



HAL
open science

Les méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies animales

Timothée Vergne

► **To cite this version:**

Timothée Vergne. Les méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies animales. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. NNT : 2012PA11T042 . tel-00764769

HAL Id: tel-00764769

<https://theses.hal.science/tel-00764769>

Submitted on 13 Dec 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS XI
FACULTE DE MEDECINE PARIS-SUD
Ecole doctorale 420, santé publique, Paris-Sud 11, Paris Descartes

2012

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI

Discipline : Santé publique

Spécialité : Epidémiologie

présentée et soutenue publiquement par

Timothée VERGNE

le 26 septembre 2012

**LES METHODES DE CAPTURE-RECAPTURE POUR EVALUER
LES SYSTEMES DE SURVEILLANCE DES MALADIES ANIMALES**

Thèse dirigée par Barbara DUFOUR

JURY

Pr. Jean BOUYER	Président
Dr. Angus CAMERON	Rapporteur
Dr. Christian DUCROT	Rapporteur
Dr. Pascal HENDRIKX	Examineur
Dr. Roger PRADEL	Examineur
Pr. Barbara DUFOUR	Directeur de thèse

INVITES

Dr. Benoît DURAND	Co-encadrant de thèse
Dr. Vladimir GROSBOIS	Co-encadrant de thèse

Les méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies animales

**Thèse présentée pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Paris XI**

Discipline : Santé publique

Spécialité : Epidémiologie

Timothée VERGNE

Université Paris XI

Faculté de Médecine Paris-Sud

Ecole doctorale 420, Santé Publique, Paris Sud XI, Paris Descartes

2012

Un arbre qui tombe dans la forêt fait-il du bruit quand personne n'est là pour l'entendre ?

Zen Koan

RESUME

Les méthodes de capture-recapture servent à décrire l'état d'une population et les processus qui en sous-tendent la dynamique, lorsque les méthodes d'observation et de détection de cette population sont imparfaites. En surveillance des maladies infectieuses, elles peuvent simplement être utilisées pour estimer la taille totale de la population infectée par un pathogène et estimer quantitativement la sensibilité du système de surveillance de ce pathogène. Bien qu'exploitées très largement dans le domaine de la santé publique pour répondre à cet objectif, l'utilisation des méthodes de capture-recapture (CR) en surveillance des maladies infectieuses animales peut être considérée comme récente. Parce que le contexte de surveillance des maladies animales est nettement différent de celui de la surveillance des maladies humaines, des questions demeurent quant à l'intérêt et aux limites de ces méthodes pour estimer la sensibilité des systèmes de surveillance des maladies animales.

Pour tenter de répondre à ces questions, nous avons identifié quatre systèmes de surveillance différents par leur complexité, leur efficacité et leur maladie d'intérêt : nous avons retenu les systèmes de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge, de l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) H5N1 en Egypte, de la tremblante ovine en France et de l'IAHP H5N1 en Thaïlande. Pour chacun de ces systèmes de surveillance, nous avons déterminé le modèle de CR le plus adapté compte tenu des données générées (respectivement le modèle de CR à deux sources, le modèle log-linéaire à 4 sources, le modèle de comptage tronqué en zéro et le modèle de comptage enflé en zéro). Pour chaque application, nous avons donc estimé le nombre total d'unités épidémiologiques non détectées par les systèmes de surveillance considérés ce qui nous a permis d'apprécier la sensibilité de chaque système de surveillance considéré.

Il est ressorti de ces applications que les méthodes de capture-recapture sont relativement faciles à conduire et qu'elles permettent à faible coût d'estimer l'importance réelle d'une maladie sur un territoire quand celle-ci est surveillée de manière imparfaite. Il semble cependant que les pratiques de surveillance et de contrôle des maladies animales limitent les applications à l'échelle de l'animal, et nécessitent d'élargir l'unité épidémiologique à une échelle supérieure (troupeau, commune, etc...). Cet élargissement introduit de nouvelles contraintes (notamment l'hétérogénéité d'abondance) qu'il est nécessaire de prendre en compte pour ne pas biaiser les estimations finales. Ce travail propose des perspectives d'application en épidémiologie descriptive, ainsi que des perspectives méthodologiques de recherche en statistique et en modélisation.

VALORISATION DES TRAVAUX

PUBLICATIONS DANS DES JOURNAUX DE RANG A

- VERGNE, T.,** GROSBOIS, V., JOBRE, Y., SAAD, A., ABDELNABI, A., KHOULOSY, S., HASSAN, M., EL KADER, S., ROGER, F., LUBROTH, J., PEYRE, M. (2012) Consequences of highly pathogenic avian influenza (H5N1) poultry vaccination on spontaneous case reporting in Egypt. *Emerging Infectious Diseases* (In Press)
- VERGNE, T.,** CALAVAS, D., CAZEAU, G., DURAND, B., DUFOUR, B., GROSBOIS, V. (2012) A Bayesian zero-truncated approach for analysing capture-recapture count data from classical scrapie surveillance in France. *Preventive Veterinary Medicine*. 105(1-2): 127-135
- VERGNE, T.,** GROSBOIS, V., DURAND, B., GOUTARD, F., BELLET, C., HOLL, D., ROGER, F., DUFOUR, B., (2012). A capture-recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *Preventive Veterinary Medicine*. 105(3): 235-243
- BELLET, C., **VERGNE, T.,** GROSBOIS, V., HOLL, D., ROGER, F., GOUTARD, F., (2012) Evaluating the efficiency of participatory epidemiology to estimate the incidence and impacts of foot-and-mouth disease among livestock owners in Cambodia. *Acta Tropica*. 123: 31-38

SOUSSION DANS DES JOURNAUX DE RANG A

- VERGNE, T.,** PAUL, M., CHAENGPRACHAK, W., DURAND, B., GILBERT, M., DUFOUR, B., ROGER, F., KASEMSUWAN, S., GROSBOIS, V., Zero-inflated regressions for assessing highly pathogenic avian influenza (H5N1) surveillance efficiency in Thailand. *PlosONE* (Submitted on September 10th)

AUTRES PUBLICATIONS

- VERGNE, T.,** GROSBOIS, V., D., DURAND, B., ROGER, F., DUFOUR, B. (2012) Les analyses de capture-recapture en surveillance des maladies animales : méthodes, limites et perspectives. *Epidémiologie et santé animale* (sous presse)
- VERGNE, T.,** GROSBOIS, V., CAZEAU, G., CALAVAS, D., DURAND, B., DUFOUR, B. (2010) L'utilisation des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies animales : application à la tremblante classique en France. *Epidémiologie et santé animale*, 58: 161-173

COMMUNICATIONS ORALES LORS DE CONGRES

- VERGNE, T., GROSBOIS, V., DURAND, B., ROGER, F., DUFOUR, B.,** (2012) Capture-recapture approaches applied to the surveillance of animal infectious diseases: methods, limitations and perspectives. *International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE)*, Maastricht, Belgium, 20-24 August 2012
- VERGNE, T., GOUTARD, F., HOLL, D., BELLET, C., ROGER, F., GROSBOIS, V., DUFOUR, B.,** (2011) Capture-recapture as a tool to assess animal disease surveillance: the example of foot-and-mouth disease in Cambodia. *International Conference on Animal Health and Surveillance (ICAHS)*, Lyon, France, 15-17 May 2011
- VERGNE, T., GROSBOIS, V., SAN, S., SOTHYRA, S., GOUTARD, F., BONTÉ, B., BOUCHOT, A., ROGER, F., DUFOUR, B.** (2010) How to design a second source for an effective capture-recapture analysis? *Conference of the Association of Institutes for Tropical Veterinary Medicine (AITVM)*, Bangkok, Thailand, 22-26 August 2010

COMMUNICATIONS AFFICHEES LORS DE CONGRES

- VERGNE, T., PAUL, M., CHAENGPRACHAK, W., DURAND, B., YATBANTOONG, N., KASEMSUWAN, S., GILBERT, M., DUFOUR, B., ROGER, F., GROSBOIS, V.** (2011) Where did we probably miss highly pathogenic avian influenza H5N1 cases in Thailand? *International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE)*, Maastricht, Belgium, 20-24 August 2012
- VERGNE, T., PAUL, M., CHAENGPRACHAK, W., DURAND, B., YATBANTOONG, N., DUFOUR, B., ROGER, F., GROSBOIS, V.** (2011) Assessing the H5N1 surveillance system in Thailand using a zero-inflated modelling approach. *Epidemics³ Conference*, Boston, MA, USA, 29 November-2 December 2011
- BELLET, C., VERGNE, T., GROSBOIS, V., HOLL, D., ROGER, F., GOUTARD, F.** (2011) Use of participatory appraisal to evaluate relative incidence and impacts of foot-and-mouth disease among livestock owners in Cambodia. *International Conference on Animal Health and Surveillance (ICAHS)*, Lyon, France, 15-17 May 2011
- VERGNE, T., DUFOUR, B., BONTÉ, B., SAN, S., SOTHYRA, T., BOUCHOT, A., ROGER, F., GROSBOIS, V.** (2010) Simulation of capture-recapture as a new tool to assess animal disease surveillance; application to foot-and-mouth disease outbreak reports in Cambodia. *Conference of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine (SVEPM)*, Nantes, France, 24-26 March 2010

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de cas de grippe H1N1 confirmés au laboratoire et reportés à l'OMS au 01 juin 2009.....	24
Figure 2 : Limite entre les systèmes de surveillance épidémiologique et les mesures de lutte.....	25
Figure 3 : Représentation « en camembert » des résultats de la méthode OASIS.....	31
Figure 4 : Représentation des résultats de la méthode OASIS selon l'approche du CDC.....	32
Figure 5 : Représentation en histogramme des résultats de la méthode OASIS selon l'approche HACCP.....	32
Figure 6 : Exemple simple d'arbre de scénario.....	36
Figure 7 : Répartition des cas d'application des analyses de capture-recapture en santé publique de 2007 à 2011.....	47
Figure 8 : Différentes catégories des systèmes de surveillance des maladies animales en fonction de la complexité du système et de la quantité de données produites.....	59
Figure 9 : Flux d'information entre les différents acteurs de la surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge.....	63
Figure 10 : Nombre mensuel de districts dans lesquels ont été détectés des cas d'influenza H5N1 chez les volailles et chez les humains en Egypte entre janvier 2008 et décembre 2010.....	66
Figure 11 : Représentation schématique des deux étapes de surveillance impliquées dans la détection des cas de tremblante classique en France.....	70
Figure 12 : Répartition relative des détections des cas index de tremblante classique entre la surveillance événementielle (clinique), la surveillance active en abattoir et la surveillance active à l'équarrissage.....	71
Figure 13 : Nombre quotidien de foyers à H5N1 détectés en Thaïlande du 3 juillet 2004 au 5 mai 2005.....	73
Figure 14 : Diagramme de Venn représentant le croisement de deux sources de données.....	78
Figure 15 : Diagramme de Venn représentant le croisement de deux sources de données.....	82
Figure 16 : Représentation schématique d'un modèle de comptage enflé en zéro.....	95
Figure 17 : Distribution du nombre de foyers détectés par sous-district entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005 en Thaïlande.....	113
Figure 18 : Semivariogramme et enveloppes associées des résidus de Pearson du modèle binomial négatif enflé en zéro.....	118
Figure 19 : Distribution par sous-district de la probabilité que la maladie due à l'IAHP H5N1 ait été présente (a) et de la probabilité de l'avoir détecté si elle avait été présente (b), en Thaïlande entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005.....	121

Figure 20 : Distribution par sous-district de la probabilité que la maladie due à l'IAHP H5N1 ait été présente et n'ait pas été détectée en Thaïlande entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005...	122
Figure 21 : Représentation schématique de la distribution en 2006 des élevages détectés comme infectés par l'agent de la tremblante classique en fonction du (des) protocole(s) les ayant détectés.	129
Figure 23 : Effets de la variation relative de la moyenne de la distribution <i>a priori</i> de μ et de la variation relative de la moyenne de la distribution <i>a priori</i> de ρ , sur les variations relatives de la médiane et de l'écart type de la distribution <i>a posteriori</i> de N_{inf}	134
Figure 24 : Distributions <i>a priori</i> et distributions <i>a posteriori</i> de la moyenne du nombre attendu de détections dans un élevage infecté et de la variance du nombre attendu de détections dans un élevage infecté selon le modèle négatif binomial tronqué en zéro.....	134
Figure 25 : Distribution <i>a priori</i> et distribution <i>a posteriori</i> du nombre d'élevages infectés par l'agent de la tremblante classique en France en 2006.....	135

INDEX DES TABLES

Tableau 1 : Etudes de capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses humaines publiées entre 2007 et 2011.....	49
Tableau 2 : Etudes de capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses animales publiées au 1 ^{er} janvier 2012.....	50
Tableau 3 : Système de classification des systèmes de surveillance (SS) en fonction de leur complexité et de la quantité de données générées.....	60
Tableau 4 : Tableau de contingence représentant le croisement de deux sources de données.....	78
Tableau 5 : Tableau de contingence représentant le croisement de trois sources de données.....	83
Tableau 6 : Représentation du croisement de trois sources de données sous forme d'histoires de capture.....	83
Tableau 7 : Histoire de détection des districts infectés pendant la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la Période 2 (décembre 2009 – juin 2010).....	101
Tableau 8 : Analyses de capture-recapture à deux sources et estimations associées à chaque paire de protocole de détection pour la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la période 2 (décembre 2009 – juin 2010).....	104
Tableau 9 : Résultat de la procédure de sélection des modèle log-linéaires utilisant les quatre sources de détection de la circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte pour la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la Période 2 (décembre 2009 – juin 2010) (.....)	105
Tableau 10 : Estimation des paramètres de la surveillance pour la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la Période 2 (décembre 2009 – juin 2010).....	106
Tableau 11 : Distribution du nombre de foyers détectés d'IAHP H5N1 par sous-district dans les provinces thaïlandaises de Kanchanaburi et de Suphanburi entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005.....	114
Tableau 12 : Variables incluses dans la régression des modèles enflés en zéro.....	115
Tableau 13 : Critère d'Information d'Akaike (AIC) de chacun des quatre modèles estimés.....	118
Tableau 14 : Résultat de la régression multivariée du modèle négatif binomial enflé en zéro.....	119
Tableau 15 : Fréquence du nombre d'animaux détectés dans les élevages infectés.....	130
Tableau 16 : Résumé des distributions <i>a priori</i> utilisées dans chacun des trois modèles.....	132
Tableau 17 : Résumé des distributions <i>a posteriori</i> des paramètres d'intérêts des modèles tronqués en zéro considérés.....	133
Tableau 18 : Analyses de capture-recapture à deux sources pour différents rayons d'élargissement de la source 1.....	146

SOMMAIRE

RESUME	7
VALORISATION DES TRAVAUX	9
INDEX DES FIGURES.....	11
INDEX DES TABLES	13
SOMMAIRE.....	15
INTRODUCTION	21
1. Les systèmes de surveillance épidémiologique des maladies animales et leur évaluation.....	22
1.1. La surveillance épidémiologique des maladies animales et ses objectifs	22
1.1.1. Enjeux des maladies infectieuses animales et de leur surveillance.....	22
1.1.2. Définition de la surveillance épidémiologique	24
1.1.3. Les systèmes de surveillance et leurs objectifs.....	26
1.1.4. Les qualités requises d'un système de surveillance.....	27
1.2. Les méthodes d'évaluation des systèmes de surveillance	29
1.2.1. Les méthodes d'évaluation semi-quantitative.....	29
1.2.2. Les méthodes d'évaluation quantitatives	34
2. Les méthodes de capture-recapture en surveillance épidémiologique.....	38
2.1. Historique et développement des méthodes de capture-recapture	38
2.1.1. Les premiers pas	38
2.1.2. L'utilisation en écologie	39
2.1.3. De l'écologie à l'épidémiologie	41
2.1.4. L'utilisation en épidémiologie	43

2.2. Revue des applications des méthodes de capture-recapture en surveillance épidémiologique.....	45
2.2.1. Application des analyses de capture-recapture en santé publique	45
2.2.2. Application des analyses de capture-recapture en surveillance des maladies animales.....	47
3. Problématique et objectifs de la thèse.....	51
MATERIEL ET METHODE GENERAUX	53
1. Les systèmes de surveillance : matériel des différentes applications.....	54
1.1. Classification des systèmes de surveillance.....	54
1.1.1. Classification des systèmes de surveillance selon leur complexité	55
1.1.2. Classification des systèmes de surveillance selon la quantité de données générées	56
1.1.3. Résumé de la classification	58
1.2. Le système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge	61
1.2.1. Simplicité du système de surveillance	61
1.2.2. Peu de données générées	63
1.2.3. Un système de surveillance imparfait.....	64
1.3. Le système de surveillance de la circulation de l'influenza aviaire H5N1 en Egypte.	65
1.3.1. Complexité du système de surveillance	66
1.3.2. Beaucoup de données générées.....	67
1.3.3. Un système de surveillance imparfait.....	68
1.4. Le système de surveillance de la tremblante classique ovine en France	69
1.4.1. Complexité du système de surveillance	69
1.4.2. Peu de données générées	71
1.4.3. Un système de surveillance imparfait.....	71
1.5. Le système de surveillance de l'influenza aviaire H5N1 en Thaïlande	73
1.5.1. Simplicité du système de surveillance	74
1.5.2. Beaucoup de données générées.....	75
1.5.3. Un système de surveillance imparfait.....	75
2. Les approches de capture-recapture : méthodes des différentes applications	77
2.1. Les approches multilistes de capture recapture	77
2.1.1. Les analyses de capture-recapture à deux sources	78
2.1.2. Les analyses de capture-recapture à trois sources et plus.....	82
2.1.3. Prise en compte d'une hétérogénéité de détection dans les approches multilistes	86

2.2. Les approches unilistes de capture-recapture.....	87
2.2.1. Rappels sur la modélisation des données de comptage	87
2.2.2. Les modèles tronqués en zéro.....	91
2.2.3. Les modèles enflés en zéro	95
RESULTATS DES APPLICATIONS	99
1. Application à l'évaluation du système de surveillance de l'influenza aviaire hautement pathogène H5N1 en Egypte.....	100
1.1. Matériel et méthode de l'application.....	100
1.1.1. Sélection de la méthode appropriée	100
1.1.2. Les données multilistes de la surveillance de l'IAHP H5N1 en Egypte	101
1.1.3. Approche méthodologique	102
1.1.4. Evaluation qualitative a priori de la dépendance directe entre les protocoles de détection.....	102
1.2. Résultat de l'application.....	103
1.2.1. Analyses à deux sources	103
1.2.2. Modèles log-linéaires avec les quatre sources	104
1.3. Discussion de l'application.....	106
1.3.1. Discussion de la définition du cas	106
1.3.2. Validation des hypothèses sous-jacentes	107
1.3.3. Dépendance entre sources.....	109
1.3.4. Influence de la vaccination sur le report spontané de cas aviaires	109
2. Application à l'évaluation du système de surveillance de l'influenza aviaire H5N1 en Thaïlande.....	111
2.1. Matériel et méthode de l'application.....	111
2.1.1. Sélection de la méthode appropriée	111
2.1.2. Les données enflées en zéro de la surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande....	112
2.1.3. Covariables incluses dans la régression.....	114
2.1.4. La méthode utilisée.....	116
2.2. Résultat de l'application.....	117
2.2.1. Sélection du modèle.....	117
2.2.2. Inférences	120
2.3. Discussion de l'application.....	123
2.3.1. Présence et détection de l'IAHP H5N1.....	123
2.3.2. Autocorrélation spatiale	124

