

$$VC = \frac{ma \times \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$



Surveillance et évaluation du risque de transmission des maladies vectorielles émergentes : apport de la capacité vectorielle *Exemple de la fièvre catarrhale du mouton*



Thèse de doctorat de l'Université de Montpellier II
Discipline: Épidémiologie

Par Fabienne Biteau-Coroller



Plan de la présentation

- Contexte général
- Questions de recherche

Amélioration de la surveillance en zone à risque (Var)

➔ Méthodologie :

- Modèle « capacité vectorielle »
- Sources de Données :
 - Études de terrain
 - Étude de laboratoire
 - Revue bibliographique

➔ Résultats

➔ Discussion

Conclusion et perspectives

Contexte général

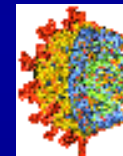


- Émergence de maladies vectorielles en France
 - Fièvre catarrhale du Mouton (FCM) en 2000 (Corse)
- Impact sanitaire important :
 - Forte morbidité, mortalité parfois élevée
- Maladie réglementée au niveau international (Union Européenne, OIE)
 - Restrictions commerciales
 - Obligations de surveillance
 - Évolution de la situation en zone infectée
 - Détection précoce en zone à risque

La FCM ou bluetongue



- ➔ Arbovirose touchant les ruminants transmise par des moucherons du genre *Culicoides*
- ➔ 3 acteurs indispensables:
 - Afrique / ouest méditerranéen
 - ➔ Le sérotype viral
 - ➔ *Culicoides imicola*
 - ➔ Moutons



1-2 mm

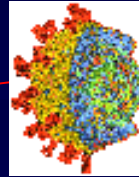


A
N
T
I
C
O
R
P
S



Animaux immunisés

Virus BTV



Durée d'incubation extrinsèque du virus

Insecte infecté



Insecte infectant

Culicoides imicola

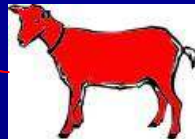
Température

- Abondance relative des vecteurs
- Fréquence des repas
- Espérance de vie infectante

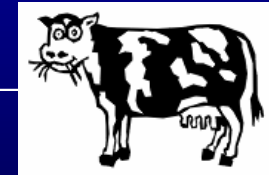
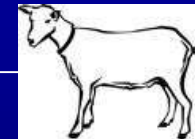
Préférence trophique

