interior*) dans le Southern Illinois aux Etats-Unis (Gates et al, 1992). Cependant, une synthèse de cas menée chez des rapaces pose la question de savoir si ces taux faibles ne seraient pas plutôt dus à un problème de détection des cas (Forbes et al, 2000). Une seule étude montre des prévalences élevées et comparables à d'autres vertébrés chez l'oie rieuse (*Anser albifrons*), avec un taux de 23% sur une population de 30 individus, tués par des chasseurs (Daoust et al, 1991) ; une origine génétique a été suspectée mais non démontrée.

3-Etiologies associées et facteurs de risque

3-1-Aspects généraux

Les causes de tumeurs sont de natures multiples (génétique, environnementale, infectieuse...). Plutôt que d'étiologie, il serait plus correct de parler de facteurs carcinogéniques, qui interviennent dans la transformation de la cellule en cellule tumorale, et de facteurs oncogéniques, qui permettent son maintien et son éventuelle évolution. Plusieurs catégories de facteurs carcinogéniques sont distinguées (Dorn, 1967 ; Baba et al, 2007) :

- Les facteurs primaires, à action moléculaire : les substances chimiques, les agents physiques et les virus. Certaines de ces substances chimiques et de ces agents physiques sont considérées comme des causes environnementales liées aux activités humaines.
- Les facteurs secondaires : le déterminisme héréditaire. Le seul exemple de cancer causé uniquement par cela est le rétinoblastome uni- ou bilatéral chez l'enfant, sinon ce facteur est juste favorisant (sensibilité familiale / populationnelle, race). Le défaut de diversité génétique, dans le cadre d'une population fermée et de taille réduite, entre dans ce cadre (Ujvari et al, 2018).
- Les causes favorisantes ou facteurs de risque : l'âge, le sexe, l'alimentation, les facteurs géographiques ect.

Parmi les agents infectieux, les bactéries et les parasites peuvent également faire office de microorganismes carcinogéniques ou oncogéniques en tant que facteurs primaires ou que causes favorisantes (en causant des inflammations chroniques comme *Heterakis spp* dans le tube digestif, par exemple). La caractérisation des mécanismes carcinogéniques repose essentiellement sur des travaux en santé humaine ou chez la souris, moins fréquemment chez les animaux domestiques et très peu chez les animaux sauvages (Aktipis et al, 2015).

Les tumeurs sont, pour l'essentiel d'entre elles, non transmissibles. Une transmissibilité à la manière d'un agent infectieux a été observée à ce jour pour quatre tumeurs uniquement : la tumeur faciale transmissible du Diable de Tasmanie, un sarcome décrit chez le chien domestique (*Canis familiaris*), un autre sarcome décrit chez le Hamster doré (*Mesocricetus auratus*) et la leucémie des mollusques bivalves (Ostrander et al, 2016).

Les tumeurs sont, le plus souvent, d'origine multifactorielle, et leurs causes ne sont pas toujours connues. Il est souvent difficile de faire le lien entre une tumeur et ses origines potentielles, en particulier environnementales ; il s'agit d'un processus d'évolution variable, parfois longue, et la présence d'un facteur ne provoque pas systématiquement l'apparition d'une tumeur (Dorn, 1967). Le plus simple à mettre en évidence est la cause infectieuse avec la détection de l'agent pathogène en cause. Certaines études ont mesuré la concentration en substances polluantes dans les tissus mais même ainsi, il reste difficile de conclure à un lien de cause à effet (Colombino et al, 2019).

3-2-Facteurs de risque de développement d'une tumeur en fonction de l'espèce

La variabilité d'une espèce à l'autre de l'incidence des tumeurs n'est pas strictement liée à la masse corporelle ou à l'espérance de vie d'une espèce, bien que ces critères puissent, *a priori*, augmenter les opportunités d'apparition de mutations et donc de tumeurs ; il s'agit du paradoxe de Peto (Kitsoulis et al, 2020). La résistance à l'apparition de tumeurs peut être augmentée par la présence de certains gènes spécifiques codant pour la réponse aux dommages sur l'ADN ou de réparation (copies surnuméraires de gènes codant pour des protéines suppresseurs de tumeurs comme TP53, par exemple) (Sulak et al, 2016 ; Pesavento et al, 2018 ; Kitsoulis et al, 2020) et les facteurs

intervenant dans l'élimination des cellules tumorales, ainsi que par la tolérance des tissus à certaines conditions comme l'hypoxie (exemple chez *Spalax sp.*) (Schmidt et al, 2017 ; Kitsoulis et al, 2020). Une étude effectuée sur différentes espèces d'oiseaux démontre que le paradoxe de Peto s'explique par une covariation entre la masse corporelle, l'immunité spécifique et la vitesse de croissance, estimée par la durée de la période de nidification (Møller et al, 2017).

Si une espérance de vie longue est plus favorable au développement de tumeurs sur le long terme, cela n'apparaît pas comme un caractère déterminant pour l'apparition des tumeurs au niveau interspécifique. Les espèces longévives peuvent placer davantage d'énergie dans la maintenance cellulaire, qui lutte contre l'apparition d'anomalies et donc de tumeurs, et ont un potentiel d'évolution des mécanismes responsables plus important. *A contrario*, les espèces à durée de vie courte misent davantage sur la reproduction avec une progéniture abondante, ainsi la probabilité de voir une mutation génétique apparaître peut être plus élevée (Boddy et al, 2015 ; Boddy et al, 2020). Une étude démontrerait que la présence d'une placenta entrainerait une prévalence plus élevée, et que plus la placenta est invasive, plus la probabilité de développer des tumeurs malignes est élevée (D'Souza et al, 2014) ; cependant, une autre étude faite sur une population captive d'espèces sauvages n'observe pas cet effet (Boddy et al, 2020). Chez les mammifères, il existerait peut-être un lien entre la malignité et la taille de la portée (et donc de la stratégie de reproduction de l'espèce), ce qui a été montré sur une population captive (Boddy et al, 2020).

3-3-Spécificités observées en faune sauvage

Le nombre de tumeurs d'origine infectieuse est inconnu du fait du manque d'études sur le sujet. Plusieurs mécanismes peuvent amener à la formation d'une tumeur (Pesavento et al, 2018) :

- Provocation d'une inflammation chronique favorable à l'apparition de dommages sur l'ADN, assez courant en faune sauvage du fait de l'importance des infections non traitées : cela a notamment été observé avec divers parasites comme *Otodectes cynotis* chez le renard gris insulaire de Santa Catalina possiblement à l'origine de tumeurs des glandes cérumineuses (le lien a été démontré par la réussite du traitement acaricide dans la réversion du développement tumoral) (Vickers et al, 2015), ou *Heterakis spp* chez le faisan de Colchide (*Phasianus colchicus*) possiblement à l'origine de sarcomes digestifs (Himmel et al, 2017).
- Transformation directe de la cellule par un virus, observée essentiellement chez les individus immunodéprimés : cela a été observé avec des polyomavirus (Raccoon polyomavirus (RacPyV) causant des tumeurs cérébrales chez le raton laveur (*Procyon lotor*) (Dela Cruz et al, 2013)...), des papillomavirus (bandicoot papillomatosis carcinomatosis virus type 1 (BPCV1) chez le bandicoot de Bougainville (Woolford et al, 2008)...) et des herpesvirus (Otarine Herpesvirus Type 1 (OthV-1) responsable du carcinome urogénital de l'otarie de Californie (Gulland et al, 1996)).

- Intégration virale : en faune sauvage, les connaissances en la matière se limitent aux rétrovirus comme les gammarétrovirus chez le koala (*Phascolarctos cinereus*) (Kinney et al, 2016).

La perte de diversité génétique sur des populations fermées et de taille réduite est favorable au développement de tumeurs, comme cela a pu être observé en particulier chez le renard gris insulaire de Santa Catalina, le zèbre de montagne du Cap ou le bandicoot de Bougainville chez lesquels des taux de prévalence très élevés ont pu être observés. Une corrélation peut être faite entre la pauvreté génétique et la sensibilité aux maladies, et par conséquent aux néoplasies induites par ces derniers, comme cela a été le cas du carcinome urogénital chez l’otarie de Californie (Browning et al, 2015 ; Madsen et al, 2017 ; Deming et al, 2018 ; Ujvari et al, 2018).

Le comportement reproductif peut également conditionner l’apparition de tumeurs *via* le niveau d’imprégnation hormonale : une fréquence diminuée de gestation induit un nombre plus élevé de cycles œstraux successifs et donc, à terme, une imprégnation hormonale plus élevée (Pesavento et al, 2018). Cela est notamment observé chez les animaux détenus en captivité mais certains auteurs évoquent la possibilité que les individus sauvages puissent être concernés par la fragmentation de leur habitat qui peut diminuer les possibilités de rencontre et donc d’accouplement.

L’effet des polluants sur la carcinogénèse a été peu étudié en faune sauvage et l’a surtout été chez des espèces domestiques comme le chien ou le mouton (Dorn, 1967). Plusieurs toxiques environnementaux sont considérés comme à l’origine de cas de tumeurs chez certaines espèces, en particulier les organochlorines chez les mammifères marins (otarie de Californie, béluga) et les perturbateurs endocriniens chez les poissons (Martineau et al, 2002 ; Newman et al, 2006 ; Browning et al, 2015 ; Deming et al, 2018). Des dioxines ont été détectées dans le foie et la graisse d’un grand dauphin (*Tursiops truncatus*) atteint d’un lymphome hépatosplénique, et *in vitro*, ce polluant est capable de provoquer la prolifération des lymphocytes de cette espèce de dauphin (Jaber et al, 2005). De l’amiante a été détectée dans les lésions présentées par un ours atteint d’un mésothéliome péritonéal malin (Colombino et al, 2019). Ces exemples restent cependant assez rares et la plupart du temps, la cause environnementale reste à l’état de suspicion. Un cluster de cas observé chez le béluga dans l’estuaire de Saint-Laurent au Québec a pu être relié à des cas de tumeurs chez l’espèce humaine (Martineau et al, 2002). Ainsi, plusieurs auteurs évoquent la possibilité d’utiliser la faune sauvage comme sentinelles pour la santé humaine vis-à-vis des tumeurs d’origine environnementale.

Parmi les facteurs de risque possibles, l’âge et le sexe sont ceux dont l’effet est le plus couramment mis en évidence parmi la faune sauvage (Dorn, 1967 ; Vickers et al, 2015). Ainsi, les adultes ont souvent une plus forte probabilité de développer une tumeur que les individus jeunes, même si certains types de tumeur sont plus fréquents chez ces derniers. Concernant le sexe, lorsque cet effet est démontré, il est très variable en fonction du type de tumeur et de l’espèce considérée. Une étude a comparé l’alimentation de deux populations de chevreuil européen présentant des prévalences différentes (l’une élevée, l’autre basse) à travers l’analyse de leurs selles (de Jong et al, 2004). La population présentant une prévalence élevée avait une alimentation moins variée et plus riche en

épicéa et en bruyère que celle avec une prévalence faible ; ainsi, l'alimentation pourrait également constituer un facteur de risque chez les animaux sauvages.

Conclusion

Les connaissances sur les tumeurs en faune sauvage sont très lacunaires sur de nombreux aspects. Ceci est lié d'une part aux difficultés imputables à l'étude sur de la faune sauvage (notamment la détectabilité des individus en lien avec la biologie des espèces et les moyens mis à disposition) mais également à la difficulté d'observation des tumeurs elles-mêmes (maladies chroniques très diversifiées, détectabilité variable, développement tumoral moindre que chez les espèces captives du fait d'une espérance de vie plus faible...). Elles reposent donc essentiellement sur des études de cas, des synthèses tirées de ces dernières ainsi que sur des événements épizootiques. Cependant, un certain nombre de cas observés et avérés, dont la proportion est difficile à évaluer, n'est pas rapporté comme en centres de soin en faune sauvage, diminuant les données à disposition. Les études menées sont souvent ciblées sur quelques espèces très étudiées ou sont développées dans un contexte particulier comme un incident toxicologique mais elles restent peu nombreuses. Il y a donc une sous-estimation très forte des tumeurs dans la faune sauvage, sans doute variable d'une espèce à une autre mais difficile à quantifier.

Malgré cela, les tumeurs d'origine environnementale peuvent être des indicateurs utiles pour la santé humaine en servant d'alerte sur des risques potentiels pour l'espèce humaine, par la sélection d'espèce(s) sentinelle(s). L'exemple d'un cluster de cas chez le béluga dans l'estuaire de Saint-Laurent au Québec, qui a pu être relié à des cas chez l'espèce humaine, démontre leur intérêt possible dans ce cadre-là. La problématique de cette étude est, outre la sélection d'espèces utilisables comme sentinelles, en prenant comme source de données les cas référencés dans la base du réseau de surveillance SAGIR, l'identification d'éventuels clusters spatiaux de tumeurs en France métropolitaine avec la mise en place d'une méthode pour se faire.