2.3.3.	Vers une meilleure compréhension des facteurs influençant la détection.....	126
3.	Application à l'évaluation du système de surveillance de la tremblante classique en France	128
3.1.	Matériel et méthode de l'application.....	128
3.1.1.	Sélection de la méthode appropriée	128
3.1.2.	Les données tronquées en zéro de la surveillance de la tremblante classique en France.....	130
3.1.3.	Approche statistique utilisée	131
3.1.4.	Analyse de sensibilité.....	132
3.2.	Résultats de l'application.....	132
3.3.	Discussion de l'application.....	135
3.3.1.	Surdispersion des données de comptage	135
3.3.2.	Dépendance négative des détections multiples.....	136
3.3.3.	Utilisation des estimateurs non-paramétriques.....	137
3.3.4.	Vers une utilisation des identifiants des protocoles de détection.....	138
4.	Application à l'évaluation du système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge	139
4.1.	Matériel et méthode de l'application.....	139
4.1.1.	Sélection la méthode appropriée	139
4.1.2.	Création de la deuxième source.....	140
4.2.	Résultat de l'application.....	143
4.3.	Discussion de l'application.....	144
4.3.1.	Précision de l'estimateur	144
4.3.2.	Validation des hypothèses sous-jacentes	144
4.3.3.	Vers une stratification de l'analyse ?	146
4.3.4.	La sous-déclaration de la fièvre aphteuse au Cambodge	147
	DISCUSSION GENERALE.....	149
1.	Intérêts des méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies infectieuses animales.....	150
1.1.	Estimation du nombre total d'unités infectées et de la sensibilité du système de surveillance	150
1.1.1.	Lien entre unité surveillée et unité épidémiologique.....	150
1.1.2.	Estimation de la sensibilité de la surveillance à l'échelle de l'unité surveillée....	152

1.1.3.	Estimation de la sensibilité de la surveillance à l'échelle du groupe d'unités surveillées.....	152
1.2.	Compréhension des facteurs influençant le processus de détection.....	153
1.3.	Adaptabilité des méthodes aux données générées	154
1.3.1.	Les systèmes de surveillance simples.....	154
1.3.2.	Les systèmes de surveillance complexes.....	156
1.3.3.	Bilan.....	157
1.4.	Choix de la méthode en fonction des contraintes pour les systèmes de surveillance complexes.....	158
1.4.1.	Nécessité de prendre en compte l'interaction entre les sources	159
1.4.2.	Nécessité de prendre en compte de l'hétérogénéité de la détection.....	159
1.5.	Apport des méthodes de capture-recapture par rapport aux autres méthodes d'évaluation.....	161
2.	Limites des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies infectieuses animales.....	163
2.1.	Rareté des détections multiples de l'unité surveillée	163
2.1.1.	Brièveté de l'infection.....	163
2.1.2.	Dépistage post-mortem.....	164
2.1.3.	Conséquences sur l'applicabilité des méthodes de capture-recapture.....	165
2.2.	Hétérogénéité d'abondance de la maladie	166
2.2.1.	Définition.....	167
2.2.2.	Conséquences sur l'applicabilité des méthodes de capture-recapture.....	167
2.2.3.	Prise en compte de ce phénomène	168
2.3.	Police sanitaire et dépendance négative des détections.....	171
2.3.1.	Problématique.....	171
2.3.2.	Piste de réflexion	172
3.	Perspectives	173
3.1.	Perspectives de surveillance	173
3.1.1.	Les méthodes de capture-recapture pour des enquêtes ponctuelles	173
3.1.2.	Les méthodes de capture-recapture selon le gradient socio-économique Nord/Sud.....	175
3.2.	Perspectives méthodologiques.....	176
3.2.1.	Validation des méthodes de capture-recapture par simulation.....	176
3.2.2.	Modélisation des détections multiples générées par des protocoles de détection distincts.....	178

CONCLUSION GENERALE..... 181

Annexe 1: Article 1..... 199

Annexe 2: Article 2..... 209

Annexe 3: Article 3..... 219

Chapitre 1

INTRODUCTION

Initié par les travaux pionniers des premiers microbiologistes Pasteuriens (Nocard et Leclainche, 1898 ; Nicolle, 1939), l'intérêt pour les maladies animales a grandi tout au long du XXème siècle jusqu'à s'inscrire explicitement dans l'approche globale « One Health » prônée pour l'étude des maladies infectieuses en santé publique (FAO-OIE-WHO, 2010 ; Zinsstag *et al.*, 2011). Cependant, le concept de surveillance des maladies animales est relativement jeune puisqu'il n'a été formalisé en France qu'en 1975 lors d'un congrès de la Fédération des groupements de défense sanitaire (Dufour, 1993). Par la suite, la nécessité d'évaluer l'efficacité de cette surveillance s'est fait ressentir. Des protocoles d'évaluation semi-quantitative ont alors été développés, mais jusqu'à présent très peu d'outils permettent d'évaluer quantitativement l'efficacité de la surveillance des maladies animales, en termes de sensibilité de détection. Les méthodes de capture-recapture dérivées de l'écologie et utilisées en surveillance des maladies humaines pourraient s'avérer être de bons outils pour parvenir à cette fin.

Dans ce chapitre *Introduction*, nous présentons en première partie les principes de la surveillance épidémiologique des maladies animales et de son évaluation. Dans la deuxième partie, nous introduisons le principe général des méthodes de capture-recapture et ses différents domaines d'application. Enfin, en troisième partie de ce chapitre, nous exposons la problématique et l'objectif des travaux entrepris.

1. Les systèmes de surveillance épidémiologique des maladies animales et leur évaluation

Cette première partie s'applique tout d'abord à définir la surveillance épidémiologique des maladies animales et ses objectifs, puis présente dans un deuxième temps les différentes méthodes existantes d'évaluation des systèmes de surveillance.

1.1. *La surveillance épidémiologique des maladies animales et ses objectifs*

1.1.1. **Enjeux des maladies infectieuses animales et de leur surveillance**

Quelle que soit la région du monde considérée, l'animal domestique a systématiquement une place bien définie et un rôle majeur à jouer dans l'organisation des communautés humaines. Dans les pays développés, l'animal a essentiellement un rôle de production de denrées d'origines animales (viande, lait, laine, fumier...). Mais dans de nombreux pays en voie de développement, au-delà de ce rôle de production, l'animal est aussi utilisé comme un moyen de transport, un outil de travail (dans certains pays d'Asie, les buffles sont utilisés pour les travaux des champs) ou comme une « épargne sur pieds ». Dans certaines régions, les animaux domestiques jouent même un rôle sanitaire en consommant des déchets qui, autrement, poseraient des problèmes de pollution et de santé publique (FAO, 2009 ; Steinfeld *et al.*, 2010). L'occurrence de maladies au sein de ces populations animales constitue donc un frein à l'épanouissement des communautés humaines.

L'importance des maladies animales a également de plus en plus souvent une dimension internationale notamment depuis la création de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) au 1^{er} janvier 1995 prônant l'ouverture des grands marchés et le libéralisme. Cependant, une ouverture du marché mondial à des produits hébergeant potentiellement des agents pathogènes qui peuvent affecter des animaux voire l'homme, et donc menacer les stabilités économique et sociale des pays importateurs, doit s'accompagner de règles strictes, fixées par l'Office Internationale des Epizooties (OIE), et le *Codex alimentarius*.

Au cours de l'histoire, les exemples illustrant la propagation des maladies par les mouvements d'hommes ou d'animaux ne manquent pas. Ainsi, dès le XV^{ème} siècle, les

conquistadors espagnols apportèrent avec eux dans le Nouveau Monde la variole, la syphilis et la rougeole, responsables de la mort de populations entières d'amérindiens (Bray, 2004). Dans les années 1950, la fièvre aphteuse a été introduite du Brésil au Mexique par le commerce d'animaux infectés, provoquant l'abattage de plus d'un million de bovins, ovins et caprins et une crise socio-économique sans précédent (Machado, 1968). Plus près de nous, on peut citer l'introduction de la peste porcine classique aux Pays Bas en 1997 provoquant l'abattage de plus de 10 millions de porcs (Dijkhuizen, 1999), de la fièvre aphteuse en Grande-Bretagne en 2001 (Ferguson *et al.*, 2001), ou encore de la fièvre catarrhale ovine dans le nord de l'Europe en 2006 (Enserink, 2006). Enfin, ce concept de diffusion à grande échelle peut être illustré par la spectaculaire pandémie à virus influenza H1N1 qui, émergeant au Mexique en avril 2009, s'est propagée en moins de 2 mois dans plus de 40 pays du monde (Fraser *et al.*, 2009) (Figure 1).

C'est pour éviter l'occurrence trop grande de telles catastrophes que les accords concernant l'application des mesures sanitaires et phytosanitaires (accords SPS) définissant les principes de la sécurité des aliments, et des standards en santé animale et végétale, ont été signés en 1995 (OMC, 1995). Le principal objectif des accords SPS est de permettre une augmentation du commerce international des produits agricoles tout en reconnaissant aux pays le droit de protéger les santés humaine, animale et végétale. Ces accords stipulent que les mesures prises par les pays pour contrôler les risques doivent être fondés sur des preuves scientifiques, plaçant ainsi la surveillance épidémiologique au centre des décisions liées au commerce des animaux et des denrées d'origines animales (Zepeda *et al.*, 2001).

Dans ce contexte, la surveillance épidémiologique, en fournissant aux décideurs des informations relatives à la fréquence ou à la distribution géographique de la maladie considérée, permet d'établir des mesures de lutte adaptées pour protéger les populations humaine et animales des maladies présentes ou émergentes, ou pour démontrer l'absence d'une maladie donnée sur un territoire afin de permettre l'exportation des animaux et des denrées d'origine animale (Dufour et La Vieille, 2000). C'est ainsi qu'en 1990, grâce à la surveillance de la fièvre aphteuse en Europe, le plan de lutte a pu être adapté passant d'une prophylaxie médico-sanitaire à une prophylaxie sanitaire stricte, pour aboutir à l'éradication de la maladie sur le territoire européen (Ferguson *et al.*, 2001).

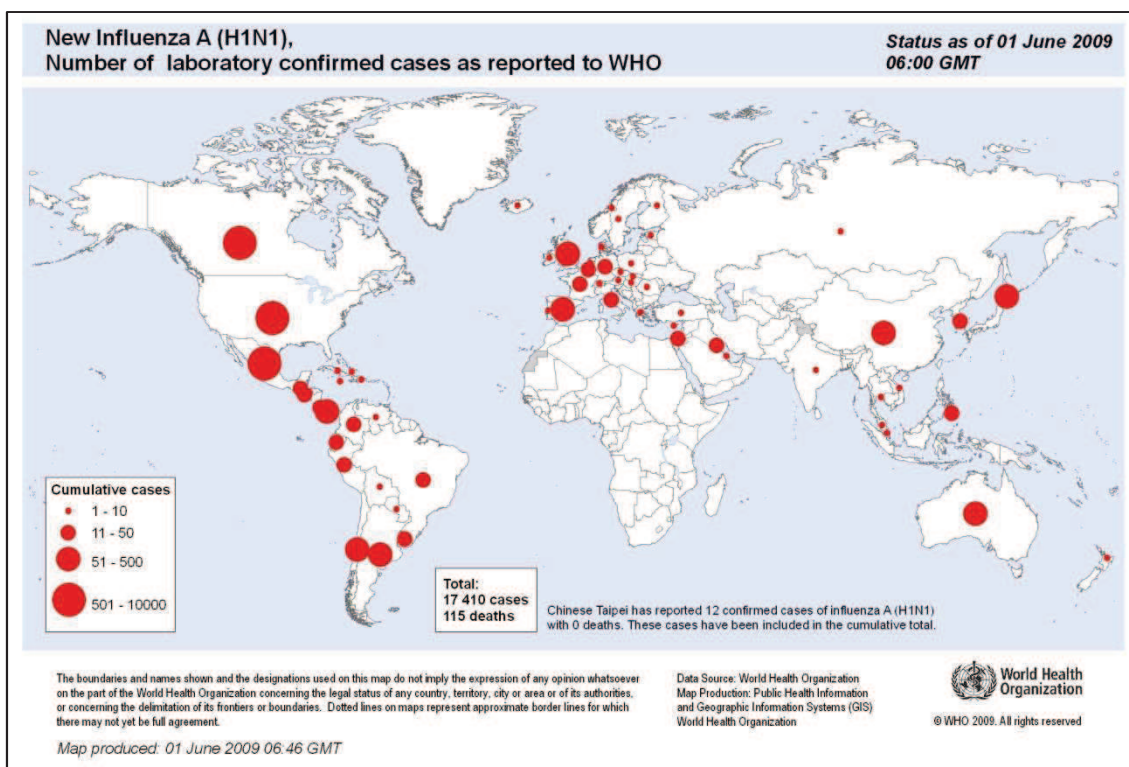


Figure 1 : Nombre de cas de grippe H1N1 confirmés au laboratoire et reportés à l'OMS au 01 juin 2009 (source : <http://mondegeonumerique.files.wordpress.com/2009/06/20090601.jpg>)

1.1.2. Définition de la surveillance épidémiologique

Le dictionnaire Le Petit Robert définit la surveillance comme « *l'ensemble des actes par lesquels on exerce un contrôle suivi* » (Le Petit Robert, 1992). Cette définition renvoie à une notion ancienne de la surveillance épidémiologique en santé publique quand elle s'appliquait à détecter des cas suspects pour protéger les populations contre les maladies contagieuses (peste, choléra, etc....). Les cas suspects étaient alors isolés et mis en quarantaine pour éviter la propagation des épidémies (Astagneau et Ancelle, 2011). Il est intéressant de constater que la notion de contrôle était intégrée à la définition de la surveillance ce qui, on va le voir, n'est plus le cas.

Il ne semble pas y avoir de définition standardisée de la surveillance épidémiologique, mais certaines sont communément admises. Dans les années 1950, les Centers for Disease Control (CDC) américains définissent la surveillance en santé publique comme « *un processus systématique de collecte, d'analyse et d'interprétation de données sur des événements de santé spécifiques importants pour la planification, la mise en œuvre et l'évaluation des pratiques en santé publique, étroitement associées à leur juste diffusion à ceux qui ont besoin d'être informés* » (Langmuir, 1963).

Dans le contexte des maladies animales, la surveillance épidémiologique a été définie sensiblement de la même manière comme une « *méthode d'observation, fondée sur des enregistrements, permettant de suivre de manière régulière et prolongée l'état de santé ou les facteurs de risque d'une population définie, en particulier de déceler l'apparition de processus pathologiques et d'en étudier le développement dans le temps et dans l'espace, en vue de l'adoption de mesures appropriées de lutte* » (Toma *et al.*, 1999).

Ces deux définitions complémentaires comportent plusieurs idées très importantes dans le domaine de la surveillance : l'épidémiologie descriptive, la pérennité d'action, le retour d'information et les perspectives d'action (Dufour et Audigé, 1997 ; Astagneau et Ancelle, 2011 ; Dufour et Hendriks, 2011). Tout d'abord, la surveillance apparaît clairement comme un domaine de l'épidémiologie descriptive car son objectif est d'évaluer et de décrire la situation réelle d'une population au regard d'une maladie. Ensuite, ces définitions soulignent bien les aspects *continus* et *systématiques* de la surveillance permettant de suivre l'évolution dans le temps de l'importance des maladies surveillées. De plus, la surveillance s'inscrit nettement dans une démarche de retour d'information plus ou moins rapide vers les acteurs. Enfin, il est bien indiqué que la surveillance est mise en place *pour servir l'action*, dans un objectif de contrôle de la maladie. On notera donc que l'adoption des mesures de lutte ne fait pas partie de la surveillance épidémiologique (Figure 2) : la surveillance *fournit les informations* nécessaires à la mise en œuvre des mesures de lutte qui seront prises en mobilisant d'autres moyens, d'autres intervenants et d'autres procédures (Dufour et Hendriks, 2011).

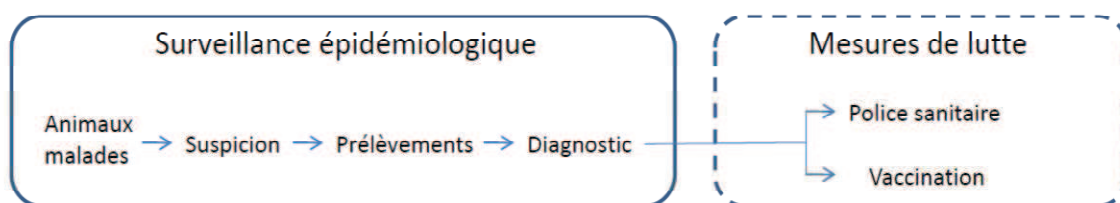


Figure 2 : Limite entre les systèmes de surveillance épidémiologique et les mesures de lutte (d'après Dufour et Hendriks, 2011)

La surveillance épidémiologique peut être séparée en deux approches distinctes : l'épidémiovigilance et l'épidémiosurveillance. L'objectif de l'épidémiovigilance est de mettre en évidence de manière précoce un phénomène pathologique jusqu'alors *absent* du territoire surveillé (maladie exotique introduite par des mouvements d'animaux, par les changements climatiques, etc...), ou de mettre en évidence un agent pathogène jusqu'alors inconnu (apparition d'un nouvel agent, ou modification significative de la dynamique

épidémiologique d'un agent pré-existant). L'épidémiosurveillance, quant à elle, consiste à suivre dans le temps et dans l'espace l'évolution d'un phénomène pathologique *déjà présent* sur le territoire surveillé (Dufour et al., 2006). Les termes d'épidémiosurveillance et de surveillance épidémiologique sont cependant très souvent considérés comme synonymes. Néanmoins, comme le proposent certains auteurs (Dufour et Hendrikx, 2011), et par souci de clarté, nous nous référerons dans la suite de cette thèse à la surveillance épidémiologique comme étant le domaine regroupant surveillance et vigilance.

1.1.3. Les systèmes de surveillance et leurs objectifs

La surveillance épidémiologique est effectuée par des entités structurées que l'on nomme *systèmes de surveillance*. De manière générale, un système de surveillance peut être défini comme « *l'ensemble des personnes et des organismes structuré pour assurer la surveillance [ou la vigilance] sur un territoire donné d'une ou plusieurs entités pathologiques* » (Dufour et Hendrikx, 2011). Les systèmes de surveillance peuvent être classés selon deux principaux critères : l'objet de la surveillance et l'aire géographique concernée (Dufour et Audigé, 1997). Ainsi, selon l'objet de la surveillance, on peut distinguer les systèmes « ciblés », ne se focalisant que sur une unique entité pathologique, des systèmes « globaux » s'intéressant à plusieurs maladies. De plus, selon l'aire géographique concernée, on peut distinguer les systèmes *locaux* appliqués à l'échelle du département ou de la province, des systèmes *nationaux*, ou encore des systèmes *régionaux* ou *supra-nationaux* regroupant plusieurs pays. Une classification plus fine des systèmes de surveillance peut être faite en ajoutant d'autres critères tels que la nature des maladies surveillées (présentes ou exotiques), la méthode d'échantillonnage (exhaustive ou non), la méthode de collecte des données (active ou événementielle), ou la dépendance vis-à-vis d'autres activités (systèmes autonomes ou intégrés) (Dufour et Audigé, 1997).