Arrêt du cycle

ANIMAUX VIRÉMIQUES

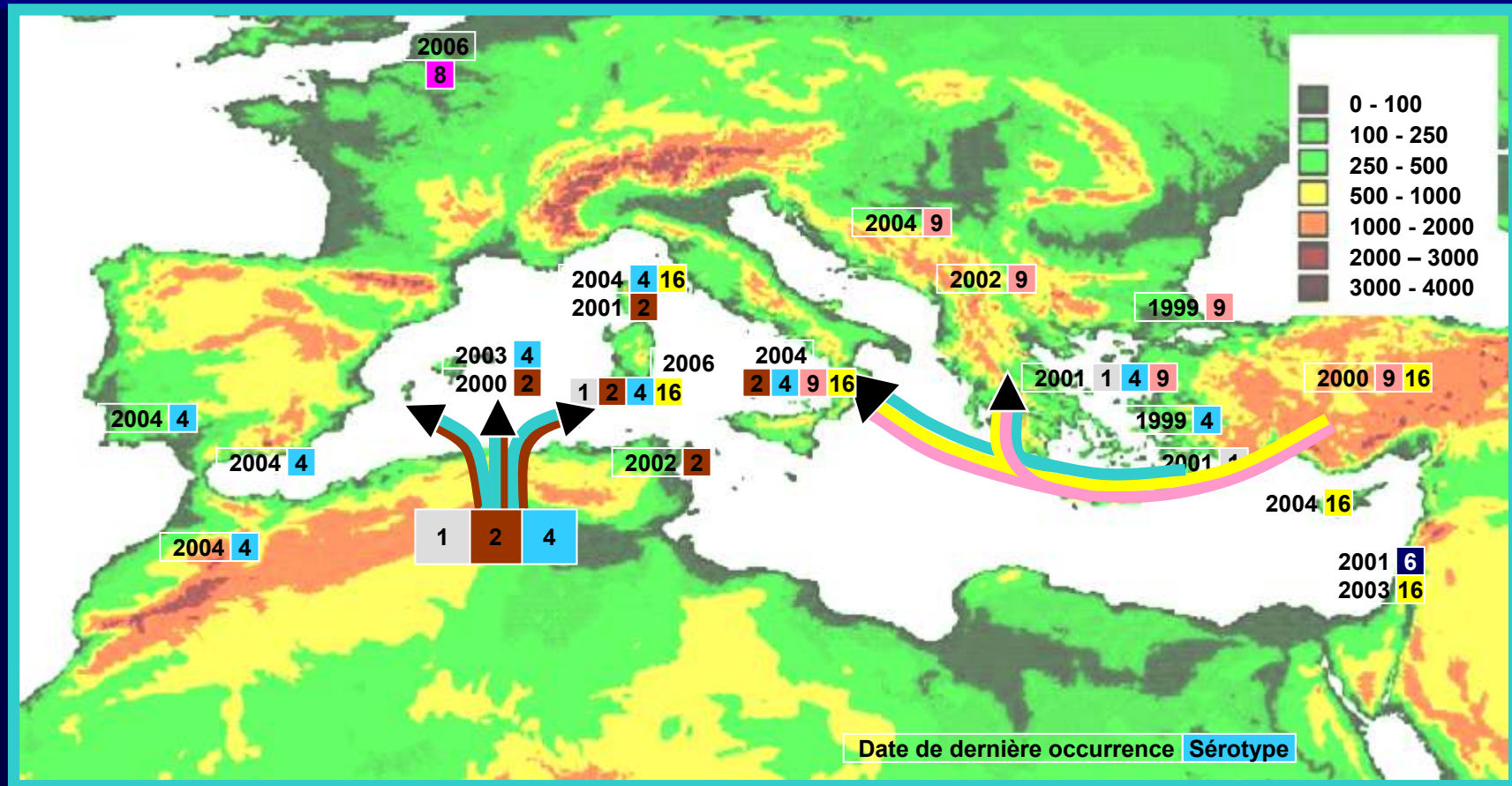


Durée d'incubation intrinsèque du virus



P
H
A
S
E
-
V
I
R
E
M
I
Q
U
E

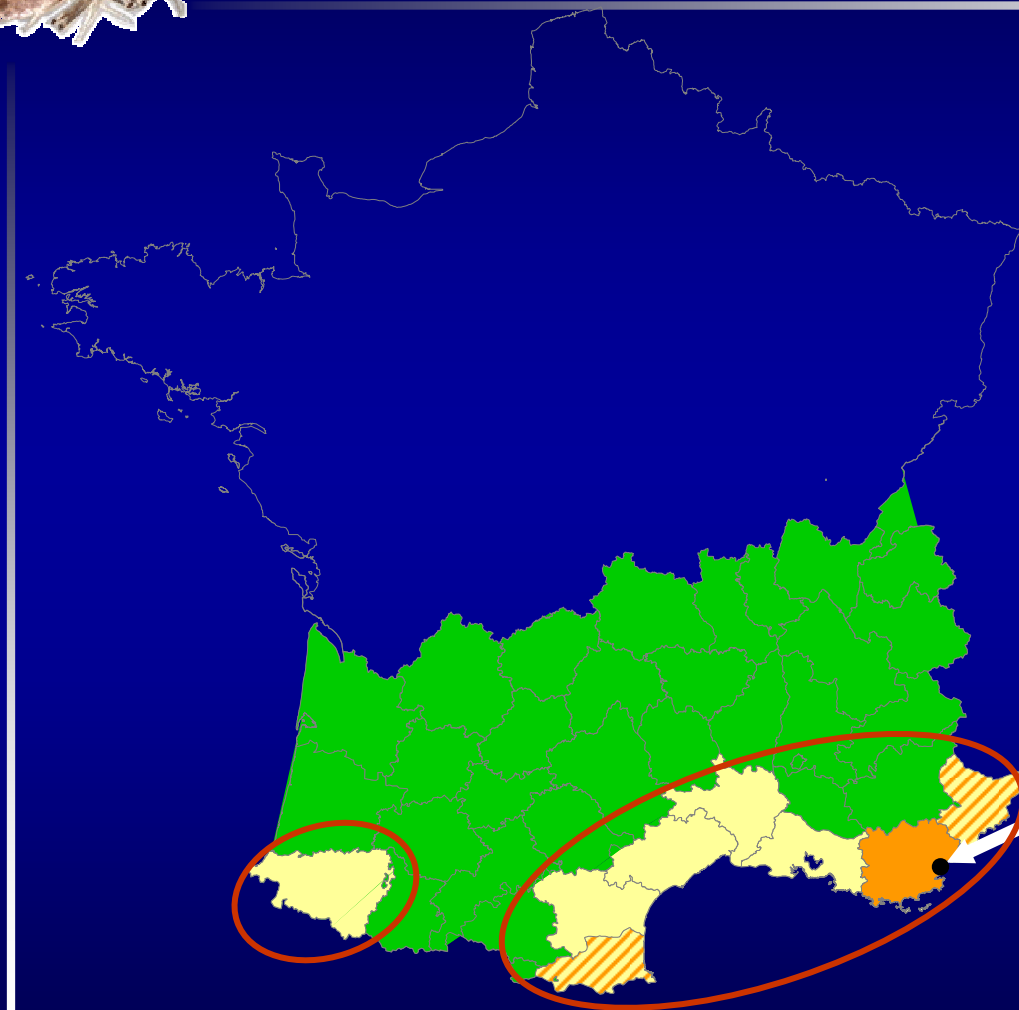
Situation dans le bassin méditerranéen










La FCM en France

Avant juillet 2006



Légende

-  Pas de risque particulier
-  Risque d'implantation du vecteur
-  Vecteur et/ou virus de la FCO présents dans des zones proches
-  Vecteur de la FCO présent dans cette zone
-  Virus présent dans cette zone

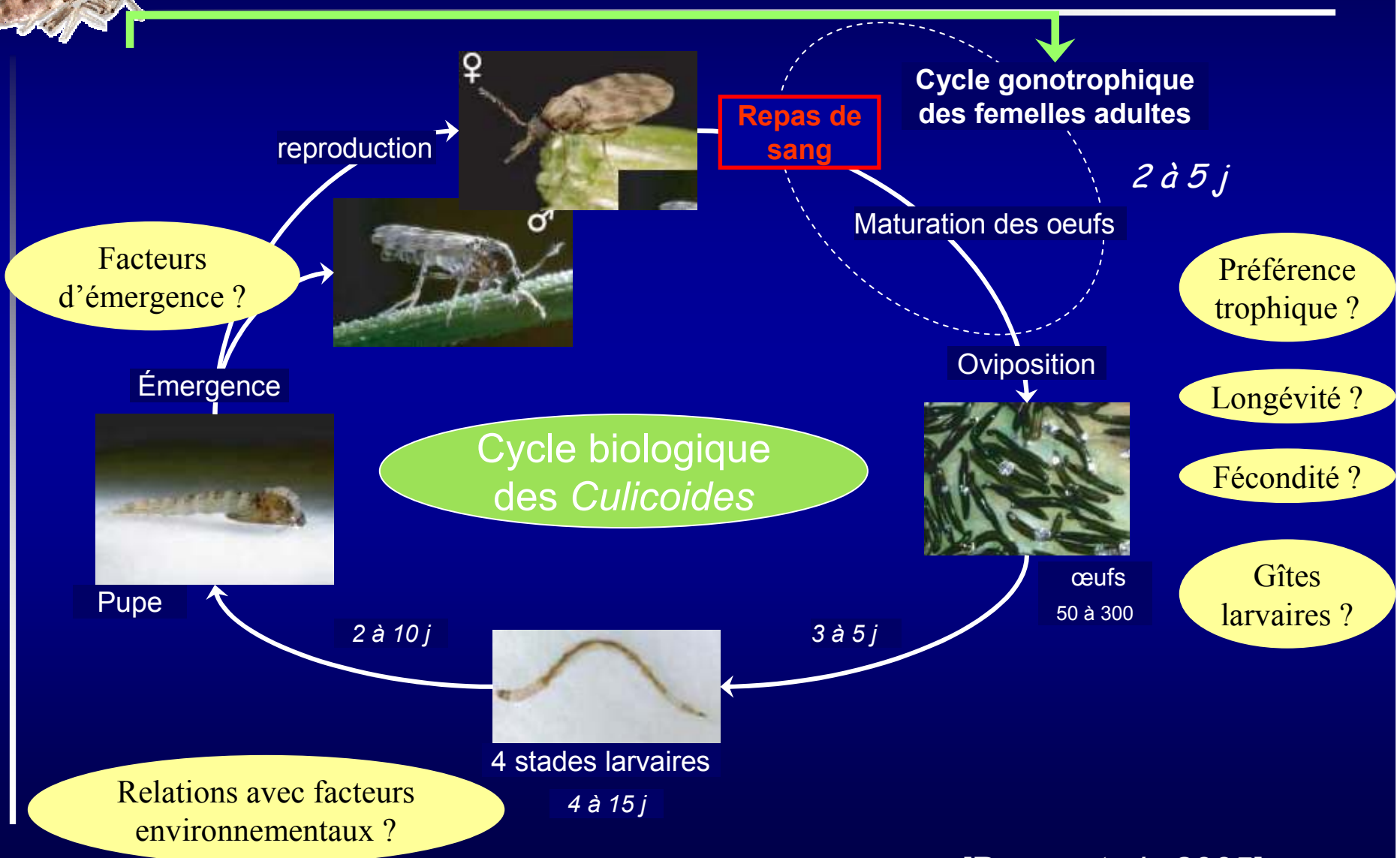
Roquebrune-sur-Argens

Corse

Vigilance



Écologie des *Culicoides*





Questions de recherche

En zone infectée (Corse)

- ◆ Performance du test sérologique comme test de dépistage et/ou test de diagnostic ?
- ➔ Efficacité du suivi d'animaux sentinelles dans le contexte épidémiologique Corse ?

En zone à risque (Roquebrune-sur-Argens)

- ➔ Confirmer l'installation de *C. imicola*,
- ➔ Quelle est sa dynamique saisonnière ?
- ➔ Quel est le risque de transmission du BTV dans cette zone ?
- ➔ Peut-on définir des variables-clés pour suivre l'évolution de ce risque à différentes échelles d'étude ?

Améliorer la surveillance en zone à risque



➔ Objectif:

- estimer le risque de transmission du BTV dans une zone où seul le vecteur est présent

➔ Comment ?