II-Matériel et méthodes

1-Aspect éthique

Cette étude n'a pas impliqué de mise à mort volontaire d'animaux. Toutes les données utilisées concernent des animaux sauvages morts, trouvés tels quels, abattus légalement du fait de la présentation d'une débilitation sévère ou chassés légalement durant la période de chasse. Aucune approbation éthique ou permis pour effectuer de l'expérimentation animale n'a été nécessaire.

2-Origine des données

Les données analysées sont issues du réseau SAGIR, un dispositif national de surveillance événementielle dédié à la faune sauvage (oiseaux et mammifères principalement) (Decors et al, 2015). Ce réseau a pour objectif la détection précoce d'événements morbides et de mortalités survenant dans la sphère sauvage. Coordonné par l'Unité sanitaire de la faune de l'Office Français de la Biodiversité (OFB), il s'appuie sur un maillage d'interlocuteurs locaux au sein des fédérations de chasseurs et des services départementaux de l'OFB. Ces interlocuteurs coordonnent des observateurs nombreux et variés qui, sur la base du volontariat, signalent la découverte d'animaux morts ou moribonds au laboratoire vétérinaire départemental, acheminés ensuite, si possible, pour analyse(s) et selon l'intérêt qui y est porté. Une démarche diagnostique est alors adoptée afin de déterminer la ou les cause(s) éventuelle(s) de la mort.

Toutes ces données sont stockées dans une même base de données à des fins de traçabilité et d'expertise épidémiologique. Jusqu'en 2013, le réseau utilisait une base de données ACCESS puis au-delà, le réseau a basculé sur une autre base de données de type SQL server, Epifaune. Les données enregistrées sur Epifaune sont de meilleure qualité que sur ACCESS, avec une saisie plus standardisée, mais sa complétude est variable selon les années.

3-Techniques de laboratoire

Lorsqu'un cas de mortalité est rapporté au réseau SAGIR, un examen nécropsique complet, ou un examen macroscopique des organes et des tissus soumis à analyse le cas échéant, est effectué sur le cadavre. Cette première étape est conduite dans une logique diagnostique et les examens complémentaires réalisés à la suite de suspicions éventuelles. Par conséquent, aucun dépistage de tumeur n'est fait de façon systématique. Plus de 70 laboratoires interviennent dans le cadre de ce réseau : les laboratoires départementaux d'analyses vétérinaires (généralement celui du département où a été retrouvé le cas) ainsi que des laboratoires spécialisés ou de référence (LNR de l'Anses, ToxLab-VetAgroSup, Faunapath, ect) (Decors et al, 2015). Les protocoles de laboratoire, non harmonisés entre eux lorsque la base ACCESS était utilisée, ainsi que la complétude et la précision des rapports nécropsiques varient au cours de la période d'étude du fait de changements administratifs, de l'expérience du personnel et de la disponibilité des techniques.

Des examens histologiques sont utilisés depuis 2013, essentiellement de manière ciblée selon les lésions observées à l'examen macroscopique et les suspicions cliniques ou épidémiologiques. Un échantillonnage complet du cadavre, plus rare, est mené lorsqu'aucune hypothèse diagnostique n'est avancée à la lumière de l'examen macroscopique. La fréquence de leur utilisation, en réelle augmentation depuis 2018, est très variable selon les habitudes des laboratoires.

4-Matériel d'étude

4-1-Constitution du jeu de données

Une démarche d'analyse de type exploratoire (Tukey, 1977) adoptée durant la première phase du stage a permis de sélectionner le matériel d'étude, à partir d'un premier matériel initialement très large englobant tout cas répertorié au sein du réseau SAGIR. Cette approche a permis de restreindre l'échantillon sur plusieurs aspects :

- Restriction à la base ACCESS comme source des données pour éviter des biais liés à la non-complétude des données sur Epifaune. Ce choix pose donc une limite en matière de période d'étude (pas de données au-delà de 2013).
- Choix des espèces utilisées correspondant à la définition de sentinelles, c'est-à-dire des espèces abondantes, répandues sur l'ensemble du territoire, bien surveillées, avec un petit domaine vital et sensibles à la pathologie étudiée (O'Brien et al, 1993) (ce dernier point se base sur un nombre relativement important de cas de tumeurs répertoriés et suffisant pour en permettre l'étude) : restriction à deux espèces étudiées séparément, le chevreuil européen et le lièvre d'Europe.
- Limitation des périodes d'étude de sorte à avoir une surveillance sur l'ensemble du territoire métropolitain pour ces espèces : de 1999 à 2013 pour le chevreuil européen et de 1993 à 2013 pour le lièvre d'Europe.

4-2-Définitions de cas

Les définitions de cas utilisées dans les analyses ultérieures ont été construites grâce à la démarche exploratoire évoquée ci-dessus. Quatre groupes ont été définis, les cas dits positifs et dits négatifs chez le chevreuil européen d'une part et chez le lièvre d'Europe d'autre part, selon les définitions suivantes :

- Un cas positif est défini comme tout cadavre de chevreuil européen ou de lièvre d'Europe appartenant à la faune sauvage, prélevé via le réseau SAGIR pendant la période d'étude considérée (1993-2013 pour le lièvre d'Europe, 1999-2013 pour le chevreuil européen) en France métropolitaine, avec présentation d'une lésion compatible avec une tumeur à l'examen macroscopique / nécropsique *a minima* (cas suspect) ou identifiée comme telle par histologie après suspicion lésionnelle ou non (cas confirmé), à l'exclusion des tumeurs d'origine infectieuse. Idéalement, cette définition n'inclurait que les tumeurs d'origine

environnementale ou génétique mais une origine infectieuse non identifiée n'est pas exclue. Les niveaux de certitude varient en fonction de la lésion évocatrice observée et des examens confirmatoires mis en place.

- Un cas négatif est défini comme tout cadavre de chevreuil européen ou de lièvre d'Europe appartenant à la faune sauvage, prélevé via le réseau SAGIR pendant la période d'étude considérée (1993-2013 pour le lièvre, 1999-2013 pour le chevreuil) en France métropolitaine, pour lequel aucune tumeur d'origine non-infectieuse n'a été suspectée ou détectée à la lumière des examens réalisés, avec ou sans suspicion ou identification d'un ou de plusieurs autre(s) processus morbide(s). Ces cas servent de proxy de la pression d'observation.

Ont ensuite été exclus de ces cas ceux ayant fait l'objet d'une procédure de surveillance renforcée (plan de recherche radionucléide chez les deux espèces, par exemple). Comme les tumeurs étudiées, non-infectieuses, apparaissent de manière sporadique, les cas inclus dans une épizootie ont également été supprimés (en particulier les épisodes d'EBHS chez le lièvre). Dans les deux cas, l'objectif est de s'émanciper de ces augmentations de pression d'échantillonnage susceptibles de créer des clusters artificiels sans signification biologique.

4-3-Jeu de données définitif

L'étude a inclus tous les rapports de cas nécropsiques disponibles entrant dans les définitions ci-dessus, excepté ceux dont la localisation était mal définie (Tableau 1). Parmi les cas positifs, 6 ont été confirmés par histologie chez le lièvre d'Europe et 14 chez le chevreuil européen ; les autres cas sont donc des cas suspects.

Toutes les informations utilisées pour l'étude ont été extraites de la base de données ACCESS en un fichier Excel : numéro de fiche SAGIR du cas (identifiant), date de découverte, code INSEE du lieu de découverte, espèce, diagnostic éventuel et lésions observées, utilisation ou non d'un examen histologique. A partir du diagnostic éventuellement posé et des lésions observées a été déterminé s'il y avait suspicion/diagnostic de tumeur ou non par utilisation de mots-clés. Chaque cas a été géolocalisé au centre de gravité de la commune où il a été identifié. Les coordonnées spatiales des cas ont pu être déduites d'une carte des communes grâce à un traitement effectué à l'aide des fonctions des packages sf (Pebesma, 2018) et tidyverse (Wickam, 2019) pour le logiciel R (R Core Team, 2020), par jointure du tableau des cas et de la carte des communes à l'aide du code INSEE du lieu de découverte, puis extraction du centre de gravité.

Des facteurs comme l'âge ou le sexe ont d'abord été considérés dans l'étude mais, du fait d'une part importante d'individus dont l'âge et/ou le sexe n'est pas renseigné au sein de l'échantillon, les analyses statistiques n'étaient pas interprétables.

Tableau 1 : Nombre de cas positifs et négatifs extraits de la base ACCESS du réseau SAGIR pour les deux espèces d'intérêt sur la période d'étude (de 1999 à 2013 pour le chevreuil européen et de 1993 à 2013 pour le lièvre d'Europe), utilisé ici comme matériel d'étude

Espèce	Cas positifs	Cas négatifs
Chevreuil européen	75	7746
Lièvre d'Europe	78	18412

5-Méthodes d'analyse des données

Dans un premier temps, la tendance temporelle du nombre de cas positifs a été modélisée. Deux modèles ont ainsi été ajustés chez les deux espèces étudiées :

- Une première approche modélisant l'évolution du nombre de cas positifs au cours du temps : un modèle linéaire généralisé utilisant un lien logarithmique, et supposant une distribution de Poisson pour la variable réponse, a été utilisé (McCullagh et al, 1989). Plusieurs modèles alternatifs correspondant à plusieurs scénarios possibles ont été ajustés : (i) modèle sans effet de l'année (nombre de cas reportés constant dans le temps), (ii) modèle avec effet de l'année considérée comme une variable qualitative (chaque année est caractérisée par un nombre moyen de cas positifs qui lui est propre), (iii) modèle avec un effet linéaire de l'année considérée comme une variable quantitative, donc de la forme $\log(n_y) = a + b \times y$ (avec y l'année et n_y le nombre de cas positifs reportés lors de l'année y), et (iii) modèle avec un effet quadratique de l'année, donc de la forme $\log(n_y) = a + b \times y + c \times y^2$. Ces différents modèles ont été comparés à l'aide du critère d'information bayésien BIC (Schwarz, 1978), et le modèle avec le BIC le plus petit a été sélectionné. Les résidus de Pearson de ce modèle ont été examinés (absence de patrons particuliers, absence d'outliers) avant de valider le modèle pour interprétation.
- Une seconde approche modélisant la probabilité qu'un cas soit un cas positif en fonction de l'année : ceci a été fait à l'aide d'un modèle linéaire généralisé supposant une distribution binomiale de la variable réponse, qui utilise un lien logit (régression logistique, McCullagh et al, 1989). Est modélisée ici l'évolution du nombre de cas positifs par rapport à l'ensemble des cas reportés (qu'ils soient positifs ou négatifs), ce qui permet de tenir compte d'une éventuelle pression d'échantillonnage variable dans le temps. Comme dans le cas précédent, quatre modèles décrivant respectivement une absence de l'effet de l'année sur la probabilité qu'un cas soit positif, un effet de l'année considéré comme variable qualitative, un effet linéaire de l'année considérée comme quantitative, et un effet quadratique de l'année ont été comparés à l'aide du BIC. Pour ces modèles aussi, les résidus de Pearson ont été examinés avant de valider le modèle ainsi sélectionné.

La distribution spatiale des cas a été examinée, d'abord par un simple examen visuel en utilisant les fonctions du package `sf` pour le logiciel R. Un lissage par la méthode du noyau de la distribution des cas positifs et des cas négatifs a été effectué (Bailey et al, 1995), afin d'identifier la présence de clusters de cas. Le paramètre de lissage h a été sélectionné par validation croisée (LSCV) (Davies et al, 2017) : il est de 160 km pour le chevreuil européen et de 140 km pour le lièvre d'Europe. Ces lissages ont été effectués avec les packages `MASS` (Venables et al, 2002) et `spatstat` (Baddeley et al, 2015) pour le logiciel R, et la carte tracée avec le package `ggplot2` (Wickam, 2016).

Une carte du risque spatialisé de tumeur en France a été estimée en utilisant l'approche de Kelsall et Diggle (1995), implémentée dans le package `sparr` pour le logiciel R. Cette approche consiste à calculer le logarithme du rapport de la densité des cas positifs sur la densité des cas négatifs estimées par la méthode du noyau ; l'optimisation par LSCV du paramètre de lissage se fait alors de façon jointe pour ces deux densités, et vise à minimiser l'erreur de prédiction de cette carte de risque. Le paramètre de lissage obtenu est de 70 km. L'approche de Monte-Carlo a été utilisée pour identifier les zones où le risque de tumeurs était significativement différent de celui attendu sous l'hypothèse d'une distribution spatiale aléatoire des cas positifs et négatifs (au risque 5%) (Davies et al, 2017).

Les analyses effectuées ainsi que les modèles temporels et spatiaux ajustés l'ont été avec le logiciel R v 4.0.2 (R Core Team, 2020). Les différentes figures produites (graphiques, cartes) ont été créées avec ce dernier et concernent l'ensemble des périodes d'étude considérées pour chaque espèce.