La surveillance épidémiologique a donc pour objectif général de suivre dans le temps et dans l'espace l'évolution d'un phénomène pathologique dans une population définie. Cet objectif général peut lui-même être parfois décliné en plusieurs sous-objectifs spécifiques des maladies et des pays auxquels la surveillance est appliquée (Morris, 1991 ; Dufour et La Vieille, 2000 ; Dufour et Hendrikx, 2011) :

- Estimer l'importance d'un problème de santé (incidences, prévalences, pertes économiques...) pour planifier les ressources nécessaires à la lutte.
- Suivre les tendances spatio-temporelles d'une maladie. Ce sous-objectif peut être pertinent afin de déterminer la situation idéale pour pratiquer une lutte appropriée : la surveillance de la fièvre aphteuse en France a

- permis d'identifier le moment opportun où passer d'une prophylaxie médico-sanitaire à une prophylaxie sanitaire stricte (Leforban, 1999).
- Détecter des modifications d'agents infectieux. Ainsi la surveillance de la fièvre aphteuse en Asie du sud-est prévoit l'identification de chaque virus aphteux circulant pour détecter l'émergence d'un nouveau sérotype (OIE, 2007).
 - Permettre de hiérarchiser l'importance économique et/ou sanitaire de différentes maladies sévissant sur un même territoire afin de prioriser les mesures à prendre. En France, les systèmes de surveillance VEGA (Bichet, 1995) et RNOEA (Drouin *et al.* 1995) se sont fixés, entre autres, cet objectif (Dufour et La Vieille, 2000).
 - Evaluer les résultats d'un plan de lutte en mettant en évidence une possible diminution de l'incidence et de la prévalence. Ainsi concernant la peste bovine en Afrique, un des objectifs de la surveillance était de vérifier que l'arrêt de la vaccination était bien une mesure adaptée à la situation et ne provoquait pas une augmentation du nombre de cas (Dufour et Hendrikx, 2011).
 - Identifier et caractériser les strates de la population les plus sensibles à l'infection.

La définition claire des objectifs d'une surveillance est une étape indispensable à la mise en place du système de surveillance lui-même, et doit se faire en amont de celle-ci, en accord avec tous les participants (Morris, 1991).

1.1.4. Les qualités requises d'un système de surveillance

Un système de surveillance, pour être de bonne qualité, devrait être simple, flexible, représentatif, rapide, stable, acceptable, sensible, spécifique, avoir une bonne valeur prédictive positive et une bonne valeur prédictive négative (Thacker *et al.*, 1994 ; German *et al.*, 2001).

- Un système *simple* présentera une structure peu complexe et mettra en place des opérations facilement réalisables. Dans un souci de parcimonie, un système de surveillance devrait être le plus simple possible tout en atteignant ses objectifs.
- Un système *flexible* s'adaptera rapidement sans nécessiter beaucoup de personnel, de temps ni d'argent, à des changements de besoin ou de conditions d'opération. Par exemple, un système flexible doit pouvoir

facilement prendre en compte des changements dans la définition du cas, dans les sources de financement ou les protocoles de détection.

- Un système *représentatif* produira des résultats sur les distributions spatio-temporelles des maladies d'intérêt qui pourront être extrapolées à la population générale.
- Un système *rapide* donnera lieu à un délai court entre la collecte des données et la production d'information par le système.
- Un système *stable* sera fiable et disponible de manière continue dans le temps.
- Un système *acceptable* est un système qui ne pose pas de problèmes majeurs aux acteurs.
- Un système *sensible* permettra de détecter le maximum de cas présents sur le territoire (dans un objectif de surveillance) ou de détecter le plus vite possible l'apparition de tout nouveau cas (dans un objectif de vigilance).
- Un système avec une *bonne valeur prédictive positive* ne détectera que les vrais cas. Avoir une *bonne valeur prédictive négative* est également important surtout pour établir qu'un territoire est indemne d'une maladie.

Il est bien évident que tous ces paramètres sont étroitement dépendants. Par exemple, un système non représentatif produira des données biaisées, ou encore un système non acceptable limitera l'implication des acteurs et sera sans doute d'une sensibilité moyenne. Parce que différents systèmes de surveillance impliquent différentes méthodologies, différents champs d'application et différents objectifs, il apparaît que tous ces paramètres ne sont pas systématiquement pertinents (CDC, 1988). Il convient alors à chacun des systèmes de surveillance de prioriser ces qualités en fonction des contraintes propres du système, et de les satisfaire au mieux. Dès lors, chacune de ces qualités est un indicateur du bon fonctionnement du système et ainsi être exploitée pour participer à l'évaluation du système.

1.2. *Les méthodes d'évaluation des systèmes de surveillance*

Fournir des données de surveillance fiables sur lesquelles les décideurs peuvent s'appuyer, est la qualité vers laquelle tous les systèmes de surveillance épidémiologique tendent. Cette qualité nécessite d'être évaluée régulièrement de manière objective, transparente et systématique pour chacun des systèmes afin d'en permettre une amélioration continue (Dufour et La Vieille, 2000 ; Salman *et al.*, 2003 ; Dufour *et al.*, 2006). L'évaluation des systèmes de surveillance a donc pour objectif général de s'assurer que les problèmes de santé, qu'ils concernent la santé publique ou la santé animale, sont surveillés de manière efficiente et efficace (German *et al.*, 2001).

En surveillance des maladies humaines, le CDC américain a suggéré des lignes de conduite pour évaluer qualitativement les systèmes de surveillance : décrire l'importance sanitaire de la maladie surveillée, décrire précisément le système à évaluer (objectifs, utilité, activités, ressources), décrire et évaluer chacun des attributs du système de manière à formuler des conclusions et des recommandations (CDC, 1988 ; German *et al.*, 2001). Cette proposition largement acceptée, n'est cependant capable de fournir qu'une évaluation purement qualitative et générale du système.

Dans le prolongement de ces grandes lignes d'évaluation des systèmes, plusieurs méthodes complémentaires d'évaluation ont été développées en surveillance des maladies animales (ou sont en cours de développement). Ces méthodes peuvent schématiquement être classées en deux catégories : les méthodes globales d'évaluation semi-quantitatives permettant un diagnostic général du fonctionnement des systèmes, et les méthodes d'évaluation quantitatives focalisées sur l'estimation de la sensibilité du système et/ou de sa valeur prédictive positive. Ces deux approches proposent des perspectives d'évaluation différentes et l'utilisation d'une méthode plutôt que d'une autre dépendra donc de l'objectif de l'évaluation (Salman *et al.*, 2003).

1.2.1. **Les méthodes d'évaluation semi-quantitative**

Le principe fédérateur de ces méthodes est que la qualité de l'information produite par un système, et donc la qualité du système lui-même, est fortement dépendante de son bon ou mauvais fonctionnement, à tous les échelons de son organisation. Évaluer la qualité d'un système revient donc à évaluer chaque étape de son fonctionnement, de la mise en place des objectifs à la production de résultats en passant par l'organisation institutionnelle (CDC, 1988 ; Dufour, 1999 ; Hendriks *et al.*, 2005).

On peut distinguer la *méthode d'évaluation externe*, ou *audit*, fournissant des avis ponctuels d'experts sur le fonctionnement du système de surveillance, de la *méthode d'évaluation interne* permettant un suivi en continu des performances du système à travers un système d'*indicateurs de performance* établi par les acteurs du système. L'objectif commun de ces méthodes de diagnostic est le perfectionnement du fonctionnement du système de surveillance évalué, en identifiant ses points faibles pour proposer les mesures les mieux adaptées à son amélioration (Dufour et Hendrikx, 2011).

1.2.1.1. L'audit externe

L'audit externe est un outil permettant de disposer de manière ponctuelle d'un avis objectif d'experts concernant le fonctionnement d'un système de surveillance. Son principe consiste à appliquer à un système de surveillance une grille de lecture standardisée permettant l'évaluation de chacune des étapes importantes d'un système de surveillance. Toutes les méthodes proposées suivent sensiblement le même cheminement : création de l'équipe d'experts chargés de l'évaluation du système, utilisation d'un questionnaire standardisé pour collecter au sein du système les informations pertinentes pour l'évaluation, analyse des données et formulation des recommandations (Hendrikx *et al.*, 2011).

Une première méthode d'audit a été proposée par Dufour (1999) qui a appliqué la méthode HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) aux systèmes de surveillance en faisant l'analogie avec l'industrie alimentaire. L'objectif de cette méthode est d'analyser de manière « *systématique, rigoureuse et suivant une progression logique* » les différentes étapes du fonctionnement d'un système de surveillance pour proposer des améliorations. Les biais potentiels du système sont identifiés (biais de conception, d'échantillonnage, de mesure, d'analyse...), et des points critiques pour le contrôle de ces biais peuvent alors être déterminés (Dufour, 1999). Ces points critiques, correspondant aux aspects des systèmes qu'il est indispensable de maîtriser pour garantir la qualité des informations, sont ceux dont la procédure d'évaluation doit estimer la conformité. A la fin de l'évaluation externe de chacun de ces points critiques par un expert en surveillance indépendant, le système se voit attribuer une note sur 100. De nombreux systèmes de surveillance français ont ainsi pu être évalués par cette méthode (Dufour *et al.*, 1998 ; Dufour, 1999).

Approfondissant cette approche, Hendrikx *et al.* (2011) ont développé une méthode d'évaluation externe permettant de regrouper différentes approches d'évaluation. L'OASIS (Outil d'Analyse de Système d'Information en Santé) propose une liste détaillée de 78 critères balayant dix domaines clé d'un système de surveillance : les objectifs de la surveillance, l'organisation institutionnelle centrale, l'organisation institutionnelle sur le terrain, le diagnostic de laboratoire, la formalisation des procédures

de surveillance, la gestion des données, la coordination et la supervision du système, la formation, la diffusion de l'information et l'évaluation du système. La notation de chacun des 78 critères par un expert indépendant, et la combinaison de ceux-ci, permettent trois représentations différentes et complémentaires des résultats de l'évaluation : une représentation en camemberts illustrant la complétion de chacun des dix domaines clé des systèmes de surveillance (Figure 3), une représentation illustrant l'estimation semi-quantitative de chacun des dix attributs proposés par le CDC (Figure 4), et une représentation en histogramme illustrant la complétion de chacun des huit points critiques proposés par Dufour (1999) (Figure 5). L'outil OASIS a été appliqué pour évaluer le système français de surveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales (RESAPATH) (Hendrikkx *et al.*, 2011), et est en cours d'adaptation pour une utilisation dans les pays du Sud et notamment en Asie du sud-est afin d'évaluer les systèmes de surveillance de l'influenza aviaire H5N1 (Peyre *et al.*, 2011).







Section	Graphical result	Recommendation for improvement
Section 1 : Objectives and scope of the surveillance		Partners expectations should be better taken into consideration
Section 2 : Central institutional organization		Attributions of the steering committee could be more clearly defined
Section 3 : Field institutional organization		Recruiting new laboratories would improve coverage of the target population. But one should be careful not overpass the capabilities (human and financial) of the network
Section 4 : Laboratory		It is recommended to estimate the laboratory assessment criteria using punctual surveys.
Section 5 : Surveillance tools		It should be intended to progressively improve standardisation of collected data by insisting about this critical point towards the laboratories
Section 6 : Surveillance procedures		Representativeness is bad but difficult to improve considering that the network is based on existing activities not depending from the network actions.
Section 7 : Data management		It should be contemplated to group the two databases in one unique database with an access to the two involved coordinating entities
Section 8 : Training		An initial laboratory training protocol (usually realised through repeated phone contacts) should be formalised
Section 9 : Communication		Horizontal communication means between laboratories (such as an internet forum) could be envisaged
Section 10 : Evaluation and performance indicators		Scoring of this section will automatically improve considering the implemented activities : development of performance indicators and system evaluation

Figure 3 : Représentation « en camembert » des résultats de la méthode OASIS (d'après Hendrikkx *et al.*, 2011)

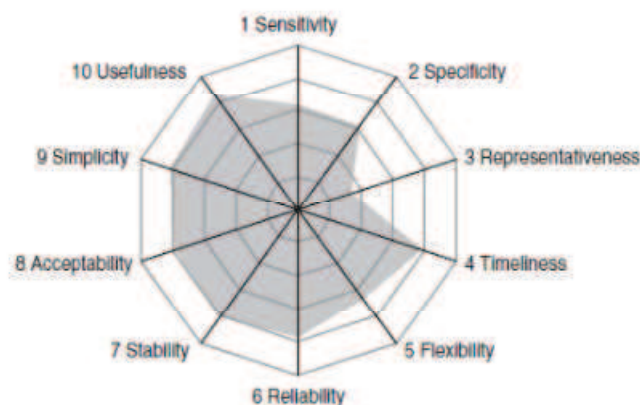


Figure 4 : Représentation des résultats de la méthode OASIS selon l'approche du CDC (d'après Hendrikx *et al.*, 2011)

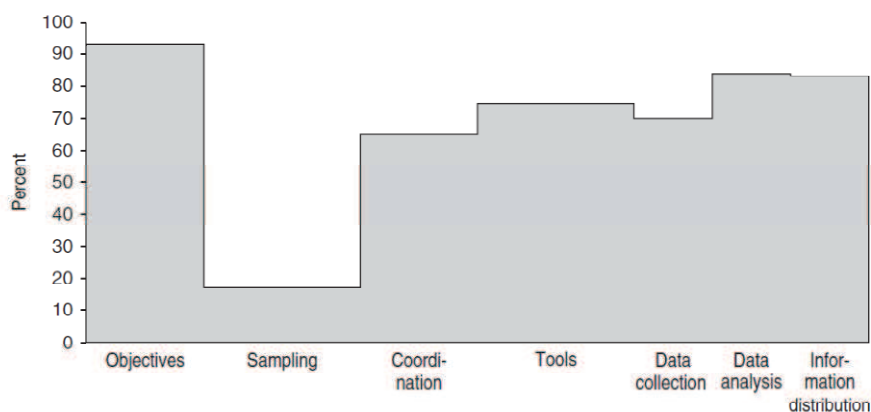


Figure 5 : Représentation en histogramme des résultats de la méthode OASIS selon l'approche HACCP (d'après Hendrikx *et al.*, 2011)

1.2.1.2. Les indicateurs de performance

Le système des indicateurs de performance permet le pilotage d'un système de surveillance par ses propres animateurs, pour en vérifier de manière continue son bon fonctionnement. C'est une démarche interne propre au système qui nécessite une décision stratégique de la part des coordinateurs et l'implication de tous les acteurs. Sans cette démarche active, le bon fonctionnement et le suivi de ces indicateurs deviendraient rapidement problématique (Dufour et Hendrikx, 2011).

Les indicateurs de performance peuvent être définis comme des « variables en nombre limité, réunies dans un tableau de bord, qui permettent de calculer en continu le niveau de réalisation des activités prioritaires d'un système de surveillance épidémiologique afin d'en faciliter le pilotage » (Hendrikx et Dufour, 2004 ; Dufour et Hendrikx, 2011).

L'évaluation d'un système de surveillance par la méthode des indicateurs de performance permet donc d'avoir un suivi en continu des paramètres clés d'un système de surveillance, comme par exemple la proportion de prélèvements biologiques qui arrivent au laboratoire en moins de x jours.

Il est important d'insister sur le fait que cette méthode est un outil de diagnostic propre à chaque système, qui permet la mise en évidence de dysfonctionnements dans le but final d'améliorer la qualité du système de surveillance. Bien que cette méthode permette de comparer les performances d'un même système de surveillance à plusieurs dates, les indicateurs ne sont donc en aucun cas un moyen de comparer plusieurs systèmes entre eux, comme ça pourrait être envisagé avec des méthodes d'audits externes standardisées (Hendrikx et Dufour, 2004). Cette méthode a été validée lors de son intégration au fonctionnement du système de surveillance clinique des salmonelloses bovines en France (RESSAB). Elle s'est avérée relativement rapide à implémenter, assez peu onéreuse, et a effectivement permis d'identifier les points majeurs de d'amélioration possible du système (Hendrikx et al., 2005).

1.2.1.3. *Les limites des méthodes d'évaluation semi-quantitative*

La principale limite, commune à l'audit ou à la méthode des indicateurs de performance, réside dans le caractère subjectif de l'évaluation.

Les indicateurs de performance étant définis par les acteurs même du système de surveillance soumis à l'évaluation, le risque de subjectivité est particulièrement important. En effet, celui-ci réside dans la possibilité pour les acteurs de choisir uniquement des indicateurs sur lesquels le système serait bien noté ce qui engendrerait une surestimation artificielle des performances du système. De plus, si les indicateurs ne correspondent pas aux activités prioritaires du système de surveillance, la démarche pour les satisfaire pourrait faire dévier les pratiques et donc le bon fonctionnement du système et le rendre instable (Majeed et Voss, 1995). En effet, dans ce cas, il est possible que les acteurs priorisent les activités évaluées par les indicateurs au dépend de celles permettant la réalisation des objectifs prioritaires du système. Il devient donc dangereux pour la survie du système d'utiliser ce système d'indicateurs de performance à des fins répressives (avertissements officiels, interventions de la hiérarchie, etc.). Ces biais pourraient être cependant limités par l'implication d'une personne externe au système pour l'établissement d'indicateurs objectifs et pertinents (Hendrikx et al., 2011).

Ces problèmes de subjectivité sont sensiblement moins marqués lors des audits externes du fait précisément de l'intervention d'un groupe d'experts en surveillance indépendants du système. Cependant, comme l'évaluation réside dans l'appréciation personnelle de l'état de complétion de chacun des 78 critères à évaluer (pour la méthode

OASIS), il est probable qu'une hétérogénéité de la notation apparaisse du fait des sensibilités différentes des évaluateurs. Cependant, grâce aux guides de notation fournis dans la plupart des méthodes d'audit et du fait de la combinaison des critères pour produire les résultats de l'évaluation, ces possibles hétérogénéités dues à la subjectivité peuvent être réduites. Cela a pu être mis en évidence lors d'un atelier de travail au Vietnam faisant intervenir trois groupes d'experts indépendants pour évaluer l'efficacité de la surveillance de l'influenza aviaire H5N1 (Peyre *et al.*, 2011).

1.2.2. Les méthodes d'évaluation quantitatives

Les outils semi-quantitatifs de diagnostic de performance présentés succinctement ci-dessus sont indispensables pour l'identification des points critiques du fonctionnement des systèmes de surveillance et en permettre l'amélioration. Cependant, lors de l'évaluation des performances d'un système de surveillance, il est aussi très important d'arriver à estimer quantitativement la sensibilité du système. Le terme « sensibilité » employé ici comprend deux notions : la capacité à détecter une maladie si elle est présente sur un territoire, et la capacité à détecter l'ensemble des cas d'une maladie présents sur un territoire (German *et al.*, 2001).

Les évaluations quantitatives de la sensibilité d'un système permettent une approche différente de l'évaluation de son bon fonctionnement, et constituent en cela des mesures indispensables et complémentaires des approches semi-quantitatives (German, 2000).

Cependant, les procédures de surveillance se heurtent souvent à des obstacles rendant problématique l'estimation de la sensibilité des systèmes de surveillance. Les deux principaux obstacles sont la détection non-aléatoire des cas et l'absence de test de diagnostic parfait. En effet, il est très difficile et souvent trop coûteux de construire un système de surveillance permettant une détection équiprobable des cas sur un territoire. De plus en plus de systèmes de surveillance utilisent maintenant des protocoles de surveillance ciblée, favorisant la détection des cas dans les populations les plus à risque pour diminuer les coûts (Stärk *et al.*, 2006). Cette détection non-aléatoire des cas est une première contrainte. De plus, les outils de diagnostic permettant la mise en évidence des infections ne sont jamais d'une efficacité parfaite (Joseph *et al.*, 1995) et souffrent souvent d'un défaut de sensibilité ou de spécificité dont l'importance est parfois inconnue en pratique. Ces contraintes conduisent à des difficultés à estimer le nombre réel de cas sur un territoire et constituent donc des entraves à l'estimation directe de la sensibilité d'un système de surveillance (CDC, 2001 ; Martin *et al.*, 2007a).