- Estimation de la capacité vectorielle
 - ➔ Index synthétisant le potentiel de transmission d'une population de vecteurs pour un agent pathogène donné
- Sources de données
 - ➔ Étude de laboratoire
 - ➔ Étude de terrain
 - ➔ Littérature scientifique

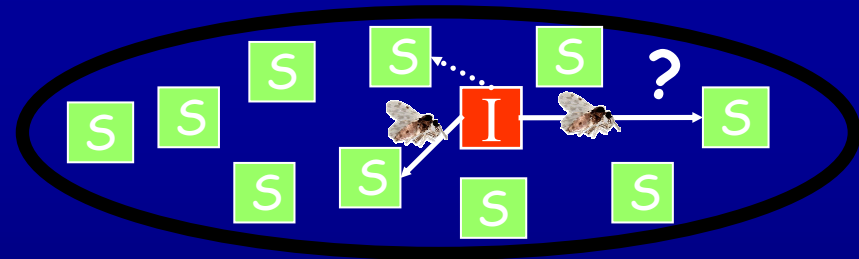
➔ Pourquoi ?

- Identification des zones à surveiller → orienter surveillance sérologique



La capacité vectorielle

- ➔ Synthétise le contact vecteur/hôte et la relation pathogène/ vecteur dans un environnement donné = index entomologique
 - Nombre moyen d'inoculations infectantes transmises par unité de temps à partir d'un cas introduit dans une population naïve
 - Index comparatif
 - Hypothèses sous-jacentes



$$CV = \frac{ma \times \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

ma = nombre de piqûres par hôte et par jour,
 a = préférence trophique (h) / délai entre 2 repas sanguins (μ) (taux journalier de piqûres),
 V = compétence vectorielle,
 p = taux de survie journalier,
 n = durée de l'incubation extrinsèque du virus



mouton virémique



Schéma de transmission

Formule mathématique

$$CV = \frac{ma \times a \times p^n}{-\ln p}$$

mouton sensible



« *ma* » vecteurs infectés en 1 jour

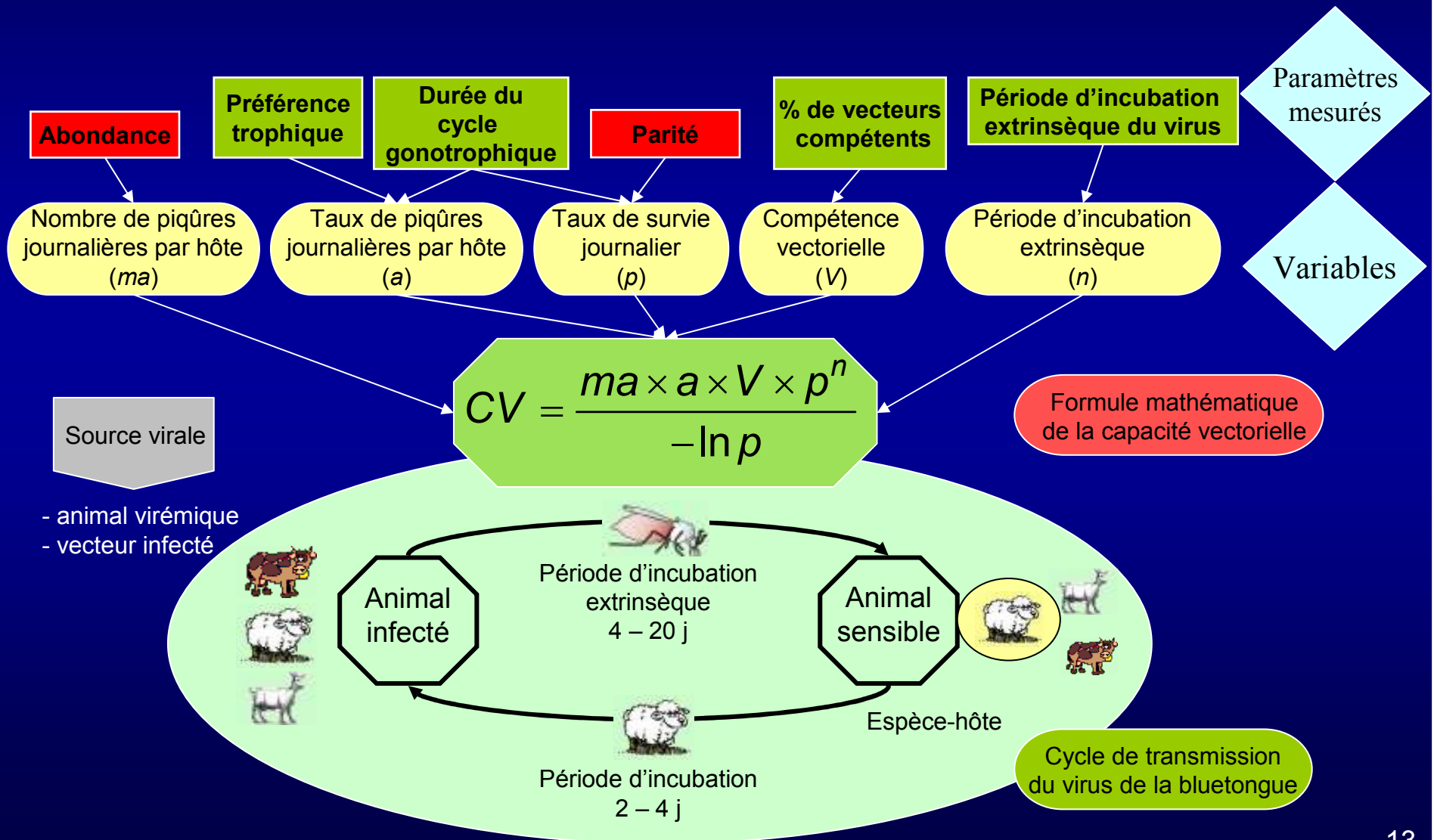
dont une proportion « *pⁿ* » va devenir infectante

avec une espérance de vie infectante de $1/-\ln(p)$ jours

qui pourront piquer « *a* » hôtes par jour

La capacité vectorielle

La capacité vectorielle (3)