III-Résultats

1-Distribution temporelle des cas

1-1-Chevreuil européen

Parmi les quatre modèles utilisés pour l'étude du nombre strict de cas positifs, celui présentant le BIC le plus faible est le modèle supposant un effet linéaire de l'année, quoique son BIC soit très proche du modèle avec absence d'effet de l'année (Tableau 2). Le modèle supposant un effet linéaire de l'année montre que le nombre strict de cas positifs diminue de manière significative sur la période étudiée (Figure 1). La courbe décrivant l'évolution des cas positifs en fonction de l'année présente des fluctuations qui semblent aléatoires, avec un nombre faible de cas reportés par an (entre 2 et 8 cas/an) ; une diminution générale du nombre de cas positifs est visible mais peu marquée. La courbe d'évolution des cas négatifs (Figure 1) montre également une certaine décroissance entre le début et la fin de la période d'étude considérée, passant d'environ 700 cas/an à moins de 400 cas/an, malgré une phase de remontée puis de plateau entre 2004 et 2007. Une standardisation des cas positifs par le nombre total de cas est donc nécessaire pour vérifier l'existence réelle de tendances temporelles pour les cas positifs.

Tableau 2 : Critères d'information Bayésien (BIC) obtenus pour les quatre modèles considérés pour l'étude du nombre strict de cas positifs chez le chevreuil européen

Modèle considéré	BIC obtenu
Absence d'effet de l'année	67.8
Année comme variable qualitative	91.3
Effet linéaire de l'année	67.0
Effet quadratique de l'année	69.6

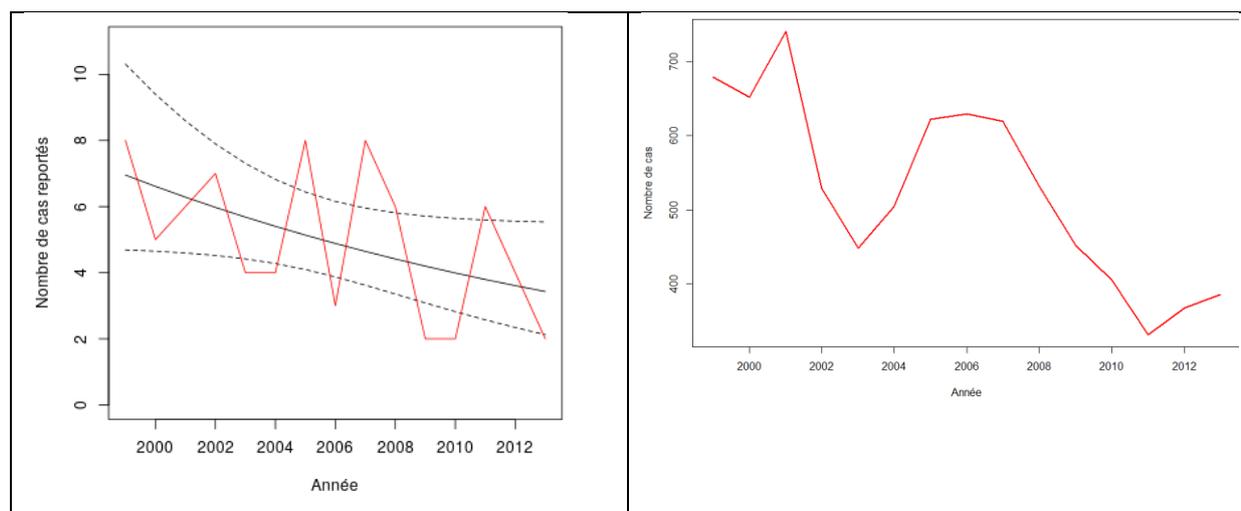
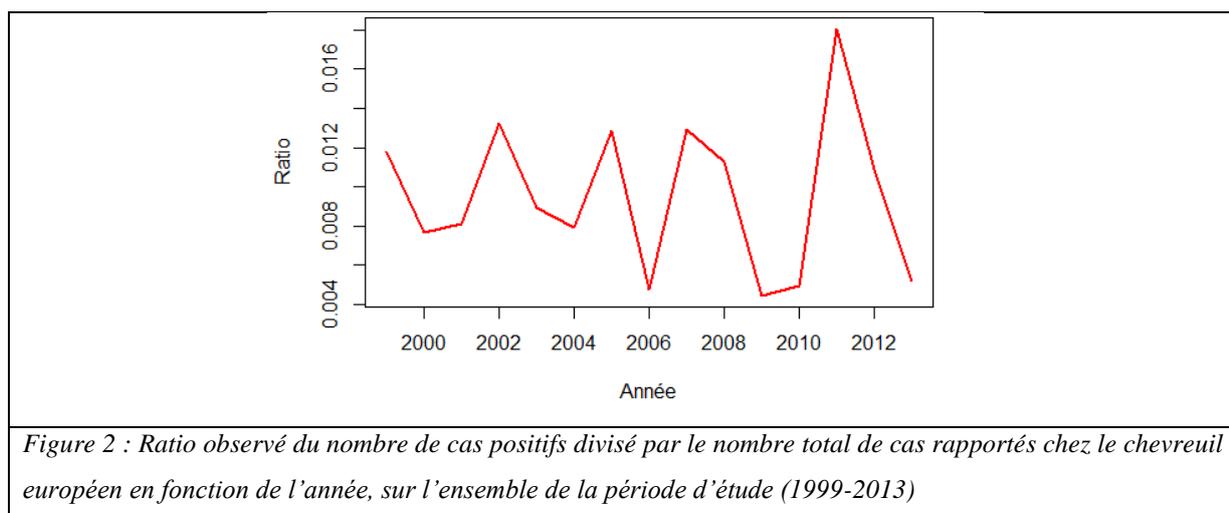


Figure 1 : Modèle de l'évolution du nombre de cas positifs chez le chevreuil européen dans le temps entre 1999 et 2013 (en noir – les courbes pointillées correspondent aux limites de l'intervalle de confiance à 95 % sur la tendance estimée) ajouté à la courbe d'évolution du nombre de cas positifs (en rouge à gauche). À droite : courbe d'évolution du nombre de cas négatifs en fonction de l'année sur cette même période.

Parmi les quatre modèles utilisés pour l'étude de la probabilité qu'un cas soit un cas positif en standardisant par les cas totaux, celui présentant le BIC le plus faible est celui ne présentant aucun effet de l'année (Tableau 3). Le modèle linéaire présente un BIC proche, de ce fait il a tout de même été vérifié ; cependant, ce dernier ne montre pas d'effet significatif de l'année. Cette observation est confortée par l'observation de la courbe d'évolution du ratio des deux dont l'intervalle de valeurs, très étroit, est compris entre 0,4% et 1,8% (Figure 2).

Tableau 3 : Critères d'information Bayésien (BIC) obtenus pour les quatre modèles considérés pour l'étude de la probabilité qu'un cas soit un cas positif chez le chevreuil européen

Modèle considéré	BIC obtenu
Absence d'effet de l'année	63.7
Année comme variable qualitative	91.2
Effet linéaire de l'année	66.4
Effet quadratique de l'année	69.1



1-2-Lièvre d'Europe

De la même façon que chez le chevreuil européen, parmi les quatre modèles utilisés pour l'étude du nombre strict de cas positifs, celui présentant le BIC le plus faible est le modèle supposant un effet linéaire de l'année (Tableau 4). Ce dernier montre également une diminution significative du nombre strict de cas positifs sur la période étudiée (Figure 3). Pourtant, si ce n'est un pic présenté en 1996 avec 12 cas, la courbe décrivant l'évolution des cas positifs en fonction de l'année montre un nombre de cas très faible par année (entre 0 et 5 cas/an), sans diminution marquée. Par ailleurs, la courbe d'évolution des cas négatifs fluctue entre 800 et 1200 cas/an de 1993 à 2007 avant de connaître une forte diminution pour atteindre des effectifs fluctuant entre 400 et 700 cas/an. Là encore, une standardisation des cas positifs par le nombre total de cas est donc nécessaire pour vérifier l'existence réelle de tendances temporelles pour les cas positifs.

Tableau 4 : Critères d'information Bayésien (BIC) obtenus pour les quatre modèles considérés pour l'étude du nombre strict de cas positifs chez le lièvre d'Europe

Modèle considéré	BIC obtenu
Absence d'effet de l'année	88.5
Année comme variable qualitative	111.9
Effet linéaire de l'année	81.4
Effet quadratique de l'année	84.2

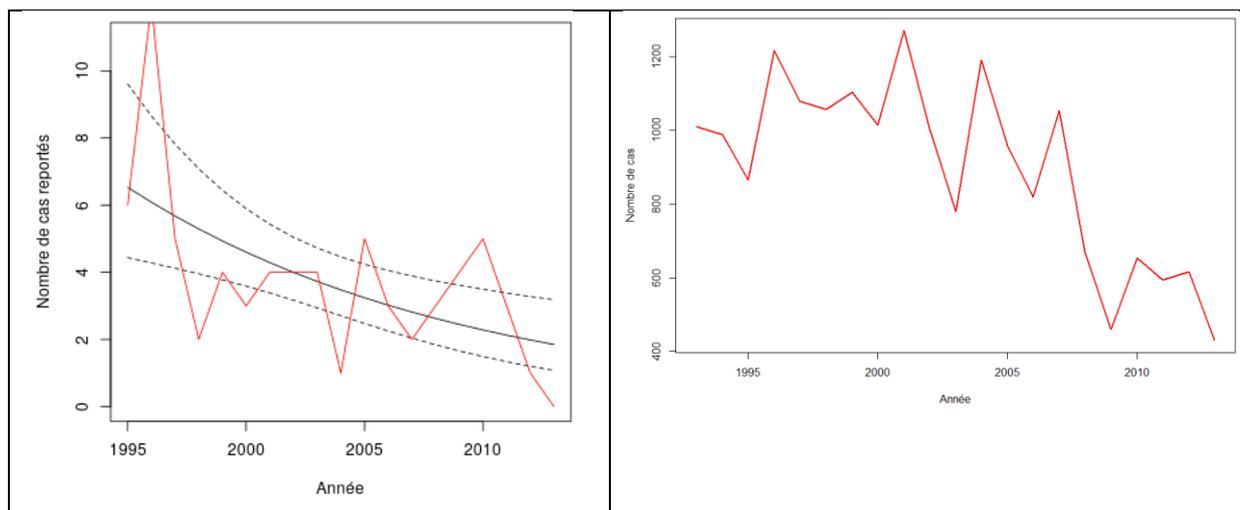


Figure 3 : Modèle de l'évolution du nombre de cas positifs chez le lièvre d'Europe dans le temps entre 1993 et 2013 (en noir – les courbes pointillées correspondent aux limites de l'intervalle de confiance à 95 % sur la tendance estimée) ajouté à la courbe d'évolution du nombre de cas positifs (en rouge à gauche). À droite : courbe d'évolution du nombre de cas négatifs en fonction de l'année sur cette même période.

Parmi les quatre modèles utilisés pour l'étude de la probabilité qu'un cas soit un cas positif, celui présentant le BIC le plus faible est celui ne présentant aucun effet de l'année (Tableau 5). Le modèle supposant un effet linéaire de l'année présente un BIC proche, de ce fait il a tout de même été examiné ; cependant, ce dernier ne montre pas d'effet significatif de l'année (coefficient estimé = - 0,034 ; SE = 0,024 ; P = 0,159). Cette observation est confortée par celle de la courbe d'évolution du ratio des deux, dont l'intervalle de valeurs, très étroit, est compris entre 0,2% et 1,2% (Figure 4).