Des outils statistiques sont en cours de développement (ou d'adaptation) en surveillance des maladies animales pour pallier ces difficultés. Sont présentées succinctement ici les deux principales méthodes appliquées dans un contexte vétérinaire : les arbres de scénarios permettant le calcul de la sensibilité d'un système de surveillance en terme de capacité d'un système de surveillance à détecter une maladie si elle est présente, et les méthodes de capture-recapture estimant la sensibilité d'un système en terme de capacité à détecter l'ensemble des cas d'une maladie présente sur un territoire. Ces dernières méthodes ne sont que citées dans cette partie car elles font l'objet de toute la suite de ce travail.

1.2.2.1. Les arbres de scénarios

L'utilisation d'arbres de scénarios permet de calculer la capacité d'un système de surveillance à détecter une maladie sur un territoire sachant qu'elle est présente à un taux de prévalence limite P^* et donc d'en déduire la probabilité que la maladie soit absente sachant qu'elle n'a jamais été détectée (Martin *et al.*, 2007a). Le système de surveillance (ou chacun de ses composants) est considéré comme un test diagnostic appliqué à une population pour détecter la maladie. Dans le cadre d'enquêtes structurées aléatoirement, les méthodes d'estimation de la sensibilité de la détection sont bien formalisées (Cannon et Roe, 1982 ; Cameron et Baldock, 1998 ; Dufour *et al.* 2001) mais sont inefficaces dans le cas de données complexes et non-aléatoires. Dans cette situation, les modèles stochastiques d'arbres de scénario peuvent être utiles pour estimer la sensibilité de la surveillance (Martin *et al.*, 2007a).

Un système de surveillance général peut être scindé en plusieurs composants. Les arbres de scénario divisent la population générale surveillée (au sein de laquelle la prévalence et la probabilité de détection sont hétérogènes) en plus petit groupes à l'intérieur desquels chaque individu a la même probabilité d'être infecté et détecté, sachant que la population générale est infectée à un niveau P^* . Un exemple simple d'arbre de scénario est présentée en Figure 6, mais des arbres plus complexes sont souvent utilisés (Martin *et al.*, 2007b ; Christensen *et al.*, 2011). Au bout de chaque branche de l'arbre, il est possible d'exprimer la probabilité d'occurrence de l'évènement associé (détecté ou non détecté), en fonction des probabilités intervenant le long de la branche considérée. Chaque probabilité intervenant dans les branches peut alors être estimée en fonction des données observées. Dans la situation où tous les composants du système sont indépendants les uns des autres, la sensibilité générale du système de surveillance Se_{ss} peut être déduite de la manière suivante :

$$Se_{ss} = 1 - \prod_{i=1}^N \Pr (T^-)_i$$

avec $\Pr(T^-)_i$ la probabilité d'occurrence d'un test négatif au bout de la $i^{\text{ème}}$ branche de l'arbre de scénario conditionnellement à la présence de la maladie sur le territoire (Hood *et al.*, 2009).

Ces méthodes sont principalement utilisées en surveillance des maladies animales pour démontrer l'absence d'une maladie sur un territoire. En effet, en se fixant *a priori* un seuil de prévalence en deçà duquel on définit le territoire comme indemne, on peut calculer la valeur prédictive négative (VPN) du système de surveillance si la maladie était présente à ce taux de prévalence. Si la VPN calculée est supérieure à 95%, on peut alors décider que le territoire est indemne. Ces méthodes ont été introduites par Martin *et al.* (2007a, 2007b), et sont de plus en plus utilisées dans cette optique de démonstration de territoire indemne (Blickenstorfer *et al.*, 2011 ; Christensen *et al.*, 2011 ; Wahlström *et al.*, 2011).

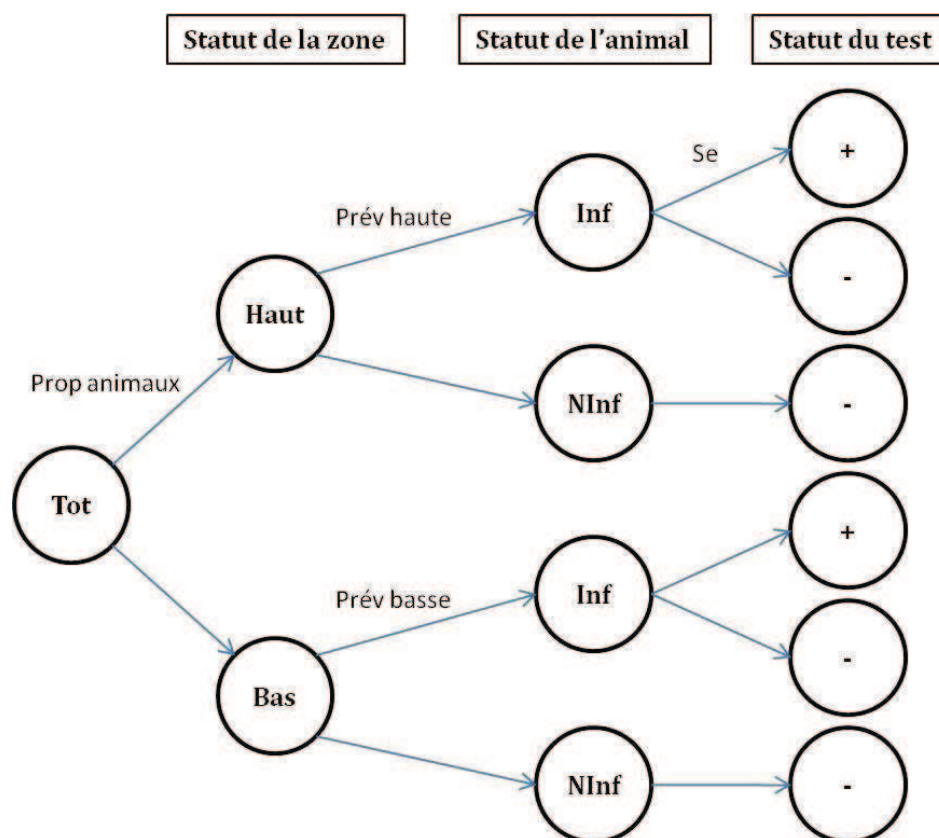


Figure 6 : Exemple simple d'arbre de scénario. Tot : ensemble de la population étudiée ; Haut : zone fortement infectée ; Bas : zone faiblement infectée ; Inf : l'animal échantillonné est infecté ; NInf : l'animal échantillonné est sain ; + : le test est positif ; - : le test est négatif ; Prop animaux : proportion d'animaux en zone fortement infectée ; Prév haute : prévalence en zone fortement infectée ; Se : sensibilité du test. (D'après Hood *et al.*, 2009)

1.2.2.2. Les méthodes de capture-recapture

Les méthodes de capture-recapture permettent quant à elles, d'estimer le nombre total de cas d'une maladie présente sur un territoire et donc la sensibilité d'un système de surveillance en termes de capacité à détecter l'ensemble des cas d'une maladie. Ces méthodes sont le sujet de cette thèse et font donc l'objet de la suite de ce manuscrit.

2. Les méthodes de capture-recapture en surveillance épidémiologique

Initialement développées en écologie pour estimer les tailles des populations sauvages puis les paramètres de dynamique de ces populations, les méthodes de capture-recapture ont rapidement été appliquées en santé publique pour estimer le nombre d'individus atteints par une certaine maladie. Dans cette deuxième partie d'*Introduction*, nous présentons tout d'abord un historique des méthodes de capture-recapture et ses principaux développements de l'écologie à l'épidémiologie. Dans un deuxième temps, nous proposons une revue des différentes applications en surveillance des maladies infectieuses humaines, puis animales.

2.1. *Historique et développement des méthodes de capture-recapture*

2.1.1. **Les premiers pas**

En Septembre 1802, Pierre Simon Laplace (1749-1827), mathématicien, astronome et physicien français, a utilisé une approche de capture-recapture pour estimer le nombre de personnes vivant en France (Cochran, 1978). A cette époque, un registre annuel des naissances était tenu dans l'ensemble du pays ; l'année précédant son étude, le nombre de naissances a globalement été estimé à un million. En parallèle, dans certaines communes françaises gérées par des maires « *zélés et intelligents* », Laplace a réussi à obtenir un recensement des habitants, ainsi que le registre des naissances. Il a ainsi pu estimer le taux de natalité annuel dans ces régions à 0.0353 obtenant ainsi grâce à l'estimation du nombre de naissances à l'échelle de la France, une estimation de la population française, s'élevant donc à 28 328 612 personnes (Laplace, 1786). Le principe de base des méthodes de capture-recapture était établi.

Alors que Laplace est généralement considéré comme l'instigateur des méthodes de capture-recapture, il a été précédé de près de 200 ans par John Graunt qui utilisa des méthodes semblables pour étudier la population vivant en Angleterre au début des années 1600 (Hald, 1998).

La théorie de ces méthodes de capture-recapture a par la suite grandement évolué, étendant ses domaines d'applications à des contextes très variés. Cependant, il est très largement admis que les

concepts de base sous-tendant toutes ces extensions reposent sur les travaux pionniers de Graunt et de Laplace (Amstrup *et al.*, 2005).

2.1.2. L'utilisation en écologie

2.1.2.1. Estimer des tailles de population

Malgré les travaux précurseurs de Graunt et de Laplace, ce n'est qu'en 1894 que se formalisa la méthode de capture-recapture grâce à Petersen et à ses travaux sur les populations de poissons (Petersen, 1896).

Petersen mit en place la méthode dite « à deux sources » afin d'estimer le nombre de poissons vivant dans le Limfjord au Danemark : lors d'une première session de capture, il marqua les poissons piégés puis les relâcha, et procéda ensuite à une deuxième session de capture au cours de laquelle il observa des poissons marqués et des poissons non marqués. La proportion de poissons marqués parmi ceux capturés lors de la deuxième session fournit une estimation de la probabilité de capture. Il a donc suffi à Petersen de diviser le nombre de poisson capturés lors de la première session par cette probabilité de capture pour estimer le nombre total de poissons présents dans la zone d'étude sans les avoir tous capturés.

Quelques années plus tard et indépendamment de ces travaux, la méthode de calcul a aussi été formalisée par Lincoln au cours d'une étude sur la taille d'une population de canards aux Etats-Unis (Lincoln, 1930). En hommage à ces deux travaux de base, l'estimateur proposé est classiquement appelé *estimateur de Lincoln-Petersen*. Par la suite, des améliorations de cet estimateur ont été apportées notamment grâce aux travaux de Chapman (1951) et de Seber (1970). Le calcul de ces estimateurs basés sur deux captures successives repose sur trois principales hypothèses fortes : les probabilités de capture au sein de chaque session de capture sont *homogènes* (chaque individu a la même probabilité de capture), les captures sont *indépendantes* l'une de l'autre (être capturé ne modifie pas la probabilité d'être recapturé), et la population est *fermée* (il n'y a pas de modification majeure de la population : pas d'arrivées ni de départs d'individus).

Zoe Emily Schnabel (1938) fut la première à introduire une troisième capture puis à étendre le principe à K captures, toujours dans l'objectif d'estimer le nombre de poissons vivant dans un lac. Par la suite, grâce aux travaux de Fienberg introduisant l'utilisation des modèles loglinéaires (Fienberg, 1972), l'hypothèse d'indépendance entre les captures a pu être surmontée dès lors qu'au moins trois sessions de capture étaient réalisées.

Le développement de modèles génériques prenant en compte des hétérogénéités de capture entre les individus (modèle M_h), entre les sessions de capture (modèle M_t), la modification des probabilités de capture si l'individu a déjà été capturé (modèle M_b) et permettant une combinaison de tous ces facteurs (modèle M_{th} , M_{tb} , M_{thb} , etc.) a alors ouvert la voie à des analyses plus souples et plus fines des données de capture-recapture. Des revues de ces modèles ont été proposées par Seber (1992) et Chao (2001).

2.1.2.2. Estimer des paramètres de dynamique de population

Jusque là, les méthodes de capture-recapture avaient pour but d'estimer des tailles de population. Les paramètres de dynamique de population (natalité et mortalité/migration) conditionnant le caractère fermé ou ouvert de la population, étaient alors considérés comme des paramètres de nuisance (Lebreton *et al.*, 1992).

Suite aux travaux précurseurs de Cormack (1964), Joly (1965) et Seber (1965), des avancées significatives sur l'analyse des données de capture-recapture ont pu être réalisées. Ainsi, l'intérêt est passé de l'estimation des tailles de populations à l'estimation des paramètres dynamiques. De très nombreux modèles ont alors été développés (Pollock, 1975 ; Buckland, 1980 ; Burnham *et al.*, 1984 ; Cormack, 1989) permettant de modéliser des hétérogénéités dans les probabilités de capture et de survie en fonction des individus, des occasions de capture et des histoires de captures passées.

Très simplement et comme précédemment, lors de K occasions de capture, chaque individu de la population étudiée peut être capturé (puis relâché). Donc à chaque occasion de capture, il est indiqué pour chaque individu identifié s'il a été capturé ou non. Ainsi, à chaque individu est associée son histoire de capture comme une suite de 0s (l'individu n'a pas été capturé) et de 1s (l'individu a été capturé). L'intérêt de cette méthode est qu'il est possible de modéliser la probabilité de survie d'un animal d'une occasion de capture à la suivante, permettant de considérer que suite à sa dernière capture, l'individu a pu ne pas être capturé soit parce qu'il s'en est allé soit parce qu'il est mort (de manière générale, il n'a pas survécu). Des exemples clairs d'applications variées peuvent être trouvés dans Lebreton *et al.* (1992).

2.1.2.3. Les modèles multi-état

De la même manière que précédemment, des individus sont échantillonnés lors de plusieurs occasions de capture, au cours desquelles ils peuvent être capturés ou non. Cependant, entre chacune des occasions de capture, il est permis aux individus de « changer d'état ». De manière générale, les modèles multi-état considèrent des histoires de capture avec K occasions de capture et s états différents. Ainsi les histoires de capture

sont représentées par des séquences de 0s (l'individu n'a pas été capturé), et de valeurs i ($i = 1, 2, \dots, s$) (l'individu a été capturé dans l'état i).

Les probabilités de capture qui étaient uniquement temps-dépendantes dans les modèles mono-état, deviennent ici temps- et état-dépendantes, et les probabilités de survie citées précédemment sont remplacées par des probabilités de survie-transition d'un état i à un état j .

Par rapport aux modèles précédents, le nombre potentiel de paramètres passe donc de $2(K-1)$ à $s(s+1)(K-1)$, introduisant donc d'importants problèmes de stabilité et de précision des estimations ainsi que d'identifiabilité des paramètres, nécessitant d'importantes quantités de données (Lebreton et Pradel, 2002).

Ces modèles ont initialement été conçus pour permettre aux individus de changer de site géographique et ainsi d'estimer les probabilités de migration (Arnasson, 1973 ; Schwarz *et al.*, 1993). Par la suite, ces modèles multi-états ont été utilisés avec des états liés à des covariables individuelles changeant au cours du temps au lieu de sites géographiques, pour étudier par exemple la probabilité qu'un individu qui s'est reproduit une année se reproduise encore l'année suivante (Nichols *et al.*, 1994).

2.1.2.4. Les modèles multi-événement

Les modèles multi-état faisaient le postulat que les états observés chez les individus capturés correspondaient effectivement aux états réels de l'individu. Ceci peut être tout à fait vraisemblable par exemple lorsque les états correspondent aux sites géographiques où l'individu a été capturé. Cependant, dans des situations où l'état mesuré est fondé sur l'observation d'une caractéristique de l'individu, il peut être délicat d'établir avec certitude l'état réel de l'individu capturé. Pradel (2005) a donc introduit la prise en compte d'une nouvelle source d'incertitude en proposant les modèles multi-événements : ces modèles permettent de tenir compte non seulement de l'incertitude liée à la détection, mais aussi de l'incertitude liée à la détermination de l'état (Pradel, 2005).

2.1.3. De l'écologie à l'épidémiologie

2.1.3.1. Bilan de l'utilisation des méthodes de capture en écologie

Les méthodes de capture-recapture sont donc un ensemble d'outils largement utilisés en écologie pour étudier des populations surveillées de manière imparfaite dans le cadre d'études observationnelles. Ceci explique leur popularité pour l'étude des populations d'animaux sauvages.

Trois principaux objectifs auxquels ces méthodes répondent en écologie peuvent être identifiés :

- Dans le cadre *d'études ponctuelles*, ces méthodes peuvent servir à caractériser les populations en termes d'abondance (taille de la population) et de composition (structure d'âge, sexe ratio...).
- Dans le cadre *d'études ponctuelles répétées*, ces méthodes peuvent permettre d'étudier les variations temporelles de ces populations : changement des tailles de populations et changement de leur composition.
- Enfin, dans le cadre *d'études longitudinales*, elles peuvent servir à décrire les processus qui gouvernent la dynamique de ces populations (survie, recrutement, émigration, changements d'états...).

2.1.3.2. Analogie avec l'épidémiologie

L'étude des maladies, et plus particulièrement l'étude des maladies animales, est une science devant elle aussi faire face à des problèmes importants de détection imparfaite. En effet, il n'est pas réaliste d'espérer identifier toutes les unités infectées par un certain pathogène sur un territoire que ce soit à un moment donné ou au cours du temps. De cette évidence découle l'intérêt évident des méthodes de capture-recapture pour appréhender de manière non distordue la réalité d'une maladie.

La population d'étude, qui en écologie était constituée de l'ensemble des individus d'une espèce donnée, devient, dans le cas de l'épidémiologie, l'ensemble des individus infectés par un certain pathogène. Il est donc évident que les deux premiers objectifs en écologie auxquels les méthodes de capture-recapture peuvent répondre sont directement transposables à l'épidémiologie :

- Dans le cadre *d'études ponctuelles*, ces méthodes peuvent servir à déterminer de manière non biaisée l'importance réelle d'une maladie sur un territoire en estimant le nombre d'individus infectés et en identifiant les facteurs favorisant la détection. Elles peuvent aussi permettre d'étudier la composition de cette population infectée pour identifier des facteurs de risque de la maladie tout en prenant en compte l'incertitude de la détection des unités infectées.
- Dans le cadre *d'études ponctuelles répétées*, il est alors possible d'étudier les variations temporelles de ces populations infectées (variation d'abondance de l'infection et variation des facteurs de risque d'infection).

Une branche de l'épidémiologie cherche aussi à modéliser la dynamique des maladies infectieuses dans l'objectif d'estimer les paramètres épidémiologiques des

maladies étudiées (probabilité d'infection, probabilité de guérison, probabilité de réinfection...) en assignant à chaque individu soumis au risque un état infectieux (sain, infecté et guéri par exemple) pouvant changer au cours du temps (Keeling et Rohani, 2008). Ainsi, le troisième objectif auquel les méthodes de capture-recapture peuvent répondre en écologie peut lui aussi être transposé à l'épidémiologie :

- Dans le cadre *d'études longitudinales*, les méthodes de capture-recapture (à travers les modèles multi-état) peuvent servir à estimer ces paramètres de dynamique épidémiologique tout en prenant en compte l'incertitude liée à la détection des individus infectés (Rossi *et al.*, 2011).

Enfin, la détermination du statut infectieux des individus étant dépendante de la performance des tests utilisés (les tests de diagnostic sont classiquement considérés comme imparfaits), il est même possible d'étendre l'objectif précédent pour prendre en compte l'incertitude liée à l'état mesuré en utilisant les modèles multi-événement (Conn et Couch, 2009).