Étude de terrain



→ Zone d'étude

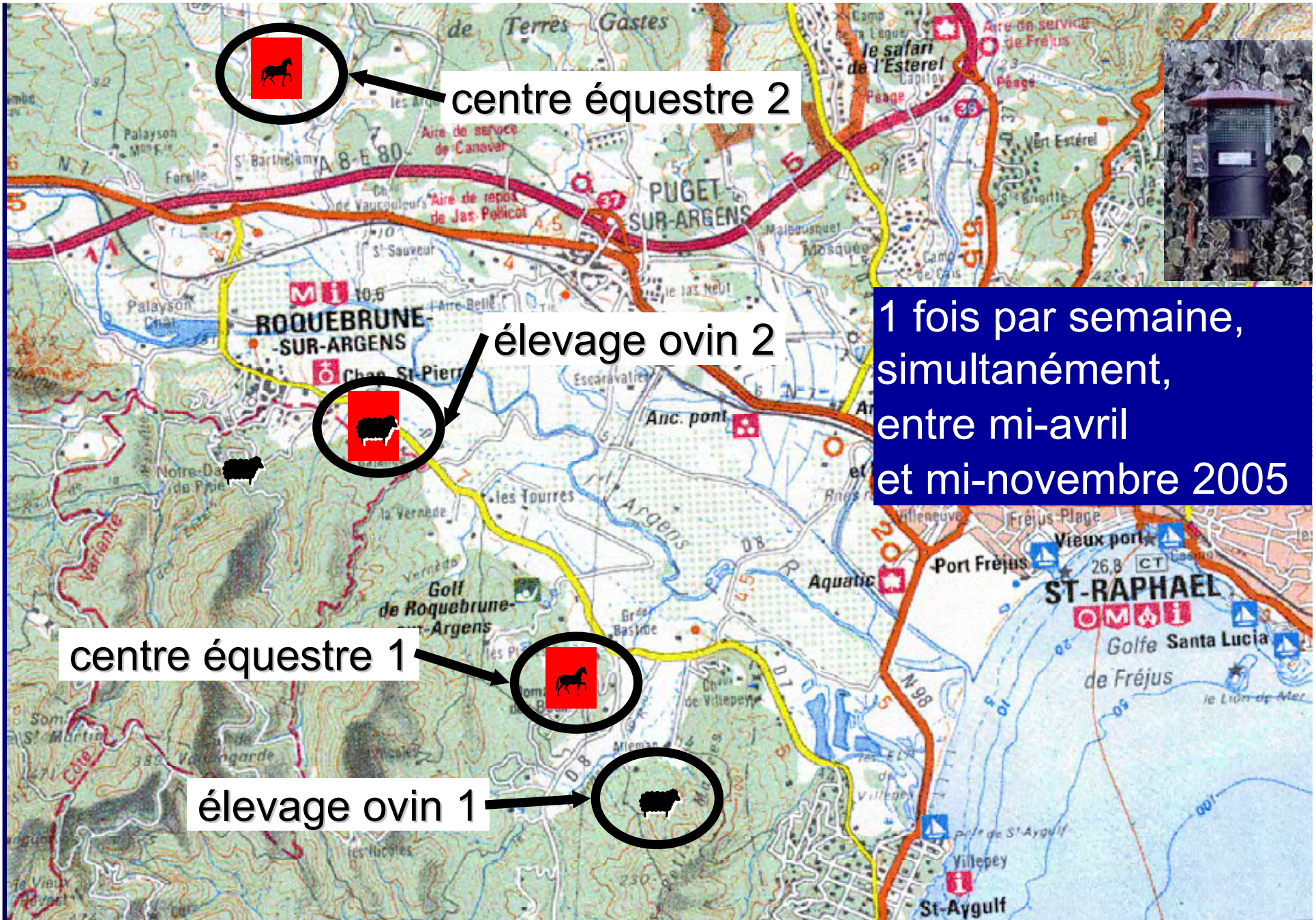
- Roquebrune-sur-Argens (Var – 83)
- Détection d'une population installée en Octobre 2004

→ Objectif:

- Suivi dynamique de la population
- Estimation *in situ* de paramètres de la capacité vectorielle

$$CV = \frac{ma \times \frac{h}{\mu} \times V \times p^{\eta}}{-\ln(p)}$$







$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^\mu}{-\ln p}$$

Données collectées

➔ Abondance

➔ Évolution du taux de piqûres journaliers, ma

➔ Taux de femelles pares (parité, P)

➔ Évolution du taux de survie journalier, p

➔ $p = P^{1/\mu}$ (Davidson, 1954)

➔ Suppose une population stable -> p mensuel

➔ Données météorologiques quotidiennes

➔ Température

➔ Précipitations

➔ Vent

⚠ une seule station sur Fréjus

Effacité du piégeage

En perspective:

Explications des variations d'abondance?



$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^h}{-\ln p}$$

Données collectées (2)

- ➔ Diagnose des pares et nullipares
 - Parité



Photo:
J.-C. Delécolle



$$CV = \frac{\text{max} \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Taux de contact hôte/vecteur

- ➔ Quelle est la relation entre le nombre de *C. imicola* piégé par piège lumineux (PL) et *ma* ?
 - 2 nuits consécutives, à 2 périodes (Août et Septembre)
 - ➔ Première nuit: PL + piège sur appâts
 - ➔ Deuxième nuit : piège sur appâts seul



Étude de laboratoire



➔ Compétence de *C. imicola* vis-à-vis du BTV9

- Aptitude d'un vecteur à acquérir, multiplier et retransmettre un agent pathogène
- Facteurs génétiques
- Influence de la température

$$CV = \frac{ma \times \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

➔ Étude expérimentale à IAH

- > 1500 spécimens capturés vivants
- Souche BTV9 (Kosovo), $10^{6,5-7,0}$ TCID₅₀/mL,
- Méthode du coton imbibé de sang (Venter *et al.*, 2005)
- *C. imicola* gorgés :
 - ➔ Incubation 10 jours à 23-25°C et 80-95 % HR
 - ➔ Survivants : isolement viral (Carpenter *et al.*, 2006)



- ➔ Synthèse des résultats publiés pour n , μ et h
 - Pour la même espèce
 - Pour d'autres *Culicoides*, essentiellement *C. sonorensis*
 - Études de laboratoire pour différents sérotypes

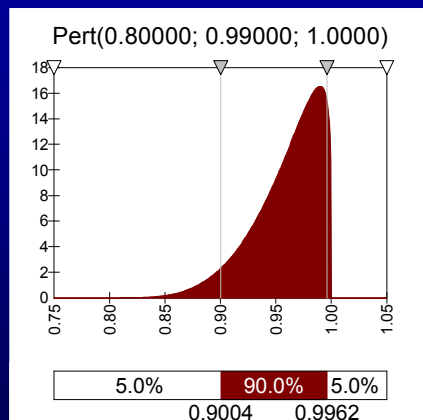
$$CV = \frac{\max\left(\frac{h}{\mu}\right) \times V \times p^n}{-\ln p}$$



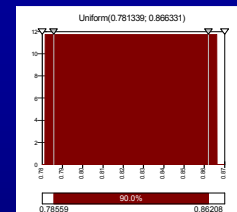
Intégration dans le modèle

- ➔ Prise en compte de la variabilité et de l'incertitude
 - ➔ Modèle stochastique
 - ➔ Choix d'une loi de distribution pour chaque variable
 - ➔ @risk (Palissade®)
 - ➔ 10 000 simulations, tirage hypercube latin