Tableau 5 : Critères d'information Bayésien (BIC) obtenus pour les quatre modèles considérés pour l'étude de la probabilité qu'un cas soit un cas positif chez le lièvre d'Europe

Modèle considéré	BIC obtenu
Absence d'effet de l'année	84.4
Année comme variable qualitative	111.8
Effet linéaire de l'année	85.3
Effet quadratique de l'année	86.0

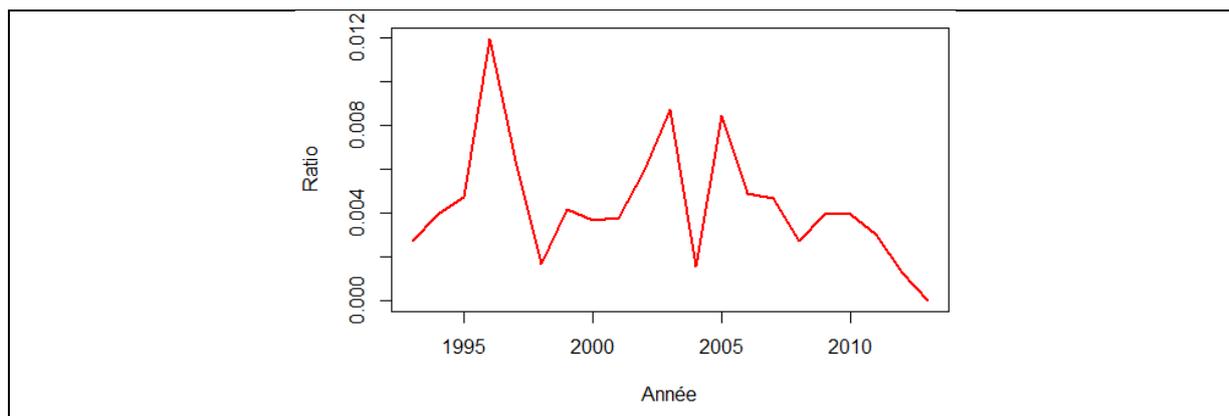


Figure 4 : Ratio observé du nombre de cas positifs divisé par le nombre total de cas rapportés chez le lièvre d'Europe en fonction de l'année, sur l'ensemble de la période d'étude (1993-2013)

2-Clusters spatiaux identifiés par modélisation spatiale

2-1-Chevreuil européen

Sur la période d'étude considérée, les cas négatifs sont répartis de manière très hétérogène sur le territoire métropolitain, avec de nombreuses zones où les données sont lacunaires à manquantes (Figure 5a). La grande majorité de ces cas se concentre sur la moitié Est à Nord-Est du pays. Les cas positifs se retrouvent essentiellement dans les zones où la pression d'échantillonnage est élevée, bien que certaines d'entre elles en soient exemptes. Des agrégats de cas sont observables dans le Jura et plus généralement dans la partie Sud-Est du pays, au nord des Alpes, ainsi que dans l'Yonne.

Le lissage par la méthode du noyau montre un gros cluster de cas positifs dans la partie Sud-Est du pays, au nord des Alpes, avec une dimension interdépartementale, ainsi qu'un noyau plus faible au niveau de l'Yonne, confortant les observations précédentes et un autre vers l'Ille-et-Vilaine (Figure 5b). Cependant, la même méthode appliquée aux cas négatifs montre la présence de clusters localisés à ces mêmes endroits, avec un noyau principal au nord des Alpes, comme pour les cas positifs (Figure 5c). Pour vérifier si les clusters observés pour les cas positifs ne seraient pas strictement liés à une pression d'échantillonnage plus élevée, une carte de risque a été estimée.

Plusieurs zones sont identifiées par la méthode de la carte du risque comme présentant un risque accru : en Ille-et-Vilaine, dans les Pyrénées et dans le Nord des Alpes (Figure 5d). Cependant, la comparaison de la carte de risque relatif avec la carte de distribution des points montre que les deux premiers clusters identifiés ne concentrent que peu de négatifs sur des zones peu surveillées et sont donc considérés comme douteux. Par contre, le cluster identifié dans le Nord des Alpes, qui concerne plusieurs départements, repose sur un nombre assez conséquent de cas ; il s'agit donc du seul véritable cluster ici qui ne semble pas à priori être une structure artificielle causée par la méthode d'estimation. D'autres zones apparaissent, au contraire, comme 'de risque moindre' (échelle négative) : la Seine-Maritime, ainsi que la Gironde et le Puy-de-Dôme. Cependant, ces deux derniers départements ne concentrent que peu de cas totaux.

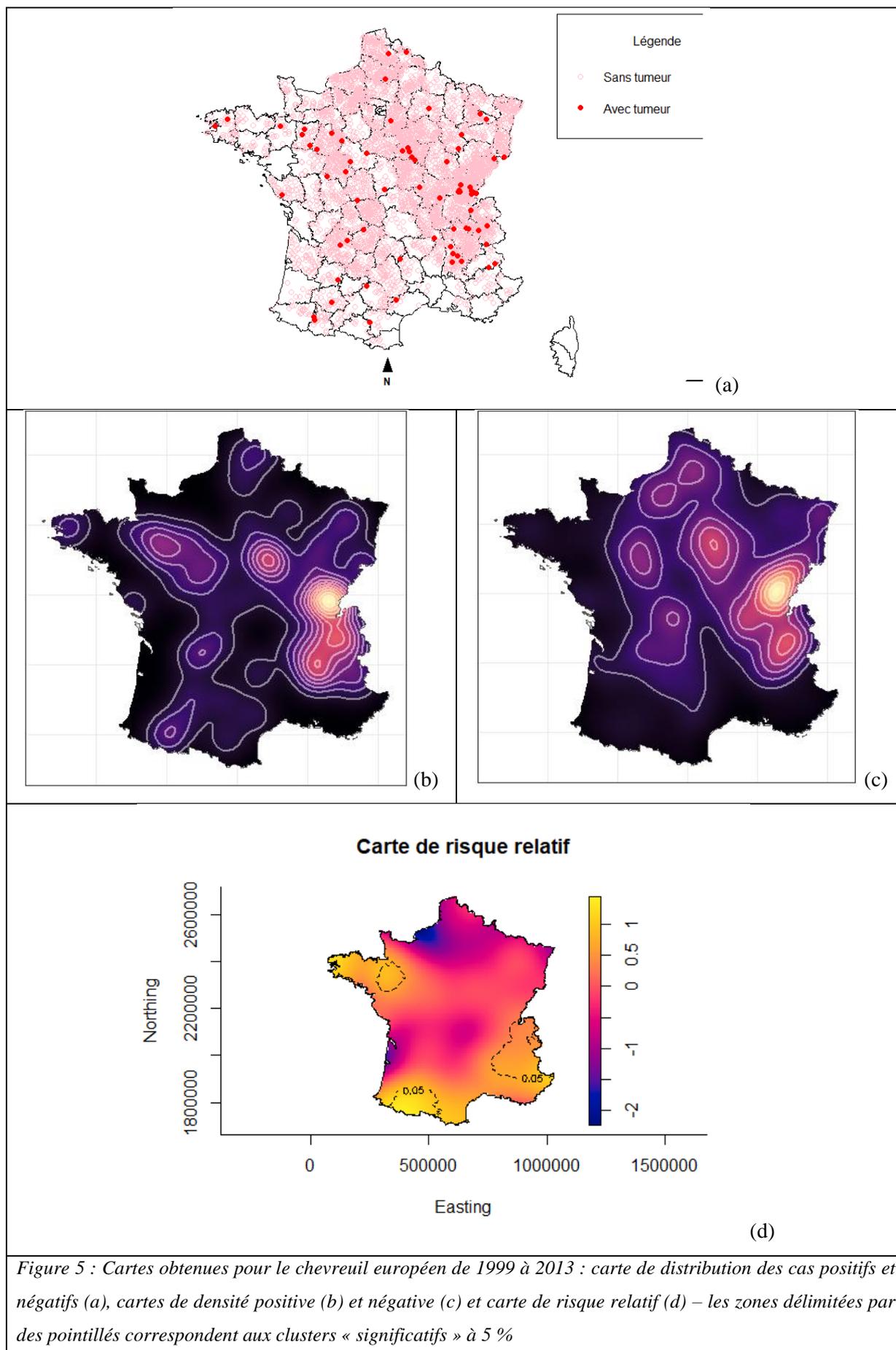


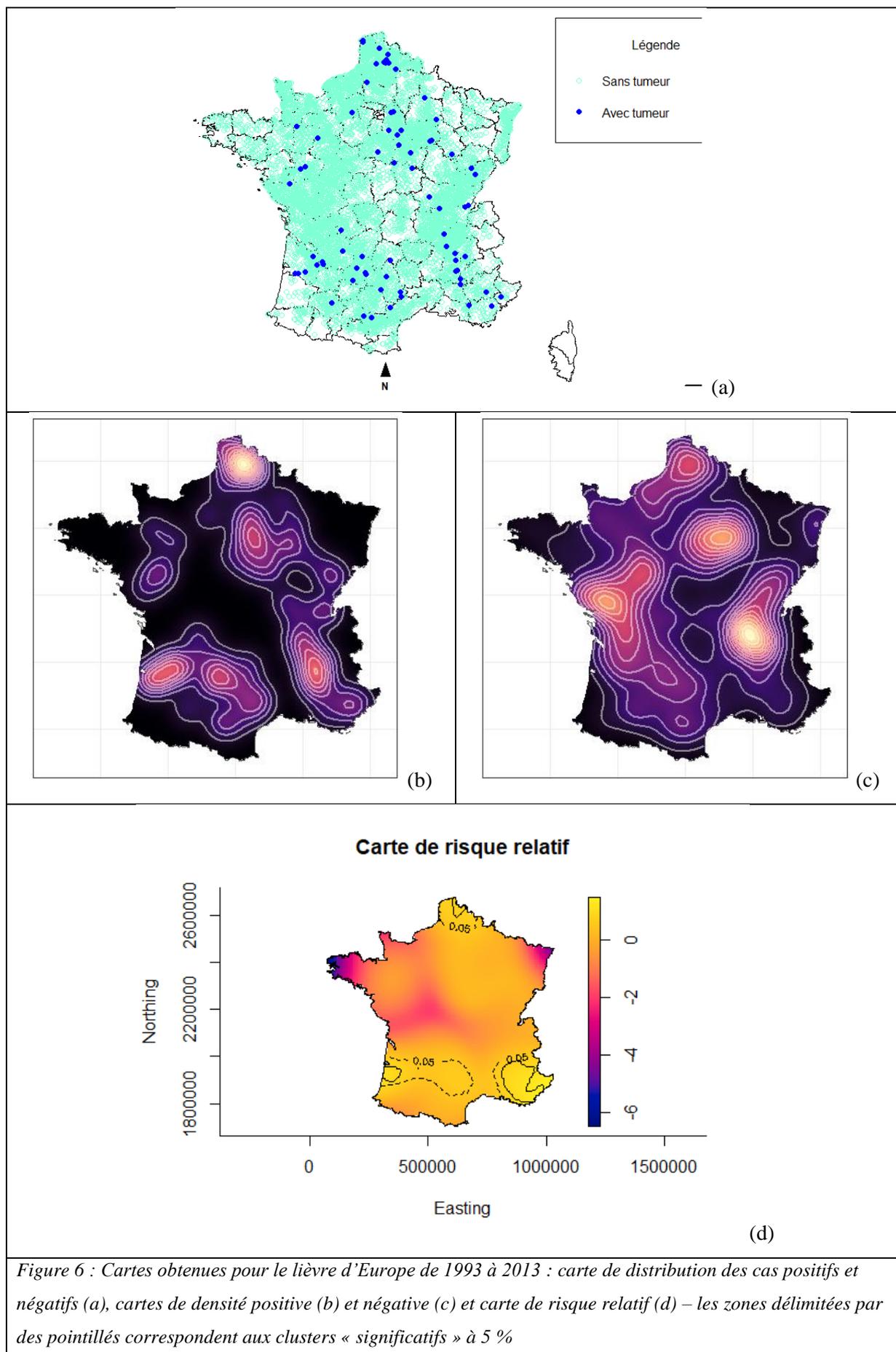
Figure 5 : Cartes obtenues pour le chevreuil européen de 1999 à 2013 : carte de distribution des cas positifs et négatifs (a), cartes de densité positive (b) et négative (c) et carte de risque relatif (d) – les zones délimitées par des pointillés correspondent aux clusters « significatifs » à 5 %

2-2-Lièvre d'Europe

Les cas négatifs présentent une meilleure répartition sur l'ensemble du territoire que pour le chevreuil européen, même si les données sont lacunaires dans plusieurs zones : les Pyrénées, ainsi que des départements dans l'extrême Sud-Ouest, le Centre et le Nord-Est du pays (Figure 6a). De la même façon que le chevreuil européen, les cas positifs se retrouvent essentiellement dans les zones où la pression d'échantillonnage est élevée même si certaines d'entre elles en sont exemptes. Des agrégats de cas sont visibles dans le Nord-Pas-de-Calais, dans le Sud-Ouest et dans le Sud-Est.

Le lissage par la méthode du noyau montre un gros cluster de cas positifs dans le Nord-Pas-de-Calais, ainsi que des clusters moins marqués à l'Est de la région parisienne ainsi que dans le Sud-Ouest et dans le Sud-Est du pays (Figure 6b). Cependant, la même méthode appliquée aux cas négatifs montre la présence de clusters localisés à ces mêmes endroits, en particulier dans le Nord-Pas-de-Calais (Figure 6c). Les autres présentent des degrés d'intensité plus faibles chez les négatifs, avec des noyaux un peu décalés par rapport à ceux observés chez les positifs. Par contre, un cluster de cas négatifs est observé au niveau de la Charente Maritime alors que la densité calculée y est faible pour les cas positifs. Pour vérifier si les clusters observés pour les cas positifs ne seraient pas strictement liés à une pression d'échantillonnage plus élevée, une carte de risque a été estimée.