Les méthodes de capture-recapture en épidémiologie ne constituent pas seulement un moyen de corriger les estimations des tailles de populations infectées ou des paramètres de dynamique épidémiologique, mais peuvent être utilisées précisément pour estimer l'incertitude liée à la détection. L'estimation de la sous-détection (et donc de la sensibilité du système de surveillance) devient alors l'objet même de la modélisation.

L'utilisation des méthodes de capture-recapture en épidémiologie est donc potentiellement d'un intérêt majeur pour atteindre les objectifs classiques de l'épidémiologie (identification des facteurs de risque et estimation des paramètres de dynamique épidémiologique) tout en prenant en compte l'incertitude liée à la détection. Le champ d'application semble donc très vaste. Pourtant seul le premier objectif (estimation du nombre d'unités infectés, identification des facteurs favorisant la détection et identification des facteurs de risque d'infection) a été largement étudié en épidémiologie, et ce, presque exclusivement pour les maladies humaines. Le cadre du travail présenté dans ce manuscrit se place clairement dans le contexte de ce premier objectif mais avec une orientation tournée vers les maladies animales et vers les spécificités de leur surveillance.

2.1.4. **L'utilisation en épidémiologie**

Dans la suite de cette introduction, nous nous référons uniquement aux applications de ces méthodes qui répondent au premier objectif en épidémiologie

(estimation du nombre total d'infectés, estimation de la sensibilité de la surveillance, identification des facteurs associés à la détection).

Bien que les méthodes de capture-recapture aient une longue histoire dans le domaine de l'écologie, les applications en épidémiologie et plus spécifiquement en surveillance des maladies ne se sont développées que récemment. Ainsi, les premières applications en épidémiologie directement adaptées de l'écologie ont été initiées par les travaux de Wittes *et al.* (1968, 1974). Par la suite, de plus en plus d'applications sont apparues en santé publique et notamment depuis la parution des trois articles princeps dans ce domaine (Hook et Regal, 1995 ; IWGDMF, 1995a, 1995b).

En se référant aux premières applications pour estimer les tailles de populations fermées en écologie, la transposition à l'épidémiologie se fait en remplaçant « être capturé lors de l'occasion i » par « être dans la liste i ». Ces listes sont généralement construites grâce à différents protocoles de surveillance (registres d'hôpitaux, déclarations spontanées, etc.). De par leur nature, ces listes sont incomplètes, et le nombre de cas qui ne sont recensés par aucune des listes est inconnu. En identifiant les cas communs aux différentes listes, il est possible, sous certaines conditions, d'accéder à cette estimation, et d'en déduire la taille totale de la population infectée ainsi que les sensibilités de détection par chacun des protocoles de surveillance utilisés (IWGDMF, 1995a). Cette approche généralement appelée approche « multiliste », est la plus commune et la plus utilisée en épidémiologie pour estimer des tailles de population infectée.

Cependant, comme introduit par Hook et Regal (1995), une alternative à cette approche multiliste est de transformer ces observations en s'intéressant à la fréquence de détection. Ainsi par exemple, à partir de données de capture-recapture multilistes, on peut compter le nombre d'unités détectées par une seule source, par deux sources exactement, par trois sources exactement, etc. et inférer le nombre de cas qui ont été détectés par aucune source en modélisant les données observées par une réalisation tronquée d'une distribution discrète théorique (distributions de Poisson, binomiale, etc.). Cette approche « uniliste » est fréquente en écologie pour estimer les tailles de populations sauvage lorsque les détections d'individus se font de manière continue et non lors d'occasions discrètes de capture (Edwards et Eberhardt, 1967 ; Chao, 1988, 1989 ; Dorazio et Royle, 2003 ; Pledger et Phillpot, 2008). En santé publique, sa première utilisation remonte aux travaux de McKendrick qui, en 1926, a estimé la taille d'une épidémie de choléra en Inde en se basant sur le nombre de cas détectés dans chacun des foyers détectés comme infectés (Dahiya et Gross, 1973 ; Scollnik, 1997). D'autres applications de cette approche uniliste en épidémiologie peuvent être trouvées chez Böhning *et al.* (2004) et van Hest *et al.* (2008).

2.2. *Revue des applications des méthodes de capture-recapture en surveillance épidémiologique*

2.2.1. **Application des analyses de capture-recapture en santé publique**

Dans leurs articles princeps présentant les méthodes de capture-recapture en épidémiologie, Hook et Regal (1995) et l'International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting (IWGDMF, 1995a) ont produit une revue exhaustive des applications en santé publique jusqu'au 1^{er} janvier 1995. L'ensemble de ces applications peut être subdivisé en six catégories. Une première partie des applications, la plus fournie, s'intéressait à l'étude des populations pratiquant des activités illégales (drogue, prostitution...) pouvant être associées à des infections telles que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La deuxième catégorie d'applications utilisait les méthodes de capture-recapture pour estimer l'incidence du diabète insulino-dépendant. Depuis lors, les méthodes de capture-recapture font figure de référence dans cette catégorie. La troisième catégorie s'intéressait aux anomalies à la naissance (fente labiale, fente palatine, spina bifida, syndrome de Down et autres malformations congénitales). Le quatrième groupe d'applications se focalisait sur l'incidence de plusieurs cancers, et le cinquième sur l'incidence de diverses maladies non infectieuses telles que l'hémophilie, les infarctus, le syndrome de Rett, etc. Enfin, quelques applications concernant les maladies infectieuses telles que le VIH, le tétanos ou la rougeole ont pu être identifiées, formant la sixième catégorie d'application. Une série de références jusqu'à 1997 associée à ces cinq dernières catégories peut être trouvée en ligne¹.

Dans le cadre de son travail de doctorat intitulé « *Capture-recapture methods in surveillance of tuberculosis and other infectious diseases* », Van Hest (2007), a procédé à une revue des applications de capture-recapture en santé publique publiées entre 1997 et 2006. Il remarqua que plus d'une centaine d'articles s'intéressaient toujours aux applications traitant de maladies chroniques, pouvant généralement être classées dans les mêmes catégories que précédemment. Cependant il put noter que de nouvelles maladies d'évolution lente, notamment neurologiques, apparaissaient dans les maladies d'intérêt (maladie de Parkinson, épilepsie, myasthénie grave, migraine hémiplégique, etc.). Au-delà de ces considérations, van Hest a aussi identifié toutes les applications s'intéressant aux maladies infectieuses entre 1997 et 2006. Une vingtaine de maladies infectieuses ont ainsi été étudiées dont les cinq majoritaires étaient la tuberculose, le VIH, le paludisme, la

¹ <http://www.pitt.edu/~yuc2/cr/main.htm>

méningite et la coqueluche. La grande majorité des applications s'intéressaient à l'Europe et aux Etats-Unis, et utilisaient une méthodologie à deux sources ([van Hest, 2007](#)).

Concernant les articles publiés après 2007, une recherche sur Pubmed, avec comme mots-clé « *capture-recapture AND health* » ou « *capture-recapture AND epidemiology* », nous a permis d'identifier 65 articles. Parmi ces articles, huit ont été écartés car traitant d'aspects méthodologiques, ou d'applications non liées à des phénomènes de santé publique. Comme illustré dans la Figure 7, parmi les 57 articles restants, 20 articles (26 %) s'intéressent à des maladies non infectieuses (diabète, sclérose, drépanocytose, etc.), 16 (21 %) à des maladies infectieuses, 11 (14 %) à des problèmes de mortalité et de malformation, 7 (9 %) aux populations pratiquant des activités illégales (prostituées, drogués, populations violentes) et 3 (4 %) aux populations souffrant de problèmes psychologiques.

Le Tableau 1 détaille les 16 applications concernant les maladies infectieuses en santé publique. Les maladies infectieuses étudiées sont assez variées mais la tuberculose et la méningite sont toujours les plus citées. Sur ces 16 articles, 9 (56 %) portaient sur l'Europe, 2 (13 %) sur l'Asie, 2 (13 %) sur l'Afrique, 2 (13 %) sur le Maghreb/Moyen Orient, et 1 (6 %) sur l'Amérique du sud, illustrant clairement les difficultés à appliquer ces méthodes dans des contextes de ressources limitées ([van Hest et al., 2011](#)). A l'instar des applications parues antérieurement, la méthode à deux sources est toujours la plus utilisée pour estimer simplement la sous-notification des cas (63 % des applications).

Il est intéressant de noter que l'utilisation de tels mots-clés ne permet pas d'identifier les applications unilistes de capture-recapture en santé publique, car le lien thématique entre les termes capture-recapture et approche uniliste est encore peu formalisé en épidémiologie bien qu'il ait déjà été évoqué ([Hook et Regal, 1995](#) ; [van Hest et al., 2008](#)). On peut cependant citer les travaux de [Scollnik \(1997\)](#), [Böhning et al. \(1997\)](#), [van Hest et al. \(2007\)](#), [Cruyff et van der Heijden \(2008\)](#) et [Puza et al. \(2008\)](#) qui font appel à cette approche dans le domaine de la santé publique.

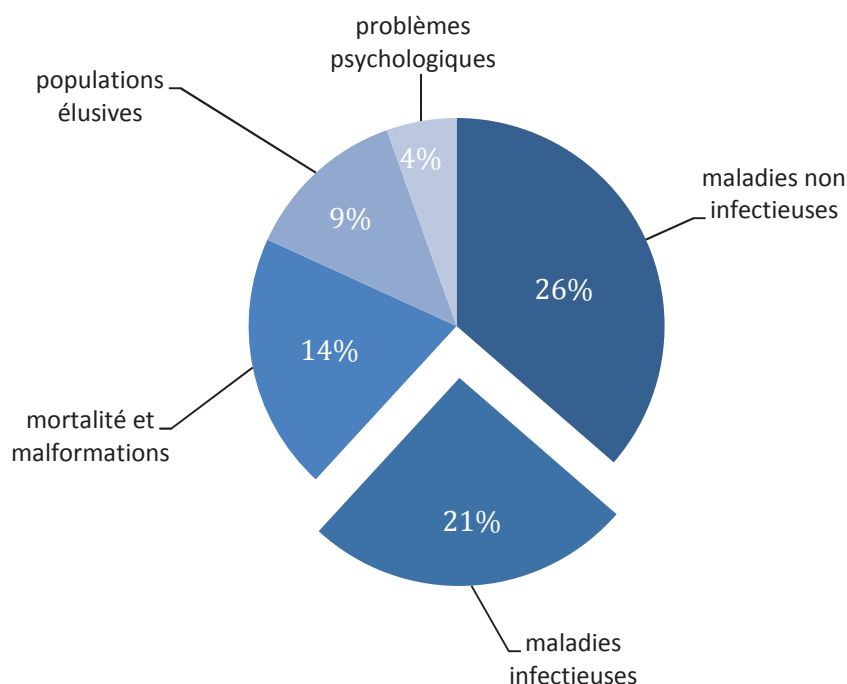


Figure 7 : Répartition des cas d'application des analyses de capture-recapture en santé publique de 2007 à 2011

2.2.2. Application des analyses de capture-recapture en surveillance des maladies animales

En surveillance des maladies animales, l'idée d'utiliser les approches de capture-recapture semble remonter à 1999 lorsque Cameron essaya d'estimer le nombre de foyers de fièvre aphteuse dans trois provinces du nord de la Thaïlande en utilisant les résultats d'une étude sérologique en plus de la notification officielle des foyers (Cameron, 1999). Malheureusement, du fait d'un échantillon trop petit, le nombre de cas communs aux deux sources n'était pas suffisant pour calculer des estimateurs robustes.

Ce n'est qu'en 2005 qu'est apparue la première publication dans la revue *Preventive Veterinary Medicine* (Del Rio Vilas *et al.*, 2005). Il s'agissait d'estimer au Royaume-Uni le nombre d'élevages ovins infectés par l'agent de la tremblante classique pour en déduire la sensibilité du système de surveillance à l'échelle des élevages. Pour cette application, une approche à trois listes a été adoptée, en considérant qu'un élevage infecté pouvait être détecté (à travers la détection des animaux infectés) par un, deux ou par les trois protocoles de surveillance de la tremblante : surveillance clinique,

surveillance active en abattoir et surveillance active à l'équarrissage. Cependant, du fait des mesures de police sanitaire mises en place dès la détection des premiers cas de tremblante dans un élevage infecté, les cas communs aux différentes sources étaient en très faible nombre, empêchant là encore d'en déduire des estimateurs robustes.

Del Rio Vilas et Böhning (2008) ont alors considéré les données issues de la surveillance de la tremblante comme des données de comptage. Ils ont adapté l'approche uniliste au concept de l'élevage : un élevage peut être détecté x fois si x animaux sont détectés. Cette alternative s'est révélée plus adaptée au contexte étudié car elle contournait la limitation due au faible recouvrement des sources rencontrée lors de l'analyse à trois sources. L'exemple de la tremblante ovine au Royaume-Uni a par la suite été largement utilisé plus pour illustrer divers développements méthodologiques statistiques de l'approche uniliste que dans un objectif de description épidémiologique. Dans cette catégorie, on peut citer les travaux de Böhning et Del Rio Vilas (2008), Navaratna *et al.* (2008), Böhning et Del Rio Vilas (2009), et Böhning *et al.* (2011).

Enfin, la dernière publication recensée à ce jour a tenté d'estimer l'incidence de la theileriose et sa mortalité associée en Tanzanie en utilisant une approche à deux sources (Kivaria et Noordhuizen, 2010). Les sources utilisées comprenaient les registres des élevages de la zone d'étude et les résultats d'un questionnaire mené dans le cadre d'une étude transversale sur les mammites.

Un synopsis des études de capture-recapture en surveillance des maladies animales jusqu'en décembre 2011 est présenté dans le Tableau 2.

Référence	Maladie	Pays	Méthode	Objectif de l'application
Vong et al. (2011)	Dengue	Cambodge	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Lambo et al. (2011)	Tétanos	Pakistan	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Bassili et al. (2010)	Tuberculose	Egypte	CR 3 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Ladhani et al. (2010)	Paludisme	Royaume-Uni et Irlande	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Durusoy et Karababa (2010)	Maladies infectieuses diverses	Turquie	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Odega et al. (2010)	Rougeole	Nigéria	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Paranthaman et al. (2009)	Méningite à méningocoque	Royaume-Uni	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Porten et al. (2009)	Ulcère de Buruli	Cameroun	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Cojocarui et al. (2009)	Tuberculose	Roumanie	CR 3 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Dubos et al. (2009)	Méningite à méningocoque	France	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Baussano et al. (2008)	Tuberculose	Italie	CR 3 sources	Estimation de l'incidence
				Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Crofts et al. (2008)	Tuberculose	Angleterre et Pays de Galles	CR 3 sources	Estimation de l'incidence
Liese et al. (2008)	Varicelle	Allemagne	CR 3 sources	Estimation de l'incidence
Howitz et al. (2008)	Méningite à méningocoque	Danemark	CR 2 sources	Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Maia-Elkoury et al. (2007)	Leishmaniose	Brésil	CR 3 sources	Estimation de l'incidence
				Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Trijbels-Smeulders et al. (2007)	Streptocoque	Pays-Bas	CR 2 sources	Estimation de l'incidence

Tableau 1 : Etudes de capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses humaines publiées entre 2007 et 2011.

Référence	Maladie	Pays	Méthode	Objectif de l'application
Del Rio Vilas et al. (2005)	Tremblante classique	Royaume-Uni	CR 3 sources	Estimation de l'incidence
				Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Del Rio Vilas et Böhning (2008)	Tremblante classique	Royaume-Uni	CR uniliste	Estimation de l'incidence
				Estimation de l'exhaustivité de la surveillance
Böhning et Del Rio Vilas (2008)	Tremblante classique	Royaume-Uni	CR uniliste	Promouvoir les estimateurs non-paramétriques prenant en compte des covariables
Navaratna et al. (2008)	Tremblante classique	Royaume-Uni	CR uniliste	Promouvoir l'estimateur de Zelterman pour des données clusterisées
Böhning et Del Rio Vilas (2009)	Tremblante classique	Royaume-Uni	CR uniliste	Etudier la relation entre le nombre de cas détectés et la taille des élevages
Kivaria et Noordhuizen (2010)	Theileriose	Tanzanie	CR 2 sources	Estimation de l'incidence
Böhning et al. (2011)	Tremblante classique	Royaume-Uni	CR uniliste	Promouvoir une généralisation de l'estimateur de Zelterman
				Estimation de l'exhaustivité de la surveillance par comtés

Tableau 2 : Etudes de capture-recapture appliquées aux maladies infectieuses animales publiées au 1^{er} janvier 2012.

3. Problématique et objectifs de la thèse

Bien qu'exploitées très largement et depuis relativement longtemps dans le domaine de la santé publique pour estimer les tailles de population infectées et en déduire la sensibilité de la surveillance (Hook et Regal, 1995), l'utilisation des méthodes de capture-recapture en épidémiologie des maladies infectieuses animales peut être considérée comme récente (Drewe *et al.*, 2012). En effet, la première application ne semble remonter qu'à 1999 (Cameron, 1999), et la première publication à 2005 (Del Rio Vilas *et al.*, 2005). Depuis lors, seulement trois autres articles d'épidémiologie animale utilisant ces méthodes ont été publiés. L'ensemble de ces applications concernaient uniquement deux contextes : la tremblante du mouton en Grande Bretagne et la theileriose en Tanzanie. Des questions demeurent donc quant à l'intérêt, la pertinence et les limites de ces méthodes dans le contexte de la surveillance des maladies infectieuses animales, environnement nettement différent de celui de la surveillance des maladies humaines (Ducrot *et al.*, 2010).

C'est dans ce contexte que se situe l'ensemble du travail entrepris et présenté dans ce manuscrit de thèse. La problématique générale du travail que nous avons mené a donc consisté à essayer de répondre à la question suivante :

« Quels sont les intérêts et les limites des méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies animales ? »

Pour répondre à cette question de recherche générale, nous avons choisi quatre systèmes de surveillance représentatifs de la variabilité des données générées par les systèmes de surveillance. Les systèmes choisis étaient différents par leur complexité, leur efficacité, les zones géographiques surveillées, les contextes socio-économiques et les maladies d'intérêt. Puis, nous avons tenté d'identifier et d'appliquer les méthodes de capture-recapture qui nous semblaient les plus pertinentes compte tenu des données générées par chacun des différents systèmes de surveillance retenus. Nous avons ainsi pu mieux apprécier l'intérêt et les limites de ces méthodes en surveillance des maladies animales, et proposer des pistes de recherche pour de futurs travaux.

Le manuscrit est construit suivant le plan suivant :

- Le chapitre **MATERIELS ET METHODES GENERAUX** présente les outils utilisés pour répondre à la question de recherche. En première partie sont abordés les systèmes de surveillance des maladies animales considérés (matériels nourrissant notre travail) : y sont exposés les différents types de données générés par les systèmes de surveillance des maladies animales ainsi que les quatre applications utilisées dans ce travail. Nous introduisons

donc les **systèmes de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge, de l'influenza aviaire en Egypte, de la tremblante classique du mouton en France et de l'influenza aviaire en Thaïlande**, en soulignant les particularités de ces systèmes au regard des analyses de capture-recapture. En deuxième partie, nous présentons les méthodes de capture-recapture (méthodes exploitées dans notre travail) sur lesquelles nous nous sommes penchés pour étudier les systèmes de surveillance *sus cités*.