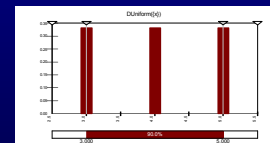
Loi de Pert



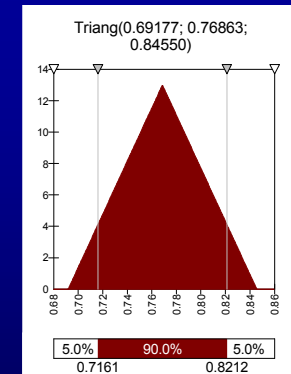
Dires d'expert



Loi uniforme



Rang de valeurs possibles



Loi Triangulaire

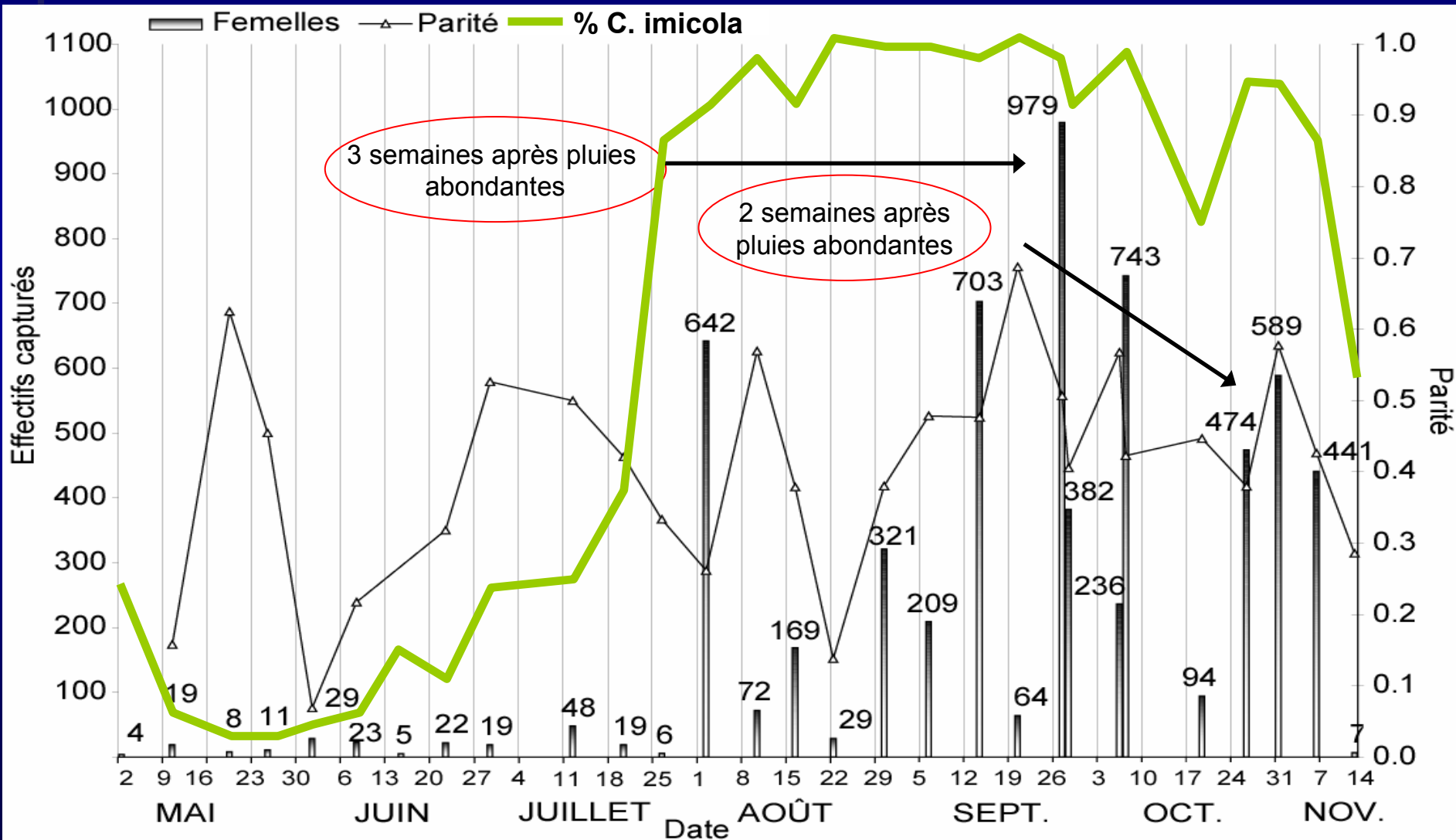
Une valeur centrale plus probable



$$CV = \frac{\max \left(\frac{h}{\mu} \times V \times p^{\mu} \right)}{-\ln p}$$

Résultats

Élevage ovin 1



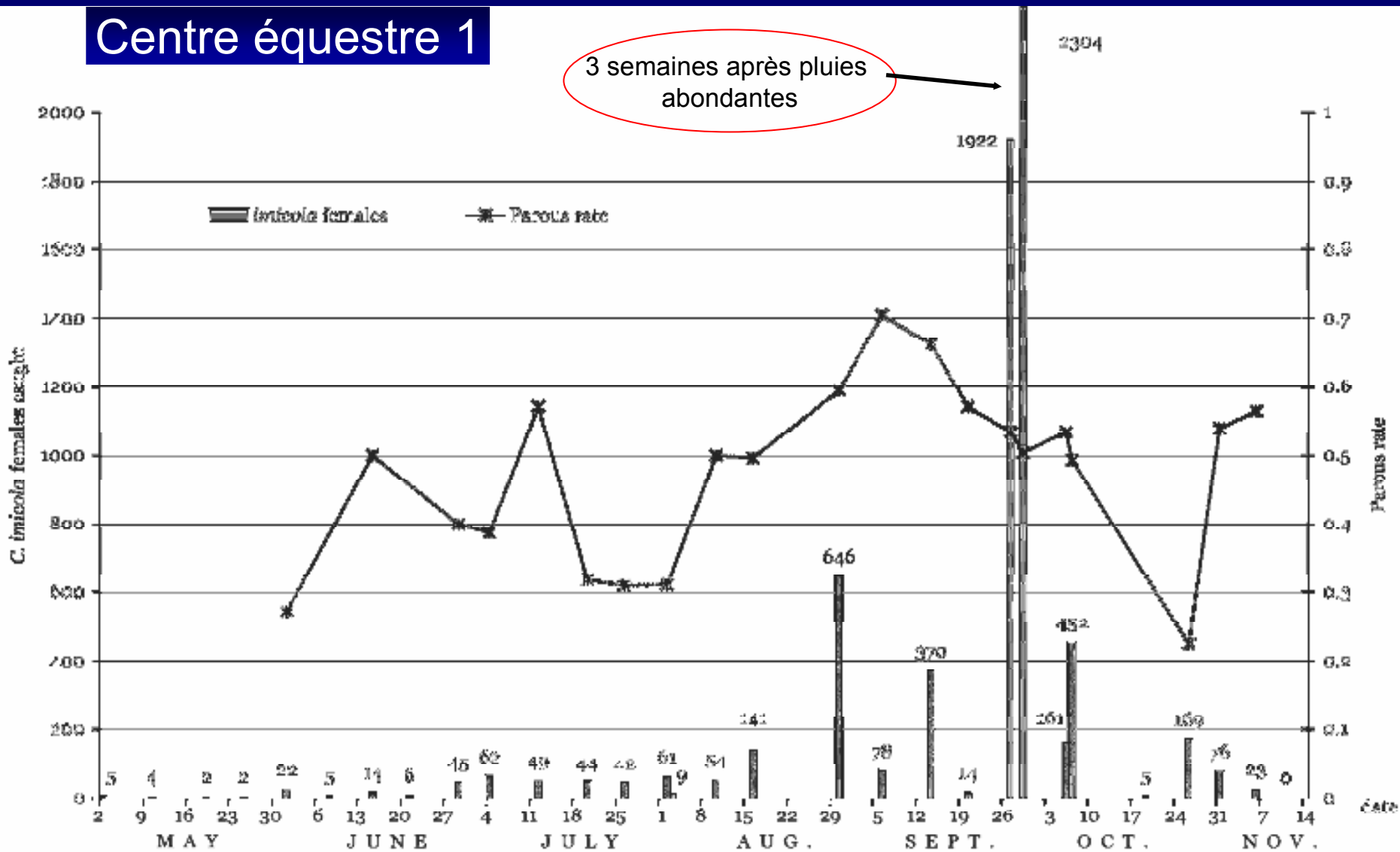


$$CV = \frac{\text{max} \times \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Dynamique du vecteur (2)