De la même façon que le chevreuil européen, plusieurs zones sont identifiées par la méthode comme présentant un risque accru : les Landes, le sud du Massif Central (Cévennes), le Nord-Pas-de-Calais et le Sud-Est de la France (Figure 6d). La comparaison de la carte de risque relatif avec la carte de distribution des points montre que le cluster identifié dans les Landes ne repose sur aucun cas positif sur le territoire, et la pression d'échantillonnage y est très faible. Comme cette zone est en bordure de la France, il ne s'agit que d'un effet de bord imputable à la méthode utilisée. Les trois autres clusters identifiés, par contre, reposent sur un nombre relativement conséquent de cas positifs avec une pression d'échantillonnage assez forte. D'autres zones apparaissent, au contraire, comme 'de risque moindre' (échelle négative) : la Bretagne, l'Alsace et les Pays de la Loire. Si ces deux dernières zones présentent une pression d'échantillonnage assez élevée, ce n'est pas le cas de la Bretagne où la pression d'échantillonnage est plus faible.



IV-Discussion

L'étude a démontré que le nombre de cas, positifs comme négatifs, diminue au cours des périodes considérées pour les deux espèces tandis que la proportion de cas positifs parmi les cas totaux reste, elle, constante. La distribution spatiale de ces cas est très hétérogène mais l'établissement d'une carte de risque a permis d'identifier un certain nombre de zones où le nombre de cas rapportés semble plus important que sur le reste du territoire de manière significative : les Alpes du Nord chez le chevreuil européen, le sud du Massif Central, le Nord-Pas-de-Calais et le Sud-Est de la France chez le lièvre d'Europe.

1-Aspects méthodologiques

1-1-Hétérogénéité de la pression d'échantillonnage

Si le nombre de cas positifs et négatifs diminue au cours du temps, la normalisation des cas positifs par les cas totaux fait disparaître cette diminution. Par conséquent, cette diminution du nombre strict des cas n'est pas due à une diminution du nombre de tumeurs *sensu stricto* mais est liée à une diminution de la pression d'échantillonnage au cours du temps. Ceci s'explique sans doute davantage par une diminution de la participation générale des départements au réseau SAGIR plutôt que par une baisse de la mortalité chez ces espèces. La contribution de chaque département à cette diminution n'a pas été étudiée ici, puisqu'il ne s'agit pas de l'objet de l'étude, mais il est probable que ces variations de participation au cours du temps soient très variables d'un département à un autre.

La distribution spatiale des cas négatifs, proxy de la pression d'échantillonnage, démontre que cette pression d'échantillonnage présente une certaine hétérogénéité spatiale avec des zones où les données sont lacunaires voire absentes et, *a contrario*, d'autres où les données sont très présentes (présence de 'clusters' de cas négatifs démontrés avec l'observation des cartes de densité des cas négatifs). Cela illustre les niveaux de participation au réseau très variables en fonction du département considéré pour ces espèces, avec des départements très impliqués comme le Jura et d'autres beaucoup moins, comme les Landes. Ces différences de pression d'observation ne sont pas les mêmes entre les deux espèces et ne sont pas non plus reliées à leurs densités et répartitions respectives ; c'est notamment le cas du chevreuil européen, dont les données se concentrent dans la moitié Nord-Nord-Est du territoire alors que cette espèce est globalement bien répartie sur l'ensemble du territoire français. Ceci peut s'expliquer par des intérêts variables des observateurs et des interlocuteurs techniques du réseau pour chacune de ces espèces, mais également par la détectabilité, l'accessibilité et l'intégrité des cadavres selon les caractéristiques du milieu dans lequel ils se trouvent (présence de relief, couverture forestière, abondance en espèces nécrophages, ect). Cette couverture spatiale est également variable au cours du temps, ce qui a d'ailleurs conditionné les limites des périodes d'étude considérées : si une surveillance nationale est visible dès 1993 pour le lièvre d'Europe, il aura fallu attendre 1999 pour considérer qu'elle existe chez le chevreuil européen, bien que l'essentiel des cas

rapportés se concentrent encore dans une moitié du pays. Ces hétérogénéités, spatiale et temporelle, sont fortement corrélées l'une à l'autre et dépendent toutes deux des habitudes des départements et de leur niveau d'implication, variable au cours du temps.

1-2-Limites d'utilisation des méthodes spatiales en surveillance épidémiologique

Des données récoltées de manière opportuniste ont été utilisées pour cette étude, de ce fait il a fallu tenter de se débarrasser du processus d'observation, difficilement quantifiable, pour lier les observations réalisées au processus d'état, ce qui nous intéresse : or, ce processus d'observation, par la pression d'échantillonnage, est hétérogène sur le territoire et dans le temps. Par conséquent, un lien direct entre les résultats obtenus et le processus d'état n'est pas possible, ce dont il faut tenir compte pour l'interprétation de ces résultats.

Le lissage par la méthode du noyau permet classiquement l'identification de clusters de cas (Bailey et al, 1995). Or, du fait d'une pression d'échantillonnage hétérogène, les 'clusters' identifiés ici à l'aide de la seule méthode du noyau peuvent n'être qu'artificiels, uniquement imputables à une participation exacerbée des observateurs de la zone et/ou une meilleure détectabilité des tumeurs sans réelle augmentation de la prévalence des tumeurs dans cette zone donnée. C'est le cas, par exemple, du noyau observé dans l'Yonne pour le chevreuil européen ou de celui observé à l'Est de la région parisienne pour le lièvre d'Europe. Cette méthode ne permet ici que de mettre en évidence des regroupements de cas qui ressortent du reste du territoire et non pas d'identifier des clusters spatiaux réels de tumeurs. Une comparaison entre les cartes de densité des cas positifs et négatifs reste nécessaire et le calcul du ratio de ces densités s'avère utile dans ce cas.

L'analyse des cartes de risque se confronte à plusieurs soucis. Tout d'abord, des effets de bord sont observés lorsque la zone elle-même comprend peu de points, rendant l'influence des zones alentour non négligeable. Ce problème a déjà été décrit pour les zones sans données avec l'utilisation du test de Monte-Carlo (Davies et al, 2017). Ceci est directement lié au lissage effectué et au paramètre utilisé, de 70 km ici, qui conditionne l'aire d'influence de chaque point. Cela peut conduire à la création de clusters artificiels comme celui des Landes chez le lièvre d'Europe, mis en évidence par la méthode alors qu'aucun cas positif n'a été rapporté dans cette zone. Certains clusters soulignés par la méthode, comme celui de l'Ille-et-Vilaine ou des Pyrénées chez le chevreuil européen, reposent sur un nombre faible de cas positifs et, en observant la carte de densité des cas négatifs, la pression d'échantillonnage y est elle-même relativement faible. Ces clusters sont donc considérés comme douteux. A l'inverse, des zones avec une pression d'échantillonnage faible et aucun cas positif rapporté sont désignées par la méthode comme de risque moindre, alors que les données y sont trop lacunaires pour permettre d'arriver à une telle conclusion. Ainsi, l'hétérogénéité spatiale de la pression d'échantillonnage complique l'interprétation des cartes obtenues, par la création de ces clusters due à l'application de la méthode au type de données utilisé. L'interprétation de ces cartes ne peut se faire

qu'en se référant aux cartes de densité des cas positifs et négatifs et à celle de la distribution spatiale de ces cas.

1-3-Définition des cas, détectabilité des tumeurs et techniques analytiques

La définition des cas positifs intègre tout cas suspect de tumeur avec un degré de certitude variable selon les lésions observées, en plus des cas confirmés par examen histologique, à l'exception des tumeurs d'origine infectieuse identifiées ou fortement suspectées comme telles ; à l'inverse, les cas négatifs sont définis comme tout cas sans suspicion ni détection de tumeur d'origine non infectieuse. La première définition inclut donc des cas où les suspicions peuvent se révéler fausses (faux positifs) et, à l'inverse, la seconde peut intégrer des cas présentant des tumeurs d'origine non infectieuse non détectées (faux négatifs). Ceci est lié au fonctionnement du réseau qui conditionne la détection du cas lui-même et les examens auquel il est soumis et qui permettent leur suspicion et/ou leur identification. Les tumeurs d'origine infectieuse exclues sont celles dont l'étiologie a été clairement établie ou est très fortement suspectée, du fait du type tumoral et/ou des signes cliniques présenté(s) ; par conséquent, il est possible que des cas de tumeurs d'origine infectieuse aient été inclus parmi les cas positifs. De plus, il est difficile de distinguer les tumeurs d'origine environnementale ou de celles d'origine génétique. Ainsi, si idéalement, les cas positifs ne devaient intégrer que des tumeurs d'origine environnementale, ce n'est pas le cas dans cette étude.

La détectabilité des tumeurs est conditionnée par le fonctionnement du réseau qui implique un certain nombre de filtres conditionnant l'identification d'un cas, de la détectabilité du cas lui-même à sa déclaration au réseau SAGIR, à son éventuelle collecte et transmission à un laboratoire, à la démarche diagnostique appliquée et à sa saisie (Decors et al, 2015). Les cas concernant exclusivement des individus retrouvés morts ou fortement débilités, les analyses se restreignent à ce type d'animaux et aucun regard n'est porté sur le reste de la population. La démarche diagnostique adoptée, destinée à déterminer la cause de la mort, oriente le choix de ces examens et est décisive dans la détection, ou non, d'une éventuelle tumeur présente et de sa caractérisation. Par conséquent, l'essentiel des tumeurs suspectées et/ou identifiées est visible macroscopiquement et reste à l'état de suspicion, car elles ne sont généralement que des processus accessoires repérées à l'autopsie. Par l'intermédiaire de ces nombreux filtres, un certain nombre de cas de tumeurs n'est pas suspecté et encore moins confirmé. Ce phénomène étant difficile à quantifier en l'état, la sensibilité réelle du réseau n'est pas connue. Des filtres de saisie sont également visibles et concernent en particulier la base de données ACCESS ; la précision des données y est moins bonne que pour Epifaune et de qualité variable selon la personne qui les a saisies, le problème étant que plusieurs personnes se sont succédées au cours des périodes d'étude considérées.

Le jeu de données des cas positifs présente très peu de cas confirmés par histologie. En effet, la pratique de l'examen histologique au sein du réseau SAGIR est récente ; elle n'a réellement été mise en place qu'à partir de 2013. Anecdotique jusqu'en 2018, elle est en réelle augmentation depuis,

cependant son utilisation reste très dépendante des habitudes de laboratoire. De plus, son utilisation est conditionnée par la démarche diagnostique adoptée et par conséquent, par les résultats de l'examen nécropsique ou macroscopique effectué ; un examen histologique complet est rarement appliqué, essentiellement lorsqu'aucune suspicion forte n'est dégagée à la lumière des examens précédemment effectués. Encourager une utilisation plus importante de l'examen histologique sur l'ensemble du territoire permettrait notamment de confirmer ou d'infirmer une suspicion de tumeurs et, potentiellement, de détecter des tumeurs non visibles à l'examen nécropsique. Cela permettrait également de limiter les biais liés à une pratique variable sur l'ensemble du territoire. Cependant, l'étude faite durant le stage sur l'évolution de cette pratique au sein du réseau SAGIR au cours du temps chez le chevreuil indique que, pour le moment, l'augmentation de son utilisation n'a pas entraîné d'augmentation du nombre de cas identifiés. L'autopsie pourrait donc suffire à avoir une bonne appréciation des tumeurs mais il faudrait également quantifier le nombre de suspicions écartées par cette technique ainsi que les tumeurs identifiées sans suspicion macroscopique préalable, ce qui n'a pas été fait ici.

Les rares cas confirmés par histologie n'ont pas permis d'identifier un type tumoral particulier qui ressortirait chez l'une des deux espèces étudiées. Cependant, l'essentiel de ces tumeurs a un caractère malin, ce qui est sans doute en lien avec la détectabilité des tumeurs (stade suffisamment avancé pour être visible macroscopiquement). Même si, du fait des données disponibles lacunaires en faune sauvage, cela n'a pas été démontré, l'identification des types tumoraux pourrait avoir un intérêt si certains d'entre eux sont liés à des expositions particulières comme à des produits phytopharmaceutiques, ce qui constituerait un argument supplémentaire dans l'utilisation de l'examen histologique dans ce contexte-là.

2-Aspects biologiques et sanitaires

2-1-Distribution temporelle

Un cluster temporel de cas de tumeurs pourrait être observé suite à une pression génétique ou environnementale ponctuelle, avec un certain délai du fait de l'évolution chronique des lésions, comme cela a déjà été observé dans la littérature, notamment chez l'otarie de Californie (Browning et al, 2015 ; Deming et al, 2018). Cependant, aucun cluster n'est démontrable avec les données à disposition. Ceci peut être imputable à une détectabilité faible des cas, restreints pour l'essentiel d'entre eux à des cas sévères et visibles sur des animaux morts (Decors et al, 2015). Il est possible que la détection régulière de cas sur des espèces avec une espérance de vie limitée puisse être due à une pression chimique constante dans l'environnement et indépendante de la succession d'utilisation de produits phytopharmaceutiques. Or, sous l'hypothèse d'une imputabilité des tumeurs à l'exposition à certains produits phytopharmaceutiques, une variabilité notable de la prévalence de tumeurs en fonction des périodes d'usages aurait été attendue mais n'est pas démontrable avec les données

utilisées. Cependant, il est possible qu'une telle tendance puisse être observée au-delà des périodes étudiées.