- Le chapitre **RESULTATS DES APPLICATIONS** présente les quatre applications (correspondant à quatre parties distinctes), car elles sont précisément le fruit du travail général mené pendant ces trois ans pour répondre à la question de recherche. Pour chaque application, sont présentés une réflexion sur la méthode de capture-recapture la plus adaptée pour valoriser les données générées par la surveillance, les résultats de l'évaluation du système de surveillance, et une discussion de l'application.
- Le chapitre **DISCUSSION GENERALE** tente de formuler une réponse la plus générale possible à notre question de recherche, en s'appuyant sur les quatre applications réalisées dans le cadre de ce travail, ainsi que sur la littérature existante. Les perspectives de ce travail sont aussi longuement commentées.
- En **CONCLUSION**, nous reprenons de manière synthétique l'ensemble des principales leçons issues de ce travail.

Chapitre 2

MATERIEL ET METHODE GENERAUX

Dans le contexte de la surveillance des maladies du bétail, l'intérêt porté aux méthodes de capture-recapture étant relativement récent, peu d'applications sont encore disponibles (Drewe *et al.*, 2012). Ceci empêche une prise de recul suffisante pour discuter efficacement l'intérêt de ces méthodes. La démarche que nous avons voulu adopter a consisté à essayer de classer les différentes situations que l'on peut rencontrer dans le domaine de la surveillance des maladies du bétail, à identifier des systèmes de surveillance réels illustrant ces différentes situations, et à appliquer la méthode de capture-recapture qui nous paraissait être la plus pertinente dans la situation considérée.

Ce chapitre *MATERIEL ET METHODE GENERAUX* reflète la démarche que nous avons suivie au cours de ce travail pour comprendre l'intérêt des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies animales : approcher indépendamment les systèmes de surveillance et les méthodes de capture-recapture. D'un côté, nous avons étudié les différents types de systèmes de surveillance existants et en avons sélectionné plusieurs, représentatifs de la diversité des données qu'un système de surveillance peut générer ; d'un autre côté, nous avons assimilé les différentes méthodes de capture-recapture pour être en mesure, pour chaque application, de pouvoir sélectionner l'approche la plus pertinente.

Dans ce chapitre, nous proposons donc de présenter les deux types d'outils nécessaires à cette analyse. Dans la première partie de ce chapitre, nous abordons les systèmes de surveillance en en proposant une classification relative aux différents types de données générées par les systèmes de surveillance, ainsi que les exemples considérés. Dans une deuxième partie, nous exposons les différentes méthodes de capture-recapture disponibles que nous avons utilisées pour mener à bien les évaluations quantitatives des systèmes de surveillance considérés. Ces évaluations seront, elles, présentées dans le chapitre suivant.

1. Les systèmes de surveillance : matériel des différentes applications

Pour apprécier l'utilité des méthodes de capture-recapture afin d'évaluer quantitativement les systèmes de surveillance des maladies animales, nous avons tout d'abord essayé de bien identifier quels pouvaient être les différents types de systèmes de surveillance dont les données générées pouvaient être analysées par les approches proposées. Après avoir exposé cette typologie, nous présentons les systèmes de surveillance retenus permettant d'illustrer chacune des situations envisagées. Les différents systèmes de surveillance retenus ont fait l'objet d'études détaillées qui sont présentées dans le chapitre suivant.

1.1. Classification des systèmes de surveillance

Cette classification proposée a été évidemment conditionnée par une vision de la surveillance orientée vers les méthodes de capture-recapture. Elle ne prétend donc en aucun cas servir de référence, mais plutôt de cadre de réflexion pour rendre la démarche suivie plus cohérente. Une autre proposition de classification des systèmes de surveillance peut être trouvée dans Dufour et Audigé (1998) et Dufour et Hendrikx (2011),

Nous avons tout d'abord pu classer les systèmes de surveillance selon leur *complexité*. Ainsi, certains systèmes, que l'on considèrera comme *simples*, ne sont fondés que sur un seul protocole de détection, alors que d'autres, que l'on considèrera comme *complexes*, associent plusieurs protocoles de surveillance distincts. Ce que nous appelons donc complexité fait donc référence à la structure des systèmes de surveillance, à leur capacité à générer plusieurs listes de cas.

La seconde dichotomie qu'il nous a paru intéressant de faire concerne la *quantité de données produites*. Ce facteur fait donc appel non seulement à la nature de la maladie (contagiosité) mais aussi à l'efficacité de la surveillance.

Les systèmes de surveillance peuvent donc schématiquement être classés en quatre catégories :

- les systèmes de surveillance simples générant peu de données
- les systèmes de surveillance complexes générant peu de données
- les systèmes de surveillance simples générant beaucoup de données
- les systèmes de surveillance complexes générant beaucoup de données.

1.1.1. Classification des systèmes de surveillance selon leur complexité

1.1.1.1. Les systèmes de surveillance simples

Les systèmes de surveillance simples sont des systèmes fondés sur un protocole de surveillance unique. Toutes les unités infectées par la maladie considérée ne peuvent donc être détectés que par cet unique protocole.

Un exemple de système de surveillance simple est un système reposant uniquement sur une « surveillance événementielle », aussi appelée « surveillance passive ». Cette surveillance événementielle est fondée principalement sur une notification volontaire des suspicions par les acteurs source (éleveurs) aux services vétérinaires qui se chargent alors de la confirmation du cas et de sa notification (Dufour et Hendriks, 2011). Ces systèmes de surveillance sont très courants dans les pays du Sud, où les ressources financières et humaines limitées empêchent des protocoles de détection parallèles.

La **surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge** est typiquement fondée sur un système de surveillance simple reposant uniquement sur une surveillance événementielle des cas cliniques (Tum et al., 2011). Le RENESA, système de surveillance français s'étant occupé de la surveillance des maladies avicoles (Drouin et al., 1995) peut aussi être considéré comme un système de surveillance simple.

1.1.1.2. Les systèmes de surveillance complexes

Les systèmes de surveillance complexes sont des systèmes associant plusieurs méthodes de surveillance.

Le socle de base est souvent constitué d'une surveillance événementielle. A celui-ci se rajoutent des protocoles de « surveillance planifiée », aussi appelée « surveillance active ». Les deux principales méthodes de surveillance planifiée sont un dépistage sur un échantillon représentatif de l'ensemble de la population cible ou un dépistage sur un échantillon ciblé tel que la surveillance sentinelle ou la surveillance basée sur le risque (Dufour et Hendriks, 2011). Les unités infectées par la maladie considérée peuvent alors être détectées soit par la surveillance événementielle, soit par un des protocoles de surveillance planifiée.

Un exemple significatif de système de surveillance complexe est le système de **surveillance de la tremblante classique du mouton en France**. Ainsi, un animal infecté peut être détecté soit parce que l'éleveur appelle le vétérinaire pour un diagnostic (surveillance événementielle), soit parce que l'animal a été testé positif à l'abattoir ou à l'équarrissage où des tests sont réalisés sur un échantillon d'animaux (surveillances planifiées) (Morignat et al., 2006 ; Fediaevsky et al., 2010). Depuis 2007, la **surveillance**

de l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) à H5N1 en Egypte est aussi un autre exemple de système de surveillance complexe faisant appel à de la surveillance événementielle, à plusieurs protocoles de surveillance planifiée (surveillance basée sur le risque, surveillance dans les marchés de volailles vivantes, surveillance des animaux abattus...).

Notons qu'un système de surveillance n'est qualifié de complexe que si l'identifiant de chaque cas détecté est associé à l'identifiant du protocole de surveillance correspondant. Ainsi, un système de surveillance épidémiologique peut être complexe en théorie (faisant appel à plusieurs protocoles de détection), mais considéré comme simple si l'identité du protocole de détection associé à chaque cas est perdue. Ainsi, le protocole de **surveillance de l'IAHP à H5N1 en Thaïlande** a beau mettre en œuvre différents protocoles de surveillance, les données de détection générées (où les identités des protocoles de surveillance sont occultées) correspondent à celles d'un système simple.

1.1.2. **Classification des systèmes de surveillance selon la quantité de données générées**

Classer les systèmes de surveillance en fonction de la quantité de données générées est une entreprise assez délicate car aucun cadre précis ne la délimite. Nous proposons ici quelques pistes de réflexion sur cette classification dans le contexte particulier des méthodes de CR en surveillance des maladies animales.

Comme indiqué plus bas, les données de capture-recapture reposent sur des détections multiples de l'unité épidémiologique dont on veut estimer l'abondance. Par conséquent, dans un tel contexte, un système de surveillance générant beaucoup de données peut être défini comme un système de surveillance produisant potentiellement de multiples détections de chaque unité épidémiologique, soit un nombre moyen de détections par unité détectée élevé. A l'inverse un système de surveillance générant peu de données peut être défini comme un système de surveillance produisant très peu de détections multiples, soit un nombre moyen de détections par unité détectée faible.

Contrairement aux pratiques utilisées pour contrôler les maladies humaines, les pratiques de contrôle des maladies animales peuvent consister à abattre les animaux infectés pour éliminer une maladie (exemple de la fièvre aphteuse en Grande Bretagne en 2001). De plus, beaucoup de protocoles de surveillance reposent sur un dépistage individuel post-mortem des maladies (notamment à l'abattoir ou à l'équarrissage). Il est donc courant qu'un animal détecté comme infecté par un certain pathogène soit déjà mort, ou sur le point d'être abattu. Cela laisse donc entendre que les possibilités de détections multiples à l'échelle individuelle sont souvent limitées.

Lorsque l'on étudie les maladies du bétail, l'unité épidémiologique peut souvent être non pas l'individu, mais une unité *supra-individuelle* définie par une très forte cohésion épidémiologique et dont les unités la composant sont soumises au même risque (Toma *et al.*, 1999). L'exemple le plus évocateur d'une telle unité supra-individuelle est le troupeau (regroupant plusieurs individus). L'unité épidémiologique peut aussi être définie à des échelles administratives telles que la commune ou le sous-district (regroupant plusieurs troupeaux). Ainsi, dès lors que l'unité épidémiologique dont on veut estimer l'abondance (exemple du troupeau) est constituée d'un ensemble d'unités surveillées (les animaux infectés), le système de surveillance devient capable de détecter plusieurs fois l'unité épidémiologique, même si les détections multiples à l'échelle individuelle sont impossibles.

Si l'unité surveillée est la même que l'unité épidémiologique dont on veut estimer l'abondance (que ce soit l'animal, le village, ...), alors il est bien évident que les détections multiples ne seront possibles qu'en présence de systèmes de surveillance complexes composés de protocoles non mutuellement exclusifs. Le système de surveillance de la **fièvre aphteuse au Cambodge** est un système simple dont l'unité surveillée (les villages dans lesquels des cas cliniques sont survenus) est la même que l'unité épidémiologique d'intérêt. Il ne permet donc pas les détections multiples de l'unité épidémiologique. Un tel système de surveillance peut donc être considéré comme un système produisant peu de données à l'échelle du village.

A l'inverse, si l'unité surveillée est une sous-unité de l'unité épidémiologique dont on aimerait estimer l'abondance, alors les détections multiples deviennent possibles. Nous avons identifié deux principaux facteurs influençant la multiplicité des détections au sein de l'unité épidémiologique : la contagiosité à l'intérieur de l'unité épidémiologique et l'efficacité de la surveillance de l'unité surveillée.

- Pour une efficacité de surveillance donnée, une maladie très contagieuse produisant généralement plus de cas au sein de l'unité épidémiologique qu'une maladie peu contagieuse, génère logiquement plus de détections.
- Pour une maladie contagieuse donnée, un système de surveillance efficace (par exemple une surveillance événementielle efficiente ou une surveillance active fondée sur un taux d'échantillonnage élevé) détecte plus de cas au sein d'une unité épidémiologique qu'un système de surveillance peu efficace.

Ainsi, du fait des contagiosités des maladies considérées, le système de surveillance de la **tremblante classique du mouton en France** ne produit que peu de détections multiples dans les élevages infectés, alors que les systèmes de surveillance de l'**IAHP H5N1 en Thaïlande et en Egypte** produisent de très nombreuses détections des unités administratives infectées telles que le district voire le sous-district.

Il apparait évident qu'élargir la définition de l'unité épidémiologique dont on veut estimer l'abondance permet d'inclure plus d'unités surveillées ce qui a pour conséquence d'augmenter le nombre potentiel de détections multiples. Un système de surveillance pourra donc toujours produire des données de capture-recapture exploitables, pour peu que l'unité épidémiologique considérée soit suffisamment large, mais ce qui dépend de la signification épidémiologique. Par exemple, pour la tremblante classique, on pourrait considérer comme unité épidémiologique une unité administrative telle que la commune, mais l'inférence finale aurait moins d'intérêt qu'à l'échelle de l'élevage, voire n'aurait pas de sens épidémiologique.

1.1.3. Résumé de la classification

En croisant le facteur *complexité* avec le facteur *quantité de données générées*, nous avons pu simplifier la diversité des systèmes de surveillance (au regard d'une approche de CR) en quatre catégories (voir le Tableau 3) : les systèmes simples générant peu de données, les systèmes simples générant beaucoup de données, les systèmes complexes générant peu de données et les systèmes complexes générant beaucoup de données. Il est évident que cette classification est simplifiée et donc largement imparfaite, mais elle a le mérite de définir un cadre conceptuel à l'ensemble des travaux conduits pendant cette thèse.

Pour chacune de ces quatre classes, nous avons identifié un système de surveillance (Figure 8) pour lequel nous avons essayé de réfléchir au meilleur moyen d'estimer l'abondance réelle de l'unité épidémiologique la plus pertinente. Ainsi, nous avons considéré les systèmes de surveillance de la **fièvre aphteuse au Cambodge** (systèmes simple générant peu de données), de **l'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) H5N1 en Thaïlande** (systèmes simple générant beaucoup de données), de **l'IAHP H5N1 en Egypte** (systèmes complexe générant beaucoup de données), et de la **tremblante classique du mouton en France** (systèmes complexe générant peu de données).

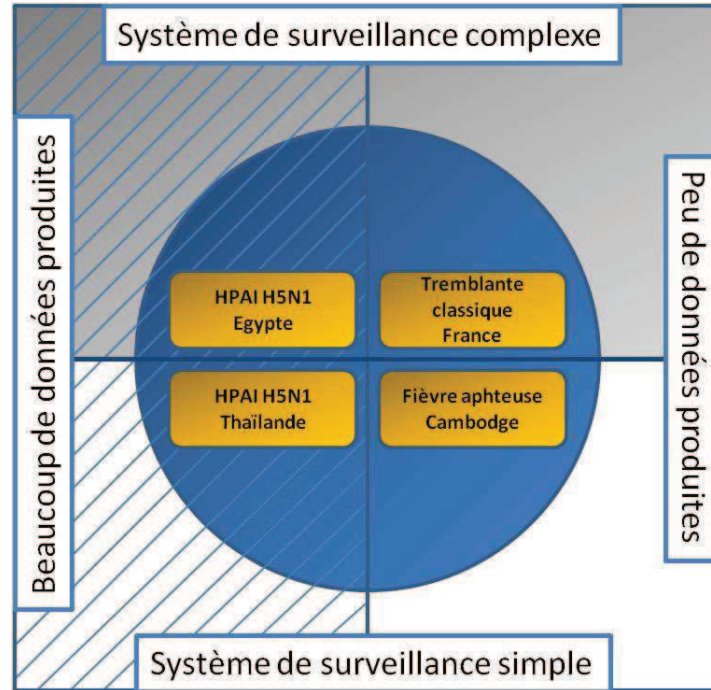


Figure 8 : Différentes catégories des systèmes de surveillance des maladies animales en fonction de la complexité du système et de la quantité de données produites

Dans la suite de cette partie du chapitre MATERIEL ET METHODE, nous présentons chacun des quatre systèmes de surveillance retenus en mettant en évidence ces caractéristiques.

Complexité	Unité surveillée VS Unité épidémiologique	Contagiosité de la maladie (ou caractéristique de la surveillance)	Détections multiples	Intensité des détections multiples ?	Classification du système de surveillance	Exemple de surveillance
SS simple	Unité surveillée semblable à l'unité épidémiologique	Indépendant de la contagiosité de la maladie (et de l'efficacité de la surveillance)	Impossibles	-	simple générant peu de données	Fièvre aphteuse au Cambodge*
	Unité surveillée compose l'unité épidémiologique	Maladie fortement contagieuse (ou surveillance efficace)	Possibles	Elevée	simple générant beaucoup de données	IAHP H5N1 en Thaïlande (u.e. = sous-district)*
		Maladie faiblement contagieuse (ou surveillance peu efficace)	Possibles	Faible	simple générant peu de données	Tuberculose en France
SS complexe	Unité surveillée semblable à l'unité épidémiologique	Protocoles de surveillance mutuellement exclusifs	Impossibles	-	complexe générant peu de données	IAHP H5N1 en Egypte (u.e. = village)
		Protocoles de surveillance indépendants mais peu efficaces	Possibles	Faible	complexe générant peu de données	NI
		Protocoles de surveillance indépendants et efficaces	Possibles	Elevée	complexe générant beaucoup de données	NI
	Unité surveillée compose l'unité épidémiologique	Maladie fortement contagieuse (ou surveillance efficace)	Possibles	Elevée	complexe générant beaucoup de données	IAHP H5N1 en Egypte (u.e. = district)*
		Maladie faiblement contagieuse (ou surveillance peu efficace)	Possibles	Faible	complexe générant peu de données	Tremblante classique en France*

Tableau 3 : Système de classification des systèmes de surveillance (SS) en fonction de leur complexité et de la quantité de données générées (* : système de surveillance utilisé pour une application dans le cadre de ce travail ; u.e. : unité épidémiologique ; NI : Non Identifiée)

1.2. *Le système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge*

La fièvre aphteuse (FA) est une des maladies les plus contagieuses qui affecte spécifiquement les artiodactyles. Cette maladie a un impact important sur le quotidien des éleveurs qui utilisent leurs animaux pour la traction au champ, comme dans la région de l'Asie du sud-est, car elle diminue leur force de travail (Forman *et al.*, 2009). De plus, cette maladie a des conséquences très importantes sur le commerce international des animaux vivants (bovins, buffles, porcs, moutons et chèvres) et de leurs produits dérivés. Pour ces raisons, l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) a lancé la campagne South East Asia and China Foot-and-Mouth Disease (SEACFMD) qui a pour objectif d'éradiquer la fièvre aphteuse en Asie du sud-est d'ici à 2020 (OIE, 2007). Cet objectif a déjà été atteint aux Philippines où, grâce à la vaccination et la situation insulaire du pays, aucun foyer n'a été reporté depuis décembre 2005. Cependant, dans tous les autres pays de l'Asie du sud-est, la fièvre aphteuse est toujours enzootique et des foyers surviennent tous les ans.

C'est pourquoi, les services vétérinaires nationaux ont besoin d'une évaluation de la situation épidémiologique de chacun de leur pays pour mettre en place des mesures de contrôle adaptées et efficaces. Cependant, ces évaluations précises sont gênées par des problèmes de sous-notification dont l'étendue est actuellement inconnue (Tum *et al.*, 2011). Une évaluation quantitative des performances de ces systèmes est donc d'un intérêt primordial (German, 2000). Pour atteindre cet objectif, nous avons utilisé les méthodes de capture-recapture pour estimer le nombre réel de villages infectés dans la province de Svay Rieng située au sud-est du Cambodge, et en déduire l'étendue de la sous-notification.

1.2.1. **Simplicité du système de surveillance**

La surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge est fondée uniquement sur une déclaration spontanée des foyers. Elle s'appuie sur un réseau d'acteurs large et très hiérarchisé reposant sur plusieurs niveaux : terrain, local, provincial, central et régional.