Centre équestre 1

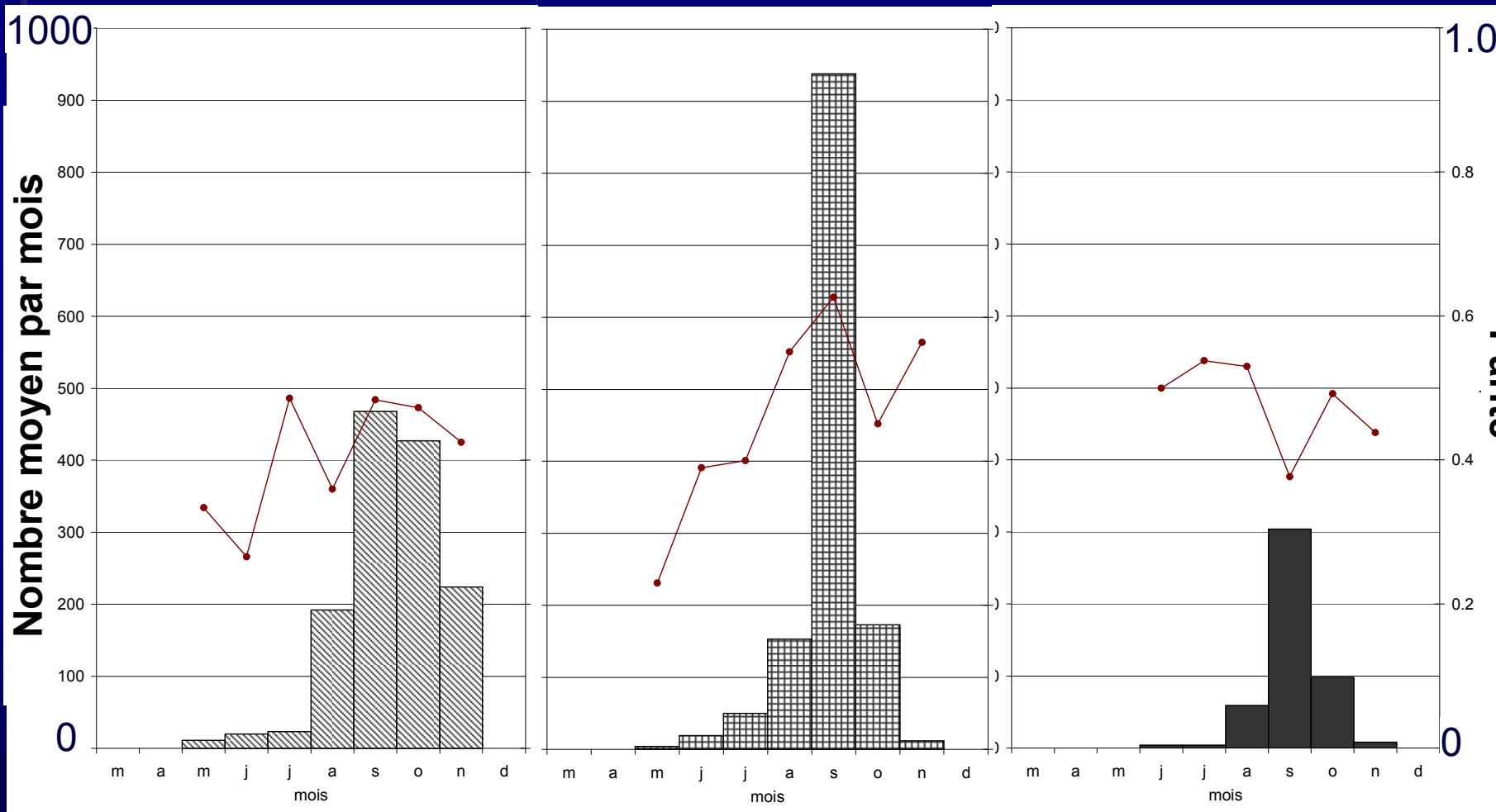
3 semaines après pluies abondantes





$$CV = \frac{\max \left(\frac{h}{\mu} \times V \times p \right)}{-\ln(p)}$$

Dynamique du vecteur (3)



Élevage ovin 1

Centre équestre 1

Élevage ovin 2



$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Taux de contact

	<i>Imicola gorgées</i>		<i>Imicola femelles</i>		Total
	CA	PL	CA	PL	
Début août	14	0	287	355	642
Fin septembre	5	2	220	162	382

PL : piège lumineux
CA : Capture sur Appâts

Relation entre PL et CA

	ovins	corr_fact	<i>ma estimé</i>
1	27	1.81	23.8
2	27	2.36	14.1

Facteur correcteur (corr_fact) = (PL+ CA) / PL



$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Compétence

→ Estimation de la compétence pour le BTV9

- 119 *C. imicola* gorgés sur du sang infecté
- 75 *C. imicola* survivants à la période d'incubation extrinsèque
- 67 échantillons avec un isolement viral valide
⇒ **Aucun échantillon positif**

→ Signification?

– Compétence maximale estimée au vu de la taille de l'échantillon:

4,4 %

$$C_m = \left(1 - (1 - IC)^{\frac{1}{n}} \right) \cdot \left(N - \frac{(n-1)}{2} \right)$$

n = Nombre d'échantillons

N = Taille de la population

IC = Intervalle de confiance

n = 67, N = 100 000 IC = 95%

C_m = nombre maximal d'insectes positifs sachant que l'ensemble des insectes testés ont donné un résultat négatif (niveau de détectabilité)



$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Préférence trophique

➔ Préférence trophique

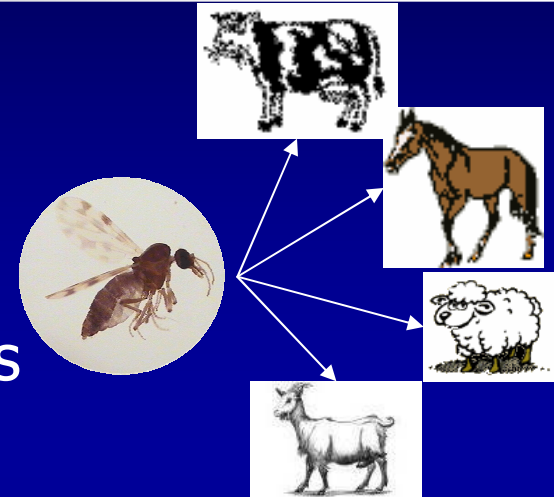
- Chevaux > Bovins > Ovins
- Peu de données quantitatives
- Dépend de la densité d'espèces, des espèces en présence

➔ Différents scénarii:

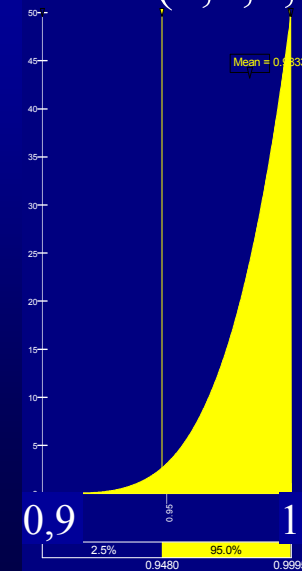
➔ Si , dans le rayon d'activité,

» Que des ovins → Pert(0,9;1;1)

» Des chevaux et des ovins → Pert (0,1;0,4;0,5)



Loi Pert (0,9;1;1)





$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Fréquence des repas

➔ Durée entre deux repas de sang (fréquence des repas), μ

▪ Estimateur?