L'âge des individus et la longévité des espèces considérées constituent des indicateurs temporels de l'exposition possible à laquelle les individus ont été soumis. La faible espérance de vie des espèces étudiées est représentative de ce qu'il se passe à l'échelle d'une dizaine d'années au maximum (Macdonald et al, 1993), alors que le processus tumoral peut être long à se mettre en place. Le problème observé en faune sauvage est cette espérance de vie courte, du fait de la multiplicité des causes de mortalité, et ceci, associé à la variabilité de la vitesse de développement de la tumeur, augmente la probabilité qu'une tumeur n'ait pas le temps d'apparaître ou de se développer suffisamment pour être détectable avant la mort de l'individu (Madsen et al, 2017 ; García-Fernández et al, 2020). Lors d'accident toxicologique ponctuel, la mort des individus concernés peut être précipitée, par exemple à cause de sa propre intoxication, de la diminution de la disponibilité des ressources alimentaires (notamment ceux dépendants de proies plus sensibles) ou de la dégradation de son habitat, et ainsi limiter l'apparition consécutive de tumeurs détectables et empêcher l'apparition d'un éventuel cluster temporel.

2-2-Zones à risque identifiées

Plusieurs clusters de cas ont été identifiés par la méthode de la cartographie du risque sans être certain qu'il ne s'agisse pas d'artéfacts issus de la méthode d'estimation, un pour le chevreuil européen et trois pour le lièvre d'Europe. Ces clusters peuvent être dus à des observateurs et interlocuteurs techniques davantage motivés par ce type de cas et donc plus prompts à les investiguer ; une enquête sur les habitudes des interlocuteurs de terrain départementaux et leurs procédures d'échantillonnage serait à mener pour mieux connaître cet effet-là. Ces clusters ne reposent que sur quelques cas (une dizaine maximum) sur une grande période d'étude (entre 15 et 20 ans) avec de fortes distances entre les cas et l'essentiel de ces cas sont des cas suspects et non confirmés. Du fait de la diversité des paysages, il est possible qu'un même cluster regroupe des cas de causes différentes et potentiellement non environnementales, génétiques ou infectieuses non suspectées. Des enquêtes plus précises seraient nécessaires pour valider la présence de clusters, les quantifier et mieux caractériser ces cas et vérifier s'il existe un lien réel entre eux ou si ce cluster de cas n'est que fortuit, même si l'utilisation du test de Monte Carlo semble indiquer que c'est peu probable (risque à 5%).

Aucun des quatre clusters identifiés ne correspond à un bassin de production agricole (IFEN, 2005) et ils ne concernent pas non plus obligatoirement les zones les plus polluées de France (Figure 7). L'Alsace, qui comporte de nombreux sites pollués, ne présente pas de cas alors que la pression d'échantillonnage y est élevée et passe même pour une zone de risque moindre chez le lièvre d'Europe. A l'inverse, le cluster du sud du Massif Central identifié pour le lièvre d'Europe ne concerne pas une zone particulièrement polluée par rapport à d'autres. Les clusters identifiés ne semblent pas, à première vue, imputables à une cause en particulier qui leur soit commune. Il est donc

préférable de les étudier au cas par cas, ce qui souligne l'importance de mieux caractériser ces derniers après les avoir confirmés.

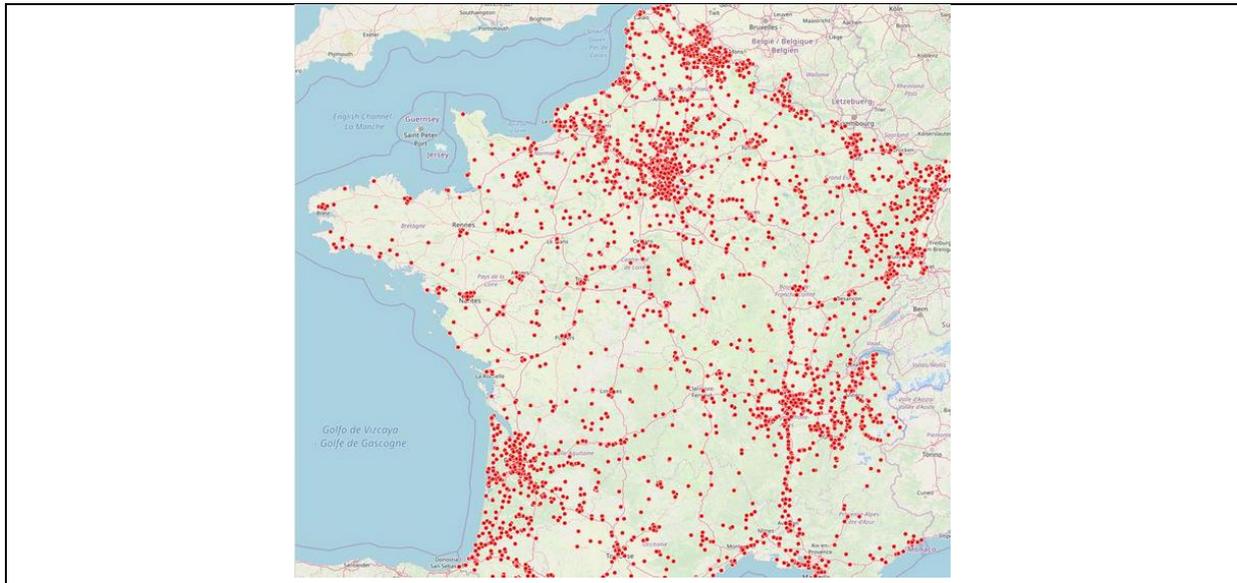


Figure 7 : Carte de pollution des sols en France métropolitaine recensant les sites pollués (points rouges) répertoriés dans la base BASOL (Chroniques cartographiques, 2020)

Le Nord-Pas-de-Calais, région de polyculture-élevage, ancien bassin minier et bastion industriel aujourd'hui sur le déclin, est connu comme étant très pollué tous milieux confondus ; il comptait 14% des sites et sols pollués français connus en 2002 (IFEN, 2004). L'industrie a fortement marqué l'environnement par la présence de nombreuses substances encore détectables dans le sol et le problème des rejets dans les eaux de surface, par exemple, est toujours d'actualité (IFEN, 2004). L'impact de l'agriculture intensive, en augmentation, n'est pas à négliger. Les causes environnementales potentielles sont donc très diverses pour ce cluster. Le Nord-Pas-de-Calais-Picardie serait, par ailleurs, la région avec l'incidence de cancer la plus élevée chez l'espèce humaine entre 2008 et 2016 avec 392 cas / 100 000 cas / an (Gaubert et al, 2019).

La vallée du Rhône, qui concerne le cluster au niveau des Alpes du Nord chez le chevreuil européen et celui du Sud-Est chez le lièvre d'Europe, a eu un épisode de pollution aux PCB dans les années 80 et de fortes concentrations ont encore été relevées dans les poissons en 2005 (Meunier, 2008 ; Unité Cancer et Environnement, 2018). La région est également très concernée par la pollution par les métaux et métalloïdes dans ses sols et ses nappes phréatiques (ORS Rhône-Alpes, 2014), ainsi que par le problème nucléaire (Donze, 1993). La région Rhône-Alpes comporte un taux d'incidence chez l'espèce humaine de cancer de la thyroïde très élevé par rapport au reste du territoire, alors que tous cancers confondus, la situation est plutôt favorable dans cette région (Gaubert et al, 2019) ; parmi les causes de ce type de tumeurs figurent les expositions aux radiations ionisantes (Cléro et al, 2021).

Toute la difficulté est ici de relier ces clusters à une ou plusieurs causes environnementales, ce qui n'est pas possible à l'heure actuelle. Des investigations ultérieures dans les zones concernées sont

nécessaires pour, dans un premier temps, confirmer l'existence de ces clusters et dans un second temps, mieux les caractériser en vue de déterminer leurs causes possibles. Elles auraient pour intérêt d'identifier des zones et/ou produits à risque pour la santé, notamment s'ils sont présents dans l'environnement.

2-3-Utilisation d'espèces sentinelles et des données issues du réseau SAGIR pour la surveillance des tumeurs en toxicologie environnementale dans un contexte One Health

L'étude a pour objectif, à terme, le développement éventuel d'une méthodologie de surveillance des signaux anormaux de tumeurs dans la faune sauvage dans un but de préservation de l'environnement et conservation des espèces mais aussi pour identifier et/ou prévenir l'apparition éventuelle de cas similaires chez l'espèce humaine. Du fait des étiologies diverses, parfois observées de manière combinée, il est difficile d'imputer l'apparition d'une tumeur à une cause environnementale, qui ne peut donc rester qu'à l'état de suspicion. De plus, il est difficile de corréler l'observation de tumeurs chez des espèces sauvages à de potentiels effets, si présents, chez l'espèce humaine. L'idée est donc d'adopter une démarche exploratoire permettant d'aboutir à des hypothèses d'agrégation, par l'identification d'éventuels clusters spatio-temporels à investiguer sur ses causes éventuelles, pour déterminer s'il y a lieu ou non de prendre des dispositions en vue de protéger la santé humaine. L'observation d'un cluster se verrait suivie d'études dédiées à la validation du signal, par la vérification de la présence de tumeurs et par leur caractérisation, à sa quantification et à l'investigation de ses causes environnementales potentielles, tout en tenant compte du délai observable entre l'identification d'une tumeur, son apparition (qui reste inconnue) et la date ou la période d'exposition.

L'étude s'est concentrée sur deux espèces en particulier, le lièvre d'Europe et le chevreuil européen, en se basant sur le nombre de cas suspects ou confirmés de tumeurs non infectieuses répertoriés sur les bases de données du réseau SAGIR, afin qu'il soit suffisant pour en permettre l'étude. Les autres espèces répertoriées ne présentent pas plus d'une dizaine de cas de tumeurs suspectées ou confirmées depuis la création du réseau, soit depuis 1986. Ce choix s'est donc basé sur un nombre strict de cas et non pas sur des prévalences, qui n'ont pas été calculées ; la pression d'échantillonnage étant très variable d'une espèce à une autre, cela ne signifie en aucun cas que ces deux espèces soient plus sensibles que les autres à ce type de pathologie, ce qui ne ressort d'ailleurs pas dans la littérature (Flux, 1965 ; Aguirre et al, 1999). Ceci est à relier à la forte pression de surveillance dont font l'objet ces deux espèces, et donc à la bonne disponibilité des données pour ces espèces au sein de ce réseau même si elles présentent une forte hétérogénéité spatiale et temporelle (en particulier pour le chevreuil européen). L'utilisation de données collectées dans un cadre différent de la surveillance événementielle, comme lors de l'examen clinique initial des venaisons de chasse, entraînerait potentiellement la sélection d'autres espèces. D'autres critères interviennent également dans la sélection d'une espèce sentinelle, comme le niveau d'exposition ou les voies d'exposition potentielles, de telle sorte qu'un risque puisse être présent chez une espèce mais ne pas concerner

l'espèce humaine (la consommation des sédiments par les poissons, par exemple), ce qui permet de juger la pertinence réelle de la surveillance (O'Brien et al, 1993 ; Van der Schalie et al, 1999). Préciser la question biologique à poser est nécessaire pour sélectionner la ou les espèce(s) sentinelle(s) la ou les plus pertinente(s).

Les clusters identifiés dans l'étude sont étendus à une échelle départementale voire interdépartementale. Une surveillance restreinte à la sphère départementale serait donc limitée dans la visualisation de ces clusters avec le risque de ne pas le repérer ou de sous-estimer son étendue. Il serait donc nécessaire de centraliser les informations à une échelle interdépartementale ; le réseau SAGIR a cet intérêt de disposer d'une base de données unique pour toute la France (Decors et al, 2015). Cela signifie également qu'il serait nécessaire d'être capable de coordonner une procédure conjointe entre les départements en cas d'investigations éventuelles à mener après identification de tels clusters. Toutefois, une telle étendue peut impliquer de fortes variabilités interspécifiques et en termes d'activités économiques développées sur le territoire considéré ; cela multiplie d'autant plus les causes potentielles pour un tel cluster, ce qui rend son investigation plus complexe.