- Niveau terrain : les Village Animal Health Workers (VAHW). Sur le terrain, la surveillance repose sur ces VAHW qui sont des éleveurs ayant été formés par la Food and Agriculture Organization (FAO) et diverses organisations non-gouvernementales pour apporter les premiers soins aux animaux dans leur propre village. Il en existe un dans quasiment tous les villages du pays.
- Niveau local : le vétérinaire de district. A chaque district, regroupant une cinquantaine de villages, correspond un vétérinaire de district, chargé

d'établir la liaison entre les auxiliaires et l'échelon supérieur des services vétérinaires officiels. Ce vétérinaire a pour mission d'assurer les soins dans tout le district et d'organiser des réunions mensuelles regroupant l'ensemble des auxiliaires du district. Durant ces réunions, chacun peut échanger sur les diverses pathologies rencontrées et éventuellement, déclarer les foyers de grippe aviaire ou de fièvre aphteuse.

- Niveau provincial : le vétérinaire de province. A l'échelle de la province, regroupant une dizaine de districts, se trouve le bureau du vétérinaire de province qui fait directement le lien entre les vétérinaires de district et les services vétérinaires centraux.
- Niveau central : le National Veterinary Research Institute (NaVRI) et le Department of Animal Health and Production (DAHP). Le NaVRI est en charge des analyses de laboratoire pour confirmer les foyers de grippe aviaire H5N1 et de fièvre aphteuse. Le DAHP s'occupe de toute l'organisation et de l'animation du système de surveillance.
- Niveau régional : l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE). A travers le programme SEACFMD, l'OIE cherche à harmoniser la surveillance de la fièvre aphteuse dans l'ensemble de l'Asie du sud-est, à rendre transparent les résultats de la surveillance, et à établir une stratégie globale de lutte contre la maladie pour aboutir à l'éradication dans la région d'ici à 2020.

Les déclarations spontanées de cas de FA sont faites directement par les VAHW. Lors de la survenue de cas cliniques de FA dans leur village, les VAHW sont encouragés à déclarer les cas cliniques au vétérinaire de district immédiatement ou pendant les réunions mensuelles. L'information est ensuite transmise au vétérinaire de province puis au National Veterinary Research Institute (NaVRI) et au Department of Animal Health and Production (DAHP) basés à Phnom Penh.

Le NaVRI confirme alors la suspicion clinique par isolement du virus à partir d'échantillons biologiques prélevés sur le foyer (vésicules, salive) et transmet le résultat au vétérinaire de province, au DAHP ainsi qu'à l'échelon régional de la surveillance coordonné par le SEACFMD. Le SEACFMD rend alors public le foyer en le publiant sur la base de données *ARAHIS*². Dans le même temps, l'information est retransmise pas à pas à l'ensemble des acteurs de la surveillance (Figure 9).

En théorie, un foyer de fièvre aphteuse confirmé induit une restriction des mouvements d'animaux et un anneau de vaccination autour des villages infectés. En pratique, ces mesures de contrôle sont difficilement applicables car, d'une part les faibles

² <http://www.arahis.oie.int/reports.php?site=seafmd>

ressources financières allouées limitent la mise en place de la vaccination et, d'autre part certains animaux étant utilisés comme force de traction dans les champs il est difficile de convaincre les agriculteurs de ne pas les utiliser. (Tum *et al.*, 2011).

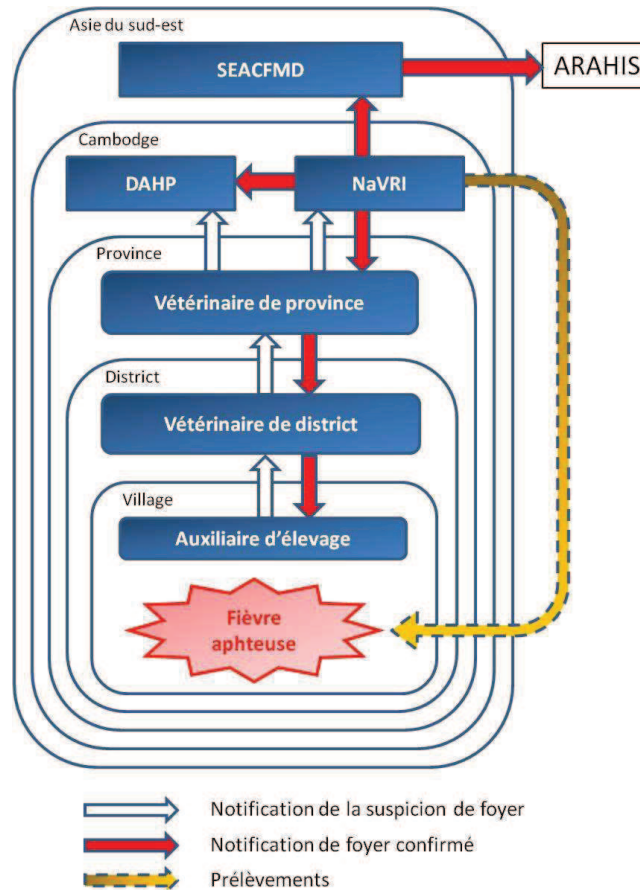


Figure 9 : Flux d'information entre les différents acteurs de la surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge.

1.2.2. Peu de données générées

Selon la classification retenue dans ce travail, le système de surveillance de la FA au Cambodge est considéré comme un système générant peu de données. En effet, comme le système de surveillance est simple, que l'unité surveillée est le village infecté et que l'analyse de CR a précisément pour but d'estimer le nombre de villages infectés, il n'est pas possible que l'unité épidémiologique (le village) soit détectée plusieurs fois. Le système de surveillance de la FA au Cambodge ne donne donc accès qu'à une liste unique de villages infectés distincts.

1.2.3. Un système de surveillance imparfait

Il est admis que les données générées par le système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge sont incomplètes, et donc que tous les villages infectés ne sont pas déclarés voire détectés. Plusieurs raisons peuvent être invoquées. Tout d'abord, la surveillance étant fondée uniquement sur des déclarations spontanées, il est très probable qu'une grande partie des villages infectés ne soit même pas déclarée au vétérinaire de district : les acteurs de terrain de la surveillance admettent que si seulement peu d'animaux sont cliniquement atteints, ils essaient de circonscrire eux-mêmes le foyer sans en avertir officiellement le niveau local. Le nombre relativement important d'intermédiaires dans la chaîne de transmission de l'information est sans doute également en partie responsable de la perte d'information et donc de la sous-notification. Enfin, d'autres raisons peuvent être invoquées comme le manque de fonds pour les investigations de foyer ou le risque de non-identification des signes cliniques par les VAHW (Tum *et al.*, 2011). Il est donc probable que les villages infectés qui ont été déclarés et confirmés ne représentent qu'une petite partie du nombre réel de villages infectés. De plus, il est admis que ces villages représentent la plupart du temps d'importantes épizooties locales pour lesquelles les services vétérinaires n'ont notifié qu'un seul village infecté (Holl, [communication personnelle](#)).

Le **système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge** n'est fondé que sur une déclaration spontanée des cas par les éleveurs aux services vétérinaires locaux. Il peut donc être considéré comme un système de surveillance simple. De plus, l'unité surveillée étant la même que l'unité épidémiologique dont les services vétérinaires aimeraient connaître l'abondance, les détections multiples ne sont pas possibles. Comme reporté dans le Tableau 3, ce système de surveillance peut donc être considéré comme un système **simple générant peu de données** pour une analyse de CR.

1.3. *Le système de surveillance de la circulation de l'influenza aviaire H5N1 en Egypte*

Le premier foyer aviaire d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) H5N1 a été déclaré par les autorités égyptiennes le 16 février 2006 (Aly *et al.*, 2008). Le premier cas humain a été notifié le 20 mars 2006 dans le gouvernorat de Qalubiya. Depuis lors, la maladie s'est répandue dans la plupart des gouvernorats et a été déclarée enzootique en juillet 2008 (Peyre *et al.*, 2009). A ce jour, l'Égypte reste le seul pays extérieur à l'Asie infecté par l'IAHP H5N1 (FAO, 2011).

Les foyers se sont généralement concentrés dans la Basse-Egypte (au Nord) et surtout dans la région du delta du Nil, du fait de la présence de fortes densités de volailles et des mouvements rapides d'animaux (Abdelwhab et Hafez, 2011). Malgré la mise en œuvre de la vaccination des volailles dès mars 2006, et de lourdes mesures de contrôle, des foyers ont été régulièrement déclarés chez les volailles et les humains dans de nombreux gouvernorats (Peyre *et al.*, 2009 ; Abdelwhab et Hafez, 2011).

Entre le milieu de 2008 et le milieu de 2010, l'Égypte a connu deux principales épizooties, commençant durant l'hiver et durant tout le printemps (Figure 10). La première a commencé en janvier 2009 jusqu'à l'été, au cours duquel le ministère de la santé animale a décidé d'arrêter la vaccination des volailles dans les élevages familiaux. Analyser les données de surveillance de l'IAHP H5N1 en Égypte par des méthodes de CR nous a permis d'estimer le nombre réel de districts infectés pendant chacune des deux épizooties.

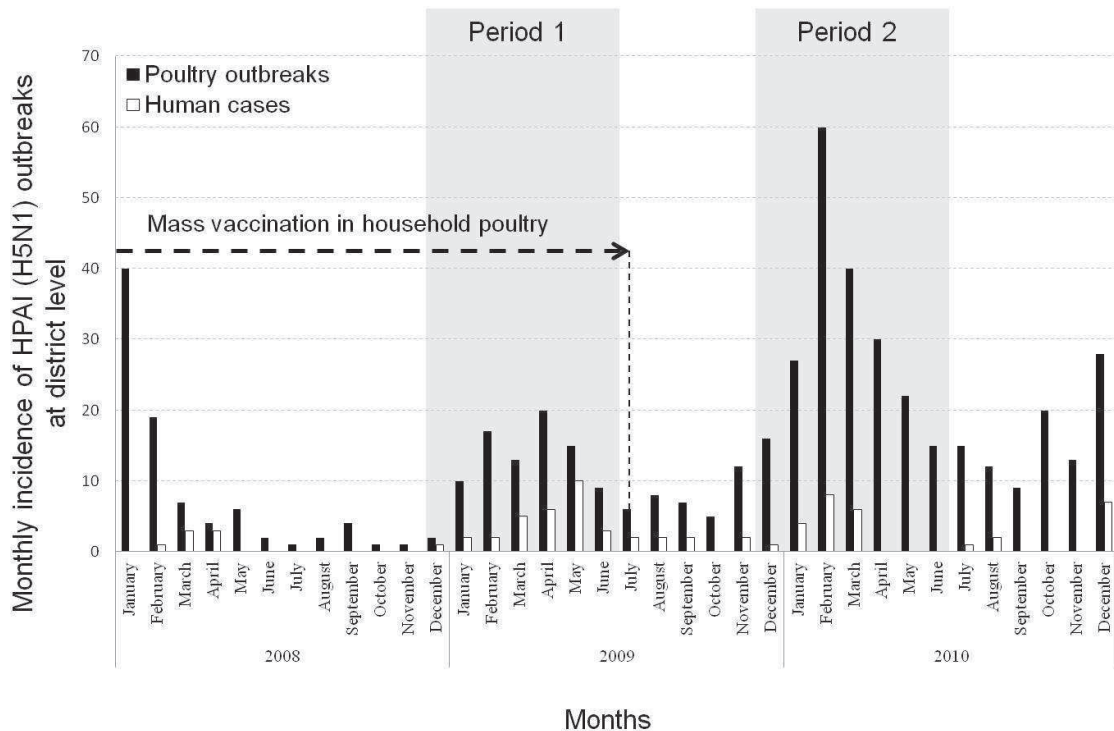


Figure 10 : Nombre mensuel de districts dans lesquels ont été détectés des cas d'influenza H5N1 chez les volailles (histogramme bleu) et chez les humains (histogramme blanc) en Egypte entre janvier 2008 et décembre 2010.

1.3.1. Complexité du système de surveillance

1.3.1.1. La surveillance des cas aviaires

La circulation du virus de l'influenza aviaire H5N1 peut simplement être détectée par tout protocole de surveillance de foyers chez les volailles. En Egypte, cette surveillance est coordonnée par l'Organisation Générale des Services Vétérinaires (GOVS) assistée du Laboratoire National pour le contrôle vétérinaire de la Qualité de la Production de volaille (NLQP) basé au Caire.

Depuis 2008, la surveillance des cas chez les volailles domestiques peut schématiquement être individualisée en trois protocoles distincts : la surveillance événementielle, la surveillance active et un protocole participatif de recherche de cas (CAHO pour Community based Animal Health Outreach).

- La surveillance événementielle s'appuie sur une déclaration spontanée des suspicions d'influenza H5N1 par les éleveurs. Une confirmation de l'infection est réalisée sur place par des tests rapides de terrain, puis par RT-PCR au NLQP.

- La *surveillance active* correspond à un échantillon aléatoire des élevages dans des zones à haut risque d'influenza H5N1 (définies par des membres du GOVS et du NLQP sur des critères tels que la densité de volaille, la survenue passée de cas humains ou chez les volailles...). La *surveillance active* teste aussi les volailles avant abattage. L'ensemble des échantillons de la surveillance active est analysé au NLQP par RT-PCR.
- Le *protocole participatif de recherche de cas* s'appuie sur les réseaux traditionnels de l'information pour identifier les foyers d'influenza H5N1. Cette approche, similaire à celle utilisée pour détecter les derniers cas de peste bovine en Afrique de l'est, consiste à recueillir l'expérience des acteurs locaux et à la valoriser pour se rapprocher voire identifier un foyer.

Ces trois listes complémentaires et non-exclusives de foyers détectés nous ont été communiquées par l'unité égyptienne de l'ECTAD-FAO.

1.3.1.2. *La surveillance des cas humains*

En parallèle à cette surveillance des cas animaux, la circulation du virus influenza H5N1 chez les volailles peut être détectée indirectement par la surveillance des cas humains. En effet, la très grande majorité des cas humains ont pu être liés à un contact avec des volailles probablement infectées avec du virus H5N1 (Dudley, 2009 ; Abdelwhab et Hafez, 2011 ; Murray et Morse, 2011). Nous avons alors admis qu'un cas humain dans un district était révélateur de la circulation du virus dans ce même district. Nous avons donc négligé la possibilité pour chaque cas humain de s'être fait infecté dans un autre district que le sien.

Cette surveillance des cas humains est fondée sur une notification spontanée des suspicions dans les hôpitaux de district, confirmée par une RT-PCR au laboratoire central de santé publique du Caire, puis par un isolement du virus à l'unité de recherche médicale n°3 aux USA (Kandeel *et al.*, 2010).

Cette liste de cas humains nous a été fournie par la FAO et validée avec les notifications de cas de l'OMS disponibles en ligne ³.

1.3.2. **Beaucoup de données générées**

En Egypte, les districts sont la plus petite division administrative, comprenant en moyenne une vingtaine de villages. Ils diffèrent généralement d'un gouvernorat à l'autre

³ <http://www.who.int/csr/don/archive/country/egy/en/>

en termes de taille, de population, de politique et de contexte économique. Cependant, ils sont souvent considérés comme l'unité administrative la plus pertinente pour certains types d'action, comme l'organisation des mesures de surveillance et de contrôle des maladies animales. C'est aussi la plus petite unité administrative officielle au dessus du village.

A l'échelle du district et du fait de la contagiosité de l'IAHP H5N1, il s'avère que les détections multiples de la circulation du virus sont largement envisageables. En effet, pour la Période 1, 136 évènements de circulation virale ont été détectés répartis dans 73 districts, et pour la période 2, 364 évènements ont été détectés répartis dans 96 districts. Le nombre moyen de détections par unité détectée est donc de 1,9 et 3,8 pour la Période 1 et la Période 2 respectivement.

Le système de surveillance de l'influenza aviaire H5N1 en Egypte peut donc être considéré comme un système générant beaucoup de données pour une analyse de CR.

1.3.3. Un système de surveillance imparfait

Quelle que soit la période considérée, la surveillance événementielle et le protocole participatif de recherche de cas étant par définition incomplets, la surveillance active ne s'intéressant pas à tous les gouvernorats, et la surveillance des cas humains ne pouvant détecter la circulation du virus que dans les districts où des cas humains sont survenus, il est très probable qu'un certain nombre de districts aient connu des épisodes d'influenza restés non détectés par le système de surveillance global. Cependant, l'unité épidémiologique considérée étant relativement large, il est possible que cette sous-notification (à l'échelle du district) soit relativement limitée.

Le système de surveillance de la circulation du virus de l'influenza aviaire H5N1 en Egypte pouvant être détecté par 4 protocoles distincts (surveillance passive chez les volailles, surveillance active chez les volailles, protocole participatif de recherche de cas aviaires et surveillance des cas humains) et l'unité épidémiologique pouvant largement permettre des détections multiples, nous l'avons considéré comme un **système complexe générant beaucoup de données** pour une analyse de CR.

1.4. *Le système de surveillance de la tremblante classique ovine en France*

La tremblante classique est une maladie chronique, contagieuse et neurodégénérative des petits ruminants dont la réceptivité est déterminée génétiquement (Hunter, 1997).

En France, son incidence a été suivie depuis 1990, grâce à un programme de surveillance événementielle fondé sur une approche clinique. Initialement, cette surveillance concernait uniquement les petits ruminants du sud de la France, âgés de plus d'un an et présentant des symptômes neurologiques. A l'instar du système de surveillance de l'encéphalopathie spongiforme bovine, le système de surveillance de la tremblante classique a été étendu à l'ensemble des départements français lorsque la maladie a été rendue à déclaration obligatoire en 1996 (Calavas *et al.*, 1999). Par la suite, plusieurs études ont mis en évidence la faible sensibilité de la surveillance clinique en Europe (Hoinville *et al.*, 2000 ; Baumgarten *et al.*, 2002), ce qui a conduit à un vaste programme européen pour développer des programmes de surveillance active à l'abattoir et à l'équarrissage.

Malgré cette avancée, du fait de la faible sensibilité de la surveillance passive et de l'échantillonnage pratiqué pour la surveillance active, il est très probable que les élevages détectés comme infectés ne représentent qu'une partie de l'ensemble des élevages infectés par l'agent de la tremblante classique. L'estimation brute de l'incidence annuelle à l'échelle des élevages est donc biaisée négativement, problème récurrent des systèmes de surveillance (German, 2000).

1.4.1. **Complexité du système de surveillance**

La tremblante classique ayant une dynamique épidémiologique différente de celle de la tremblante atypique (Fediaevsky *et al.*, 2010), nous avons choisi de ne pas prendre en compte la tremblante atypique dans notre étude. De plus, nous avons aussi choisi de négliger les élevages de chèvres chez qui la tremblante classique ne se comporte pas de la même manière que chez les moutons. En conséquence, les données présentées dans ce travail concernent exclusivement les élevages de moutons infectés par l'agent de la tremblante classique. Par conséquent, le terme « tremblante » sera utilisé par la suite comme synonyme de « tremblante classique des ovins ».

Actuellement, la surveillance générale de la tremblante classique en France suit un protocole en deux étapes (Figure 11) : détection des cas *index*, puis détection des cas *additionnels*.

Les cas index sont détectés par le programme de surveillance clinique impliquant tous les élevages français, et/ou par les programmes de surveillance active dans les abattoirs et les équarrissages sur un échantillon d'animaux morts. Le système nerveux central (obex) de tous les animaux testés lors de cette première étape est prélevé et testé par des tests certifiés (test Prionics WB® ou test Biorad®) pour détecter la présence de la protéine pathogène (Moriginat *et al.*, 2006).