- ➔ durée du cycle gonotrophique → durée de l'oogénèse
- ➔ Dépend de la température
- ➔ Rang de valeurs possibles défini pour chaque mois

Mois	Température mensuelle T°C	Durée du cycle gonotrophique		
		mini	La plus probable	maxi
Juin	22.3	3	5	6
Juillet	23.9	3	4	4,5
Août	22.4	3	4	5
Septembre	19.6	5	6	7
Octobre	15.5	7	9	10

Braverman *et al.*, 1985

Mullens *et al.*, 2004



$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Période d'incubation extrinsèque

→ Durée d'incubation extrinsèque, n

- Dépend de la température
- Dépend du sérotype
- Dépend de l'espèce vectrice
- Rang de valeurs possibles d'après la littérature

- $\geq 25^\circ\text{C}$: 7 j
- $22-24^\circ\text{C}$: 7-10 j,
- $20-22^\circ\text{C}$: 8-11j,
- $18-20^\circ\text{C}$: 11-16 j

→ $\leq 18^\circ\text{C}$: incompatible avec espérance de vie

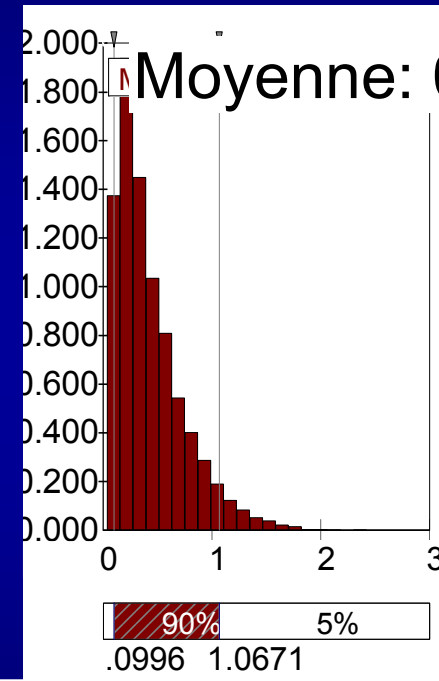
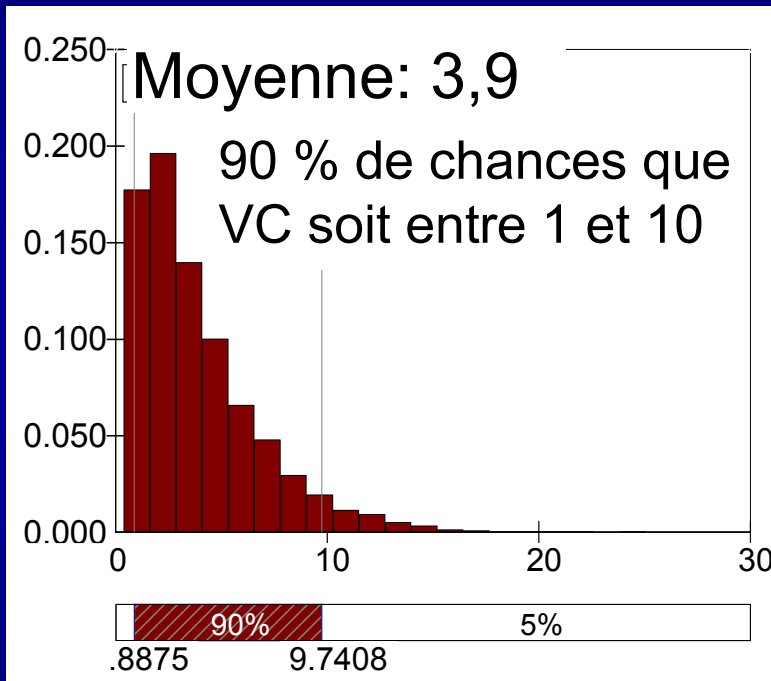
Mois	T°C	Loi de distribution
juin	22.3	=U([9-14])
juillet	23.9	=U([8-12])
août	22.4	=U([9-14])
septembre	19.6	=U([12-15])
octobre	15.5	=U ([23-30])



$$CV = \frac{\max \frac{h}{\mu} \times V \times p^n}{-\ln p}$$

Capacité vectorielle

Courbe de densité de probabilité de VC en Septembre 2005



Élevage ovin 1
27 ovins

Paramètres communs
Période d'incubation extrinsèque (n)
Durée du cycle gonotrophique (μ)
Paramètres spécifique de sites
Nombre journalier moyen de piqûres (ma)
Préférence trophique (h)
Taux de survie journalier moyen (p)

Élevage ovin 2
180 ovins

Analyse de sensibilité

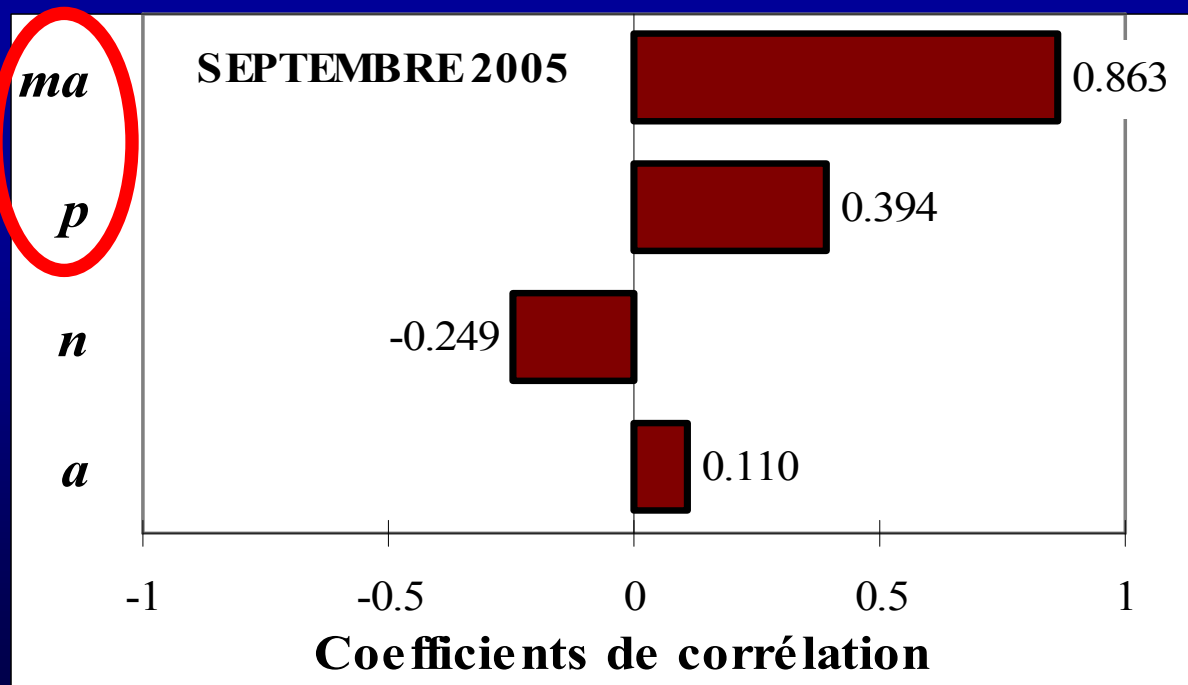


➔ Diagramme de Tornado :

- Représente le degré de corrélation entre la variation d'une variable (*input*) et la variation observée sur le résultat final (*output*).

Nombre de piqûres par jour

Taux de survie journalier





➔ Dynamique du vecteur

- Étude préliminaire : à ce stade, essentiellement descriptif
- À poursuivre sur plusieurs années (en cours)
- Nombreuses questions → expliquer :
 - Forte différence d'abondance entre sites à cette échelle
 - Survenue du pic : lien avec chaleur suivie de pluie ?
- Abondance et Parité comme indicateurs de l'évolution du risque?
 - Abondance observée → suivi du *ma*
 - » Existence d'une valeur seuil pour une transmission ?
 - Taux de survie journalier
 - » Parité : approximation suffisante?
 - » Différence entre sites : explications?