Les données issues de réseaux de surveillance ont déjà été utilisées à quelques reprises pour l'étude de maladies particulières mais, à ce jour, jamais pour les tumeurs à notre connaissance (Pewsner et al, 2017). Cette étude a démontré la présence de nombreux biais imputables au fonctionnement du réseau de surveillance (hétérogénéité de la pression d'échantillonnage, effet filtre) et, par conséquent, les difficultés d'interprétation qu'ils génèrent. La sensibilité de ce réseau pour la détection des tumeurs n'est pas évaluable en l'état mais est probablement assez faible du fait des nombreux filtres qui s'exercent de la détection d'un cas aux examens effectués : seulement 75 tumeurs d'origine non infectieuse ont été suspectées ou confirmées sur l'ensemble du territoire chez le chevreuil européen de 1999 à 2013, et 76 chez le lièvre d'Europe de 1993 à 2013, sachant que l'essentiel de ces cas n'est que suspecté. Par conséquent, les données se sont révélées insuffisantes pour démontrer la présence ou non de clusters temporels et il n'a pas été possible d'effectuer d'analyses spatio-temporelles avec ces données. De plus, ces dernières ne sont pas représentatives de la population sauvage dans son ensemble puisqu'elles sont récupérées sur des individus retrouvés morts ou sévèrement débilisés (Decors et al, 2015). Si ce travail a permis d'ouvrir des pistes de réflexion à creuser concernant les clusters identifiés, la question de la source de données la plus pertinente à utiliser se pose donc toujours. Pour une meilleure représentativité de la population sauvage dans son ensemble, il serait, par exemple, envisageable d'utiliser les venaisons de chasse pour récupérer des données sur les tumeurs au travers de l'examen initial réalisé sur les carcasses ; toutefois, se poserait de nouveau la question des espèces utilisables comme sentinelles, en considérant le taux de prélèvement de ces espèces à la chasse et leur sensibilité, en plus des critères biologiques. Le choix de la source de données dépend des questions biologiques posées et de la nature des réponses attendues, qui vont conditionner la pertinence de chacune des sources disponibles.

V-Conclusion

Les tumeurs d'origine environnementale peuvent servir d'indicateur de la qualité de l'environnement. De ce fait, l'observation de tumeurs affectant les animaux, y compris la faune sauvage, peuvent alerter sur la survenue de phénomènes similaires chez l'espèce humaine. Le concept de sentinelle est déjà appliqué en faune sauvage pour de nombreuses pathologies, y compris d'origine toxicologique ; l'utilisation des tumeurs dans ce cadre-là est plus rare mais il en existe des exemples comme sentinelles de la pollution océanique. Cette approche a été testée dans cette étude avec des données rétrospectives enregistrées par le réseau SAGIR pour mettre en évidence d'éventuels clusters spatio-temporels de tumeurs d'origine non-infectieuse en France métropolitaine pour des espèces sélectionnées selon le nombre de cas de tumeurs enregistrés, suffisant pour en permettre l'étude, soit le chevreuil européen et le lièvre d'Europe. Aucun cluster temporel n'a pu être identifié avec les méthodes et les données utilisées, seule une diminution du nombre de cas rapportés au cours du temps a pu être relevée. L'établissement d'une carte de risque a permis d'identifier plusieurs clusters spatiaux mais les données étaient insuffisantes pour permettre des analyses spatio-temporelles.

La principale difficulté de cette étude repose sur l'hétérogénéité de la distribution spatiale et temporelle, imputable au fonctionnement du réseau SAGIR. Par conséquent, processus d'observation et processus d'état ne sont pas facilement séparables, ce qui impacte les possibilités d'interprétation des résultats tirés des méthodes utilisées. D'autres biais rendent les clusters spatiaux identifiés incertains, comme le fait qu'ils reposent essentiellement sur des cas suspects mais non identifiés ou la motivation variable à l'étude des tumeurs selon l'observateur du réseau qui peut créer des clusters artificiels. De plus, les différentes étapes du traitement d'un cas au sein du réseau ont un effet filtre très important qui diminuent sa sensibilité ; de nombreux cas ont ainsi pu échapper au réseau, sans que leur nombre soit quantifiable. Aucun cluster temporel n'est démontrable mais il n'est pas impossible qu'il y en ait, comme il est possible que d'autres clusters spatiaux puissent exister sans qu'ils n'aient été observés.

Ce travail a permis d'ouvrir des pistes de réflexion à creuser concernant les clusters identifiés ; des investigations ultérieures seraient à mener pour vérifier la validité de ces clusters et émettre des hypothèses plus précises sur leur(s) origine(s) éventuelle(s), qui peuvent être multiples (et pas uniquement environnementales). L'utilisation d'un réseau de surveillance événementielle comme source de données pour cette démarche pose question pour les nombreux biais que son fonctionnement implique, qui compliquent l'interprétation des résultats. En outre, la faible sensibilité du réseau génère de fortes incertitudes sur les structures identifiées. Il serait envisageable, par exemple, d'utiliser les venaisons de chasse et l'examen initial réalisé sur les carcasses comme solution alternative pour la surveillance de ces cas de tumeurs mais la conduite à tenir en cas de découverte de lésions suspectes serait à détailler ; la sélection des espèces utilisables serait à refaire parmi celles avec un taux de prélèvement assez important pour avoir un jeu de données suffisant à étudier.

Bibliographie

Aguirre AA, Bröjer C et Mörner T (1999). Descriptive epidemiology of roe deer mortality in Sweden. *Journal of Wildlife Disease*, 35(4), 753–762.

Akdesir E, Origgi FC, Wimmershoff J et al (2018). Causes of mortality and morbidity in free-ranging mustelids in Switzerland: necropsy data from over 50 years of general health surveillance. *BMC Veterinary Research*, 14(1):195.

Aktipis A, Boddy AM, Jansen G et al (2015). Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*, 370 :20140219.

Baba AI et Cătoi C (2007). Comparative Oncology. *Bucharest (RO): The Publishing House of the Romanian Academy*. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9557/>

Bäcklin BM, Eriksson L et Olovsson M (2003). Histology of uterine leiomyoma and occurrence in relation to reproductive activity in the Baltic gray seal (*Halichoerus grypus*). *Veterinary Pathology*, 40(2), 175–180.

Baddeley A, Rubak E et Turner R (2015). Spatial Point Patterns: Methodology and Applications with R. London: Chapman and Hall/CRC Press, 2015.

Bailey TC et Gatrell AC (1995). Interactive spatial data analysis. Longman Group Limited.

Barlow AM et Couper D (2006). Cutaneous teratoma in a wild roe deer (*Capreolus capreolus*) in the UK. *Veterinary Record*, 159(7), 211-212.

Barrie MT, Backues KA, Grunow J et al (1999). Acute lymphocytic leukemia in a six-month-old western lowland Gorilla (*Gorilla gorilla gorilla*). *Journal of Zoological Wildlife Medicine*, 30, 268–72.

Boddy AM, Abegglen LM, Pessier AP et al (2020). Lifetime cancer prevalence and life history traits in mammals. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2020(1), 187–195.

Boddy AM, Kokko H, Breden F et al (2015). Cancer susceptibility and reproductive trade-offs: a model of the evolution of cancer defences. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 370(1673), 20140220.

Browning HM, Gulland FMD, Hammond JA et al (2015). Common cancer in a wild animal: the California sea lion (*Zalophus californianus*) as an emerging model for carcinogenesis. *Philosophical Transaction of the Royal Society B : Biological Sciences*, 370(1673):20140228.

Chroniques cartographiques (2020). Pollution des sols : la carte de France interactive. *Plateforme ouverte des données publiques françaises*. Disponible sur :

consultation le 05/06/2021.

Cléro E, Ostroumova E, Demoury C et al (2021). Lessons learned from Chernobyl and Fukushima on thyroid cancer screening and recommendations in case of a future nuclear accident. *Environment International*, 146, 106230.

Colombino E, Capella S, Casalnuovo F et al (2019). Malignant peritoneal mesothelioma in a boar who lived in Calabria (Italy): Wild animal as sentinel system of human health. *Science of the Total Environment*, 683, 267-274.

Cowan DF (1966). Pathology of the pilot whale. *Globicephala melaena*. A comparative survey. *Archives of Pathology*, 82(2), 178–189.

D'Souza AW et Wagner GP (2014). Malignant cancer and invasive placentation: a case for positive pleiotropy between endometrial and malignancy phenotypes. *Evolution, Medicine and Public Health*, 2014(1), 136-145.

Daoust PY, Wobeser G, Rainnie DJ et al (1991). Multicentric intramuscular lipomatosis/fibromatosis in free-flying white-fronted and Canada geese. *Journal of Wildlife Disease*, 27(1), 135–139.

Davies TM, Marshall JC et Martin LH (2017). Tutorial on kernel estimation of continuous spatial and spatiotemporal relative risk with accompanying instruction in R. Technical report. arXiv preprint arXiv:1707.06888.

De Guise S, Lagacé A et Béland P (1994). Tumors in St. Lawrence beluga whales (*Delphinapterus leucas*). *Veterinary Pathology*, 31(4), 444–449.

De Jong CB, van Wieren SE, Gill RM et al (2004). Relationship between diet and liver carcinomas in roe deer in Kielder Forest and Galloway Forest. *Veterinary Record*, 155(7), 197-200.

Decors A, Hars J, Faure E et al (2015). Le réseau Sagir : un outil de vigilance vis-à-vis des agents pathogènes exotiques. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation no 66/Sécial vigilance vis-à-vis des maladies exotiques*, 35-39.

Dela Cruz FN, Giannitti F, Li L et al (2013). Novel polyomavirus associated with brain tumors in free-ranging raccoons, western United States. *Emerging Infectious Disease*, 19(1), 77–84.

Delaney MA, Ward JM, Walsh TF et al (2016). Initial case reports of cancer in naked mole-rats (*Heterocephalus glaber*). *Veterinary Pathology*, 53(3), 691–696.

Deming AC, Colegrove KM, Duignan PJ et al (2018). Prevalence of Urogenital Carcinoma in Stranded California Sea Lions (*Zalophus californianus*) from 2005–15. *Journal of Wildlife Disease*, 54 (3): 581–586.

- Donze J (1993). Rhône-Alpes, région nucléaire. *Revue de géographie de Lyon*, 68(1), 17-31.
- Dorn CR (1967). The epidemiology of cancer in animals. *California Medicine*, 107(6), 481-489.
- Erdélyi K, Dencsó L, Lehoczki R et al (2009). Endemic papillomavirus infection of roe deer (*Capreolus capreolus*). *Veterinary Microbiology*, 138(1-2), 20–26.
- Ehrhart EJ, Kamstock DA et Powers BE (2013). 3 - The Pathology of Neoplasia. Editor(s): Stephen J. Withrow, David M. Vail, Rodney L. Page, Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition), W.B. Saunders, 51-67.
- Fay LD (1970). Skin tumors of the cervidae. Dans : *Infectious Diseases of Wild Mammals*, Davis JW, Karstad LH et Trainer DO. Eds. Iowa University Press, Ames, pp.385-392.
- Finkelstein JB (2005). Sharks do get cancer: few surprises in cartilage research. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(21), 1562–1563.
- Flanders JA, Thompson ME, Palazzolo MJ et al (2017). Oronasal squamous cell carcinomas in François' Langurs (*Trachypithecus francoisi*). *Journal of Zoological Wildlife Medicine*, 48, 394–403.
- Flux JEC (1965). Incidence of ovarian tumors in hares in New Zealand. *Journal of Wildlife Management*, 29(3), 622–624.
- Forbes N, Cooper JE et Higgins RJ (2000). Neoplasms of birds of prey. *Raptor Biomedicine III*.
- García-Fernández AJ, Espín S, Gómez-Ramírez P et al (2020). Wildlife Sentinels for Human and Environmental Health Hazards in Ecotoxicological Risk Assessment. Dans : Roy K. (eds) *Ecotoxicological QSARs. Methods in Pharmacology and Toxicology*. Humana, New York, NY, 77-94.
- Gates RJ, Woolf A, Caithamer DF et al (1992). Prevalence of spindle cell sarcomas among wild Canada geese from Southern Illinois. *Journal of Wildlife Disease*, 28(4), 666–668.
- Gaubert C et Sermondadaz S (2019). Interactif. L'incidence des cancers en France par régions. *Sciences et Avenir*. Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/notre-carte-interactive-de-l-incidence-des-cancers-en-france_131124. Dernière consultation le 12/05/2021.
- Gaynor AM, Fish S, Duerr RS et al (2015). Identification of a novel papillomavirus in a Northern Fulmar (*Fulmarus glacialis*) with viral production in cartilage. *Veterinary Pathology*, 52(3), 553–561.
- Gulland FMD, Trupkiewicz JG, Spraker TR et al (1996). Metastatic carcinoma of probable transitional cell origin in 66 free-living California sea lions (*Zalophus californianus*), 1979 to 1994. *Journal of Wildlife Disease*, 32(2), 250–258.
- Hawkins CE, Baars C, Hesterman H et al (2006). Emerging disease and population decline of an island endemic, the Tasmanian devil *Sarcophilus harrisii*. *Biological Conservation*, 131(2), 307–324.