Discussion (2)



➔ Capacité vectorielle : estimation du potentiel de transmission

- Index comparatif : entre zones, dans le temps
- Simplification possible
 - ➔ Identifier les paramètres les plus sensibles
 - ➔ Nécessité d'appliquer l'approche sur une zone où transmission présente : paramétrage, validation
 - ➔ Variable à tester :
 - » Abondance → Moyenne ? Maximum ? Sur la base de combien de piégeages ?
 - » Parité → Existence d'un « profil annuel-type » selon la dynamique de la population (en croissance, stabilisation etc.) ?

Discussion (3)

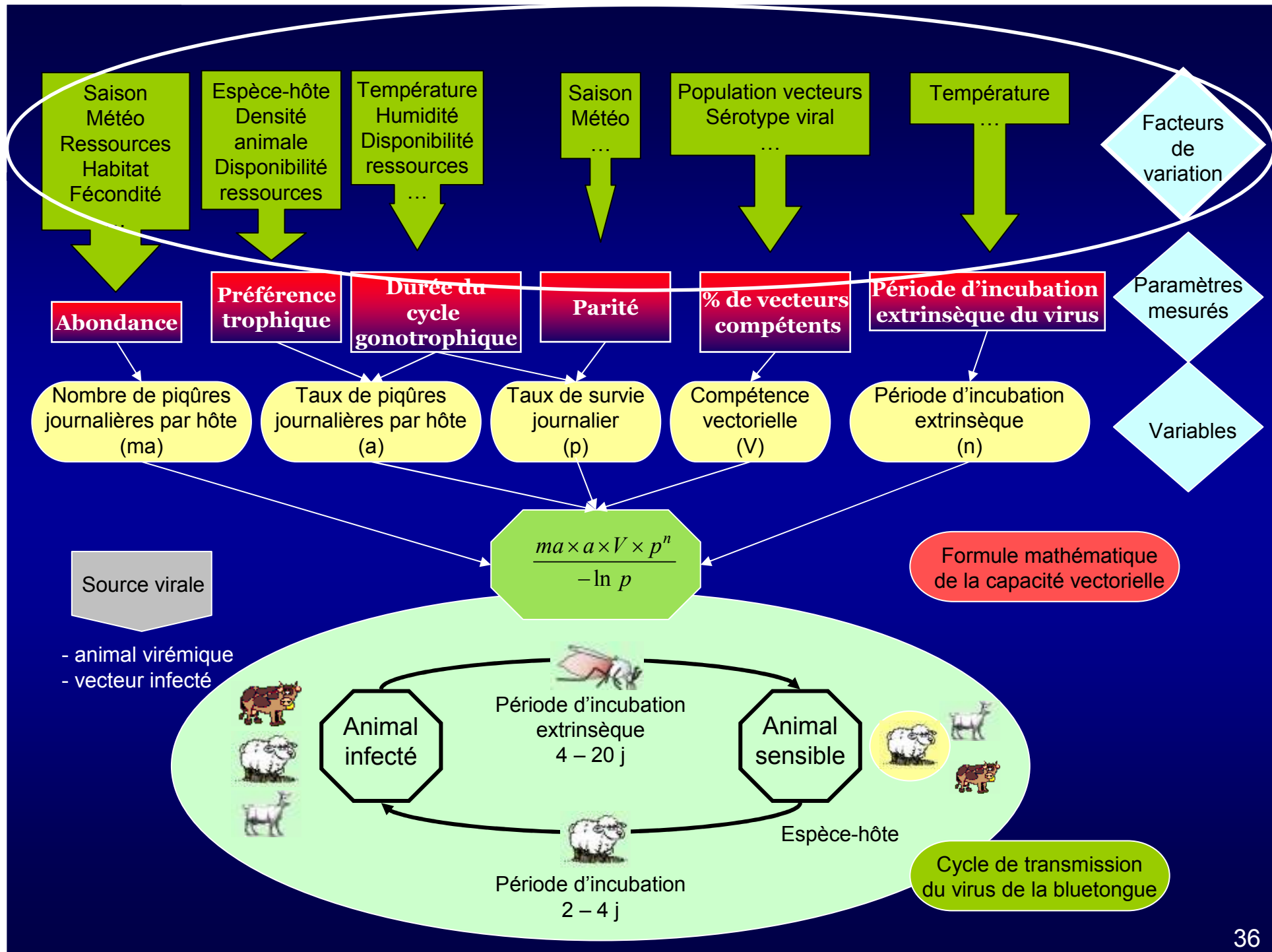


- ➔ Capacité vectorielle et surveillance
 - Identification des zones les plus à risque
 - ➔ Orientation de la surveillance sérologique → « *risk-based surveillance* »
 - En pratique?
 - ➔ Suppose de collecter des données entomologiques
 - » Fréquence ? Période ? Paramètres à mesurer?
 - Axes de recherche à développer et/ou poursuivre
 - ➔ Facteurs expliquant dynamique du vecteur
 - » Météo, animaux, sol etc.
 - ➔ Ex: Prédiction de l'abondance → modèle prédictif du risque

Conclusion



- ➔ 2 approches complémentaires:
 - Évaluative
 - ➔ Capacité du dispositif de surveillance à détecter les animaux infectés
 - » Méthode adaptée (plan d'échantillonnage, population cible etc.)
 - » Outil adapté : performance du test, interprétation des résultats
 - Intégrative
 - ➔ Capacité de transmission d'une population de vecteurs (CV)
 - ➔ Identification des zones à risque
 - ➔ Synthèse de l'ensemble des résultats obtenus sur le vecteur
 - » Écologie du vecteur : méthode classique, télédétection
 - » Dynamique du vecteur : *in situ*, autres zones
 - » Biologie du vecteur
 - ➔ Relations avec les données environnementales



Conclusion (2)



- ➔ Surveillance sérologique
 - Adaptée pour maladie pouvant circuler à bas bruit avant épizootie
 - Test approprié en terme de sensibilité et de spécificité
 - Nécessité d'orienter la surveillance (coût/efficacité)
- ➔ Approche entomologique : « capacité vectorielle »
 - Suppose :
 - ➔ Identification d'une population de vecteurs
 - » Apport des modèles prédictifs de zones favorables aux vecteurs
 - ➔ Identification du risque : maladie émergente géographiquement
 - » Analyse des risques en amont → intérêt d'une approche pluridisciplinaire
 - » Pas applicable aux émergences « vraies » (nouvel agent)

Perspectives



➔ Changement d'échelle

- Préalable : identifier 1 ou 2 variables-clés
- Localisation des élevages
- Cartographie du risque : par pixel? Taille du pixel ?
 - ➔ Première approche : cartographier CV dans élevages ovin du Var

➔ Validation du modèle

➔ Intégration d'autres sources de données

- Apport de télédétection → facteurs expliquant la répartition, les différences d'abondance entre sites etc.

➔ Autres cycles épidémiologiques

- Ex: épizootie dans le nord de l'Europe
 - ➔ Compétence pour le BTV8 des *Culicoides* locaux ?
 - ➔ « **Capacité** » des populations d'insectes identifiés comme compétents ?
 - » Dynamique des pop (abondance, taux de survie) de *Culicoides* d'intérêt



Merci de votre attention