- Himmel L et Cianciolo R (2017). Nodular typhlocolitis, heterakiasis, and mesenchymal neoplasia in a ring-necked pheasant (*Phasianus colchicus*) with immunohistochemical characterization of visceral metastases. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 29(4), 561–565.
- IFEN (2005). Les changements d'occupation des sols de 1990 à 2000 : plus d'artificiel, moins de prairies et de bocages. *Les données de l'environnement*, n°101, 1-4.
- IFEN (2004). L'environnement en Nord-Pas-de-Calais. *Cahiers régionaux de l'environnement*, 245p.
- Jaber JR, Pérez J, Carballo M et al (2005). Hepatosplenic large cell immunoblastic lymphoma in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) with high levels of polychlorinated biphenyl congeners. *Journal of Comparative Pathology*, 132(2-3), 242–247.
- Kelsall JE et Diggle PJ (1995). Non-parametric estimation of spatial variation in relative risk. *Statistics in medicine*, 14, 2335-2342.
- Kinney ME et Pye GW (2016). Koala retroviruses: a review. *Journal of Zoological Wildlife Medicine*, 47(2), 387–396.
- Kitsoulis CV, Baxevanis AD et Abatzopoulos TJ (2020). The occurrence of cancer in vertebrates : a mini review. *Journal of biological research (Thessalonike, Greece)*, 27, 9.
- Macdonald DW et Barrett P (1993). Mammals of Europe. *Oxford: Princeton University Press*, 211–214.
- Madsen T, Arnal A, Vittecoq M et al (2017). Cancer Prevalence and Etiology in Wild and Captive Animals. *Ecology and Evolution of Cancer*, 11-46.
- Marais HJ, Nel P, Bertschinger HJ et al (2007). Prevalence and body distribution of sarcoids in South African Cape mountain zebra (*Equus zebra zebra*). *Journal of South African Veterinary Association*, 78(3), 145–148.
- Martineau D, Lemberger K, Dallaire A et al (2002). Cancer in wildlife, a case study: beluga from the St. Lawrence estuary, Québec, Canada. *Environmental Health Perspectives*, 110(3), 285–292.
- McAloose D et Newton AL (2009). Wildlife cancer: a conservation perspective. *Nature Reviews Cancer*, 9(7), 517–526.
- McCullagh P et Nelder JA (1989). Generalized linear models. Second Edition. Chapman & Hall: London.
- Meunier P (2008). Rapport d'information n°998 sur le Rhône et les PCB : une pollution au long cours. *Assemblée Nationale*, 135p.

- Møller AP, Erritzøe J, Soler JJ (2017). Life history, immunity, Peto's paradox and tumours in birds. *Journal of Evolutionary Biology*, 30(5), 960–967.
- Newman SJ et Smith SA (2006). Marine mammal neoplasia: a review. *Veterinary Pathology*, 43(6), 865-80.
- O'Brien DJ, Kaneene JB et Poppenga RH (1993). The use of mammals as sentinels for human exposure to toxic contaminants in the environment. *Environmental Health Perspectives*, 99, 351-368.
- ORS Rhône-Alpes (2014). Sites et sols pollués. *Tableau de bord Santé-Environnement Rhône-Alpes*, 6p.
- Ostrander EA, Davis BW et Ostrander GK (2016). Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*, 32(1), 1-15.
- Pebesma E (2018). Simple Features for R: Standardized Support for Spatial Vector Data. *The R Journal*, 10 (1), 439-446.
- Pesavento PA, Agnew D, Keel MK et al (2018). Cancer in wildlife: patterns of emergence. *Nature Reviews Cancer*, 18, 646–661.
- Pewsner M, Origgi FC, Frey J et al (2017). Assessing Fifty Years of General Health Surveillance of Roe Deer in Switzerland: A Retrospective Analysis of Necropsy Reports. *PLoS One*, 12(1), e0170338.
- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rector A et Van Ranst M (2013). Animal papillomaviruses. *Virology*, 445, 213–223.
- Sasidharan SP, Ludwig A, Harper C et al (2011). Comparative genetics of sarcoid tumour-affected and non-affected mountain zebra (*Equus zebra*) populations. *South African Journal of Wildlife Research*, 41(1), 36–49.
- Schmidt H, Malik A, Bicker A et al (2017). Hypoxia tolerance, longevity and cancer-resistance in the mole rat Spalax - a liver transcriptomics approach. *Scientific Reports*, 7(1), 14348.
- Schwarz G (1978). Estimating the dimension of a model. *The Annals of Statistics*, 6, 461-464.
- Siegfried L (1983). Neoplasms Identified in Free-Flying Birds. *Avian Diseases*, 27(1), 86-99.
- Spading MG et Woodard JC (1992). Chondrosarcoma in a White Great Wild Heron From Southern Florida. *Journal of Wildlife Disease*, 28(1), 151-153.
- Sulak M, Fong L, Mika K et al (2016). TP53 copy number expansion is associated with the evolution of increased body size and an enhanced DNA damage response in elephants. *eLife*, 5:e11994.

- Sundberg JP et Nielsen SW (1981). Deer fibroma: a review. *The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne*, 22(12), 385–388.
- Terrell SP, Forrester DJ, Mederer H et al (2002). An epizootic of fibromatosis in gray squirrels (*Sciurus carolinensis*) in Florida. *Journal of Wildlife Disease*, 38(2), 305–312.
- Tian X, Azpurua J, Hine C et al (2013). High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature*, 499(7458), 346–349.
- Tukey JW (1977). *Exploratory Data Analysis, EDA*. Addison-Wesley, Reading, MA.
- Ujvari B, Klaassen M, Raven N et al (2018). Genetic diversity, inbreeding and cancer. *Proceedings of the Royal Society B*, 285(1875):20172589.
- Unité Cancer et Environnement (2018). Les polychlorobiphényles en région Rhône-Alpes. *Cancer Environnement*. Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/371-Les-PCB-en-region-Rhone-Alpes.ce.aspx>. Dernière consultation le 14/05/2021.
- Uys CJ et Best PB (1966). Pathology of lesions observed in whales flensed at Saldanha Bay, South Africa. *Journal of Comparative Pathology*, 76(4), 407–412.
- Van der Schalie WH, Gardner HS Jr, Bantle JA et al (1999). Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 107(4), 309-315.
- Venables WN et Ripley BD (2002). *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition. Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0.
- Vickers TW, Clifford DL, Garcelon DK et al (2015). Pathology and epidemiology of ceruminous gland tumors among endangered Santa Catalina Island foxes (*Urocyon littoralis catalinae*) in the Channel Islands, USA. *PLoS One*, 10(11):e0143211.
- Wickham H (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York.
- Wickham et al (2019). Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*, 4(43), 1686.
- Williams TD et Pulley LT (1981). Leiomyomas in two sea otters, *Enhydra lutris*. *Journal of Wildlife Disease*, 17(3), 401–404.
- Woolford L, Bennett MD, Sims C et al (2009). Prevalence, Emergence, and Factors Associated with a Viral Papillomatosis and Carcinomatosis Syndrome in Wild, Reintroduced, and Captive Western Barred Bandicoots (*Perameles bougainville*). *EcoHealth*, 6, 414–425.
- Woolford L, O’Hara AJ, Bennett MD et al (2008). Cutaneous papillomatosis and carcinomatosis in the Western barred bandicoot (*Perameles bougainville*). *Veterinary Pathology*, 45(1), 95–103.

Annexe 1. Exemples de cas de tumeurs répertoriés chez plusieurs espèces de mammifères et d'oiseaux sauvages non captifs

NP = non précisé.

Espèce	Type de tumeur	Etiologie(s) éventuelle(s)	Facteur(s) de risque	Prévalence (%)	Localisation	Année / Période	Référence bibliographique
Mammifères							
Bandicoot de Bougainville (<i>Perameles bougainville</i>)	Carcinomatose et papillomatose cutané	Virus (BPCV-1)	NP	5 à 10	Ouest de l'Australie	2000-2007	Woolford et al. (2009)
Béluga (<i>Delphinapterus leucas</i>)	Divers, principalement adénocarcinomes	Environnemental (Hydrocarbures aromatiques polycycliques)	Age	18 (27 chez l'adulte)	Québec, Canada	1983-1999	Martineau et al. (2002)
Chevreuil européen (<i>Capreolus capreolus</i>)	Fibropapillome	Virus (CcPV-1)	Age	33	Hongrie	2006	Erdélyi et al. (2009)
		NP	NP	0,1	Suède	1986-1995	Aguirre et al. (1999)
	Carcinome	NP	Régime alimentaire	NP	Grande-Bretagne	NP	De Jong et al. (2004)
	Tératome cutané	NP	NP	NP	Royaume-Uni	NP	Barlow et al. (2006)
	Divers, dont 1/3 non classés	NP	NP	2	Suède	1986-1995	Aguirre et al. (1999)
Diable de Tasmanie (<i>Sarcophilus harrisi</i>)	Tumeur faciale	Contagieux (suspicion origine génétique)	NP	Elevé, jusqu'à 100% de mortalité	Tasmanie	NP	Hawkins et al. (2006)
Ecureuil gris (<i>Sciurus carolinensis</i>)	Fibromatose	Virus (poxvirus)	Age (adulte +) Sexe (mâle +)	Epizootie	Floride, Etats-Unis	1998-1999	Terrel et al. (2002)
Grand dauphin (<i>Tursiops</i>)	Lymphome hépatosplénique	Suspicion dioxines	NP	NP	Espagne	NP	Jaber et al. (2005)

<i>truncatus</i>)							
Lièvre d'Europe (<i>Lepus europaeus occidentalis</i>)	Tumeurs ovariennes	Sensibilité génétique populationnelle	NP	5,60	Nouvelle-Zélande	NP	Flux (1965)
Loutre de mer (<i>Enhydra lutris</i>)	Leiomyome utérin	NP	NP	1,8	Californie, Etats-Unis	1968-1979	Williams et al. (1981)
Otarie de Californie (<i>Zalophus californianus</i>)	Divers	NP	NP	14	Californie, Etats-Unis	2005-2015	Deming et al. (2018)
	Carcinome urogénital	Virus (OthV-1)	NP	18	Californie, Etats-Unis	1979-1994	Gulland et al. (1996)
		Divers suspectés	NP	26	Californie, Etats-Unis	1998-2012	Browning et al. (2015)
		NP	Age (adulte +)	12	Californie, Etats-Unis	2005-2015	Deming et al. (2018)
Phoque gris (<i>Halichoerus grypus</i>)	Leiomyome utérin	Environnemental (organochlorines) ?	Age (adultes)	64	Suède	1975-1997	Bäcklin et al. (2003)
Raton-laveur (<i>Procyon lotor</i>)	Tumeurs cérébrales	Virus (RacPyV)	NP	19	Etats-Unis	2010-2012	Dela Cruz et al. (2013)
Renard gris insulaire de Santa Catalina (<i>Urocyon littoralis catalinae</i>)	Tumeurs des glandes cérumineuses	Parasitisme à <i>Otodectes Cynotis</i> (hyperplasie glandulaire sévère, dysplasie glandulaire)	Age (adultes âgés)	52	Channel Islands de Californie, Etats-Unis	2007-2008	Vickers et al. (2015)
Zèbre de Burchell (<i>Equus quagga burchellii</i>)	Sarcoïde équin	NP	NP	1,9	Parc National Krueger, Afrique du Sud	2002	Marais et al. (2007)
Zèbre de montagne du Cap (<i>Equus zebra zebra</i>)	Sarcoïde équin	NP	NP	53	Parc National des Bonteboks, Afrique du Sud	2002	Marais et al. (2007)
	Sarcoïde équin	NP	NP	25	Réserve	2002	Marais et al.

					Naturelle Gariep		(2007)
Oiseaux							
Bernache du Canada (<i>Branta canadensis</i>)	Sarcomes de cellules fusiformes	NP	NP	0,2 (calculé sur les 3 populations confondues)	Illinois, Etats-Unis Wisconsin, Etats-Unis Ontario, Canada	1982-1988 1982-1988 1984-1990	Gates et al. (1992)
	Lipomatose	NP	NP	NP	Saskatchewan, Canada	1984	Daoust et al. (1991)
	Fibromatose	NP	NP	NP	Ile du Prince Edouard, Canada	1987	Daoust et al. (1991)
Fulmar boréal (<i>Fulmarus glacialis</i>)	Papillome	Virus (FgPV1)	NP	NP	Californie, Etats-Unis	NP	Gaynor et al. (2015)
Grand héron blanc (<i>Ardea herodias occidentalis</i>)	Chondrosarcome	NP	NP	NP	Floride, Etats-Unis	Cas en 1990 sur une période non précisée de 4 ans	Spading et al ; (1992)
Oie rieuse (<i>Anser albifrons</i>)	Fibromatose / lipomatose intramusculaire multicentrique	Suspicion cause génétique (populationnelle)	NP	23	Saskatchewan, Canada	1969-1989	Daoust et al. (1991)