Une fois que des cas index ont été détectés dans un élevage infecté, des mesures de police sanitaire sont mises en place : l'éleveur peut choisir d'abattre et de tester tout le troupeau, ou de génotyper tous les animaux du troupeau et de n'abattre et ne tester que les animaux génétiquement réceptifs. Ces mesures de police sanitaire dans l'élevage conduisent à la détection d'autres cas, appelés *cas additionnels* (Fediaevsky *et al.*, 2010). Il est important de préciser qu'il est possible de détecter plus d'un cas index par élevage infecté, car les mesures de police sanitaire ne sont pas mises en place instantanément.

L'ensemble des cas de tremblante classique détectés en France est centralisé par le laboratoire de Lyon de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Anses).

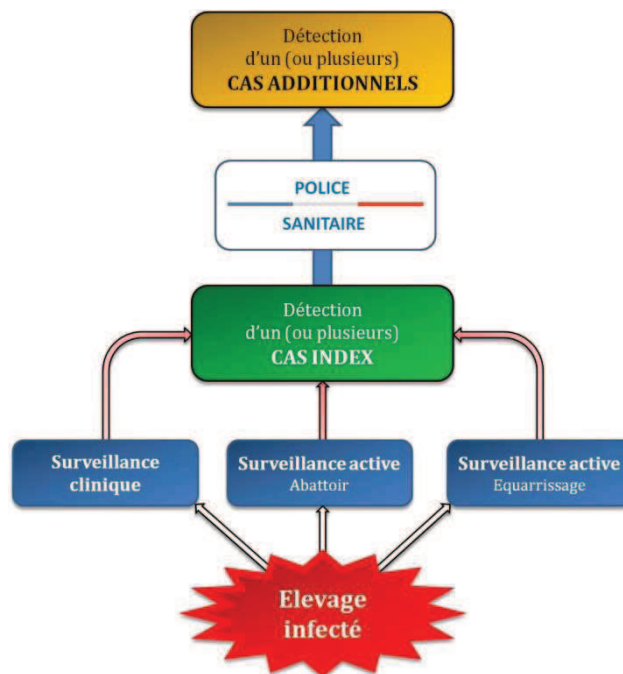


Figure 11 : Représentation schématique des deux étapes de surveillance impliquées dans la détection des cas de tremblante classique en France.

1.4.2. Peu de données générées

Les animaux infectés et détectés étant soit sur le point d'être abattus soit déjà morts, leur recapture est techniquement impossible. L'unité épidémiologique d'intérêt la plus pertinente est donc l'élevage infecté (contenant au moins un animal infecté).

En 2006, les protocoles de surveillance active et de surveillance clinique ont détecté 170 ovins infectés par l'agent de la tremblante classique appartenant à 121 élevages. Le nombre de détections par élevage allait de 1 à 4 avec une moyenne de 1,2 détection par unité épidémiologique. Leur répartition en fonction du protocole de détection est présentée en Figure 12.

Suite à la détection de ces cas index, la recherche de cas additionnels lors des mesures de police sanitaire a permis d'identifier 274 nouveaux animaux infectés dans les élevages détectés, soit une moyenne de 2,3 nouvelles détections par unité épidémiologique.

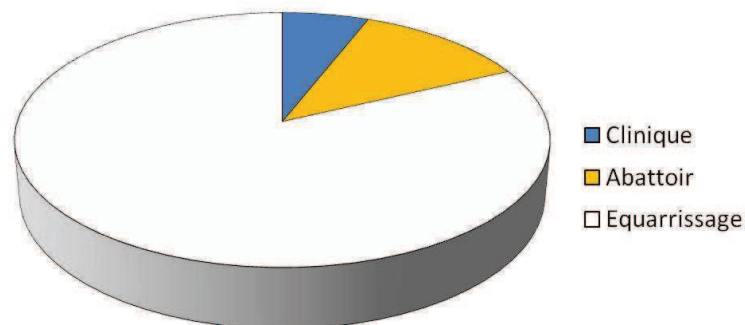


Figure 12 : Répartition relative des détections des cas index de tremblante classique entre la surveillance événementielle (clinique), la surveillance active en abattoir et la surveillance active à l'équarrissage.

1.4.3. Un système de surveillance imparfait

En dépit des divers protocoles mis en place, le nombre d'élevages infectés et détectés ne représentent vraisemblablement qu'une fraction du nombre total d'élevages infectés. En effet, la surveillance passive est connue pour avoir une sensibilité limitée et inconnue (Hoinville *et al.*, 2000 ; Baumgarten *et al.*, 2002) et les protocoles de surveillance

active, étant fondés sur un échantillonnage, ne sont pas exhaustif (Morignat *et al.*, 2006). Il est même probable que, à l'instar du Royaume-Uni où la surveillance est sensiblement construite de la même manière, le nombre total d'élevages infectés soit de beaucoup supérieur au nombre d'élevages détectés (Del Rio Vilas *et al.*, 2005 ; Del Rio Vilas *et al.*, 2008).

En 2006, le **système de surveillance de la tremblante classique en France** étant fondé sur trois protocoles de surveillance distincts (surveillance événementielle, surveillances actives à l'abattoir et à l'équarrissage), il peut sans ambiguïté être considéré comme un système de surveillance complexe. Ne produisant que peu de détections par unité épidémiologique détectée (1,2 en moyenne), il a été considéré comme un système ne générant que peu de données. Il a donc servi d'illustration à une application de CR à **un système complexe générant peu de données**.

1.5. Le système de surveillance de l'influenza aviaire H5N1 en Thaïlande

Les premiers foyers d'influenza aviaire hautement pathogène (IAHP) à H5N1 sont survenus en Thaïlande en janvier 2004 (Tiensin *et al.*, 2005). Pendant à peu près deux ans, d'importantes épizooties se sont propagées dans l'ensemble du pays, mais plus principalement dans la région Centre, dans le sud de la région Nord et dans la région Est, provoquant principalement de la mortalité parmi les volailles domestiques et les canards (Tiensin *et al.*, 2007). Des infections chez les mammifères (dont l'homme) y ont aussi été reportées (Hanshaoworakul *et al.*, 2009; Keawcharoen *et al.*, 2004; Songserm *et al.*, 2006; Amonsin *et al.* 2006), mais aucune transmission d'homme à homme n'a pu clairement être mise en évidence (Chotpitayasunondh *et al.*, 2005 ; Ungchusak *et al.*, 2005). A la fin du premier semestre 2005, le nombre de foyers détectés a sensiblement diminué (Figure 13), et depuis lors, l'IAHP à H5N1 ne cause que des foyers sporadiques (Paul *et al.*, 2010). Aucune vaccination des volailles n'a jamais été pratiquée en Thaïlande.

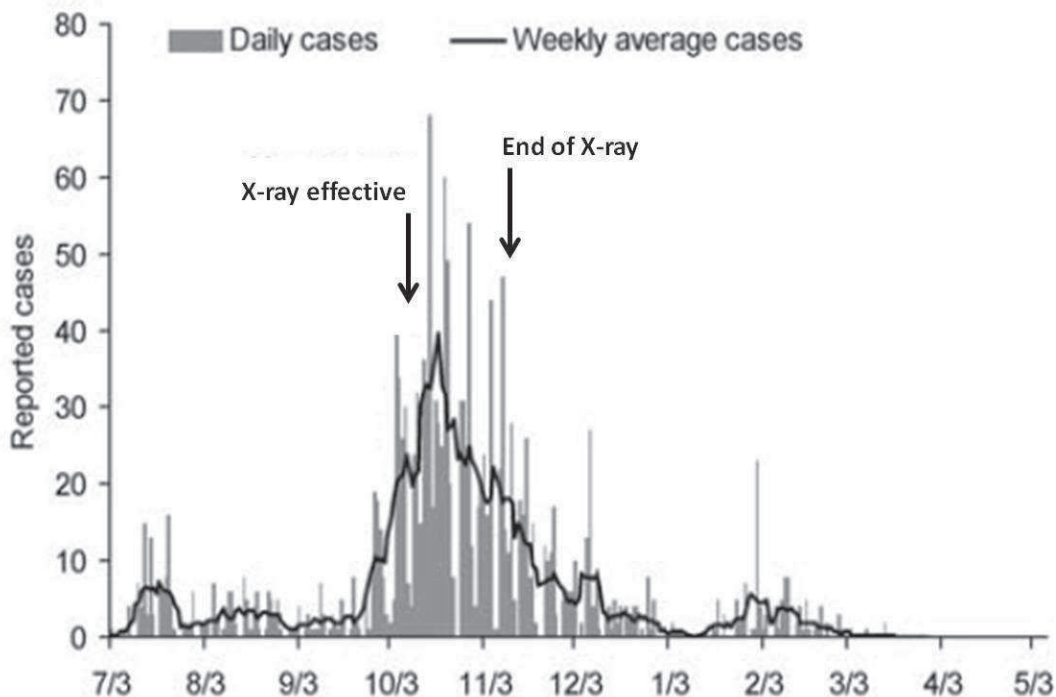


Figure 13 : Nombre quotidien de foyers à H5N1 détectés en Thaïlande du 3 juillet 2004 au 5 mai 2005 (d'après Gilbert *et al.*, 2006)

1.5.1. Simplicité du système de surveillance

Le titre de ce paragraphe est trompeur car le système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande est complexe faisant intervenir de nombreux protocoles de détection distincts (Goutard *et al.*, 2012). Pour décrire le système de surveillance de l'IAHP en Thaïlande, on peut schématiquement distinguer le protocole de surveillance X-ray des protocoles de surveillance classique.

1.5.1.1. Le protocole de surveillance X-ray

Le protocole de surveillance X-ray a débuté en octobre 2004 et a duré jusqu'en début novembre de la même année (Figure 13).

Ce protocole a impliqué la participation de centaines de milliers d'inspecteurs (VAHW et agents du DLD) répartis dans l'ensemble du pays. Durant les deux mois d'activité du protocole X-ray, ces inspecteurs ont visité tous les élevages villageois de Thaïlande à la recherche de signes cliniques évoquant l'influenza aviaire (principalement mortalité importante). Tous les cas suspects étaient reportés immédiatement aux services vétérinaires locaux qui prenaient alors les mesures nécessaires à la confirmation du cas et au contrôle du foyer (Gilbert *et al.*, 2006).

La caractéristique principale de ce protocole de surveillance est qu'il était exhaustif : tous les élevages villageois de tous les villages de Thaïlande ont reçu la visite d'un inspecteur durant la période d'activité.

1.5.1.2. Les protocoles de surveillance classique

En parallèle à ce protocole de surveillance spécifique à la Thaïlande, une *surveillance clinique événementielle* a été mise en place, permettant à tous les éleveurs de déclarer spontanément aux services vétérinaires locaux la survenue d'une forte mortalité dans leur élevage.

Une *surveillance de laboratoire événementielle* a également été instaurée sur tous les échantillons de volailles (poulets et canards) arrivant au laboratoire pour un diagnostic quelconque.

De la même manière qu'en Egypte, une *surveillance pré-abattage* a été mise en place sur un échantillon des poulets partant à l'abattoir (7 à 10 jours avant abattage).

Enfin, la *surveillance des fermes commerciales* prévoyait une certification des élevages de volailles à longue durée de vie (poules pondeuses, reproductrices...) tous les deux mois sur un échantillon des animaux présents dans l'élevage.

1.5.1.3. Un système complexe réduit à un système simple

La surveillance de la circulation de l'IAHP H5N1 en Thaïlande fait donc clairement intervenir de nombreux protocoles de détection. Cependant, il n'a pas pu être considéré comme un système complexe car lors du processus de saisie informatique des foyers détectés par le Department of Livestock Development, le type de protocole ayant permis la détection du cas n'était pas une information enregistrée. Du fait de cette perte d'information, le système de surveillance est donc inévitablement réduit à un unique protocole de surveillance (aussi complexe soit-il en lui-même). Il ne peut donc être considéré que comme un système de surveillance simple.

1.5.2. Beaucoup de données générées

La vague épidémiologique survenue en Thaïlande du 3 juillet 2004 au 5 mai 2005 a été très largement étudiée notamment du fait de son ampleur sans précédent (Tiensin *et al.*, 2005, 2007 ; Gilbert *et al.*, 2006, 2007 ; Paul *et al.*, 2010 ; Marquetoux *et al.*, 2012 ; Walker *et al.*, 2012). En effet, pendant cette période de 10 mois, 1717 foyers ont été confirmés au laboratoire.

L'unité épidémiologique la plus fréquemment utilisée pour étudier le risque de présence de l'IAHP H5N1 en Thaïlande était le sous-district (*Tambon* en Thaï). Les foyers détectés étaient distribués dans 779 sous-districts principalement répartis dans le centre du pays, en superposition presque parfaite avec la répartition des canards domestiques en liberté (Gilbert *et al.*, 2006). Dans un sous-district infecté et détecté, le nombre de foyers détectés allait de 1 à 18, avec une moyenne de 2,2 détections. Le système de surveillance de l'IAHP à H5N1 en Thaïlande a donc généré un nombre assez conséquent de détections multiples des unités épidémiologiques.

1.5.3. Un système de surveillance imparfait

Malgré les énormes moyens investis dans la surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande notamment dans le protocole X-ray, il est très probable qu'un certain nombre de sous-districts infectés n'aient pas été identifiés. En effet, bien que le protocole X-ray se soit astreint à visiter tous les élevages de tous les villages de Thaïlande à la recherche de fortes mortalités, il n'est pas exclu qu'un épisode d'IAHP ait pu survenir avant ou après le passage des agents X-ray. Il serait donc intéressant d'essayer d'identifier les zones où le virus a potentiellement circulé sans que le système de surveillance ne l'ait détecté, puis

d'estimer le nombre réel de sous-districts où le virus a circulé en identifiant les facteurs influençant le processus de détection.

Le **système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande** était constitué de nombreux protocoles de surveillance distincts au cours de la deuxième vague épizootique (du 3 juillet 2004 au 5 mai 2005). Cependant, du fait de la perte de l'information relative à l'identifiant des protocoles de détection de chaque foyer, le système de surveillance a été considéré comme un système simple. L'unité épidémiologique étant une unité administrative suffisamment large pour permettre des détections multiples, le système de surveillance a été considéré comme un système générant beaucoup de données. Il a donc servi d'illustration à une application de CR à **un système simple générant beaucoup de données**.

2. Les approches de capture-recapture : méthodes des différentes applications

Les méthodes de capture-recapture en épidémiologie sont des méthodes d'analyse permettant d'estimer le nombre d'unités infectées qui ne sont pas détectées par un système de surveillance. Il existe au moins 4 types de méthodes de capture-recapture utilisées en épidémiologie, classées selon deux grandes approches : les approches multilistes et les approches unilistes. Plus que par une unité méthodologique, ces approches sont liées par la structure des données, constituées de détections multiples des unités épidémiologiques. Les méthodes de capture-recapture peuvent donc être considérées comme des outils destinés à modéliser des détections multiples dans l'objectif d'estimer une taille de population.

Nous nous attachons dans cette partie à ne présenter que les méthodes les plus couramment utilisées et que nous avons nous-mêmes appliquées dans notre étude. A la fin de la présentation de chaque approche, nous spécifions à titre indicatif pour quelle application cette approche été utilisée. La justification de ce choix est présentée dans le chapitre suivant, une fois que toutes les méthodes courantes ont été introduites.

2.1. *Les approches multilistes de capture recapture*

Dans ces approches, les détections multiples sont générées par des protocoles de détection distincts. Ces approches sont qualifiées de *multilistes* car chaque protocole de détection génère *une liste* d'unités infectées et détectées. En croisant toutes les listes de détection, on peut donc identifier les unités présentes uniquement dans une liste de cas, celles dans deux, etc... On distingue classiquement les méthodes d'analyse à deux sources, permettant de modéliser les détections croisées de deux protocoles de détection, des méthodes d'analyse à trois sources ou plus.

Par souci de clarté, nous commencerons par présenter les méthodes d'analyse à deux sources qui sont les plus simples, et finirons par la présentation des méthodes à trois sources et plus.

2.1.1. Les analyses de capture-recapture à deux sources

2.1.1.1. Principe général

Soit la population constituée des unités infectées par un agent pathogène d'intérêt, dont on voudrait estimer la taille N . Supposons qu'un protocole de surveillance 1 détecte $N_1 = a + b$ cas. Supposons de plus qu'un protocole de surveillance 2 détecte de son côté $N_2 = a + c$ cas, parmi lesquels a cas ont été aussi détectés par le protocole 1. Il est couramment admis qu'un certain nombre de cas d ne sont détectés par aucun des deux protocoles. On a donc $N = a + b + c + d$. L'objectif des analyses de capture-recapture à deux sources est précisément d'estimer d . Cette situation peut être représentée sous la forme d'un diagramme de Venn (Figure 14) ou d'un tableau de contingence à 2x2 entrées (Tableau 4).

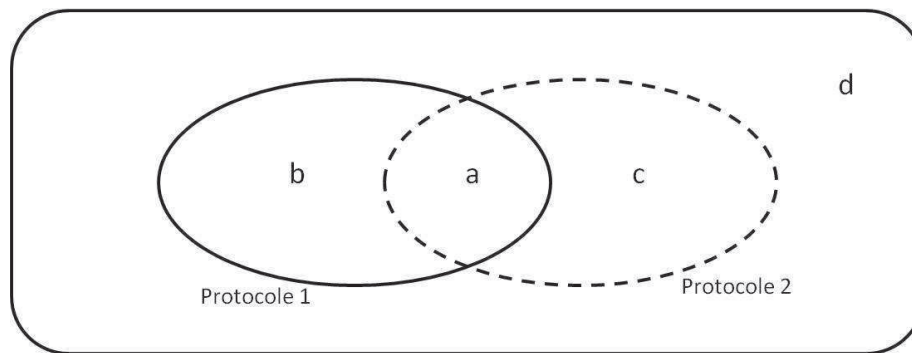


Figure 14 : Diagramme de Venn représentant le croisement de deux sources de données

		Protocole 1		
		Détecté	Non détecté	
Protocole 2	Détecté	a	c	N_2
	Non détecté	b	d	
		N_1		N

Tableau 4 : Tableau de contingence représentant le croisement de deux sources de données

2.1.1.2. L'estimateur de Lincoln-Petersen

Le théorème de Bayes, aussi appelé théorème des probabilités conditionnelles, stipule que $\Pr(A \cap B) = \Pr(A) \cdot \Pr(B|A)$, soit que la probabilité de survenue de deux évènements A et B est égale au produit de la probabilité de survenue de l'évènement A par

la probabilité de survenue de l'évènement B sachant l'évènement A réalisé. Si les évènements A et B sont indépendants, $\Pr(B|A) = \Pr(B)$ et donc par conséquent $\Pr(A \cap B) = \Pr(A) \cdot \Pr(B)$ (Bayes, 1763).

Petersen (1896) et Lincoln (1930) ont utilisé ce théorème pour établir que si les protocoles de surveillance 1 et 2 détectaient les unités d'intérêt de manière indépendante, alors la probabilité d'être détecté par les deux protocoles était égale au produit des probabilités d'être détecté par chacun des protocoles. Cela conduit à

$$\frac{a}{N} = \frac{(a+b)(a+c)}{N^2}. \quad (1)$$

D'eq. 1 découle une estimation \widehat{N} de la taille totale N telle que

$$\widehat{N}_{LP} = \frac{(a+b)(a+c)}{a} \quad (2)$$

qui peut aussi s'écrire sous la forme

$$\widehat{N}_{LP} = a + b + c + \frac{bc}{a} \quad (3)$$

La variance de \widehat{N}_{LP} s'exprime telle que

$$\text{var}(\widehat{N}_{LP}) = \frac{(a+b)(a+c)bc}{a^3} \quad (4)$$

En hommage aux deux chercheurs l'ayant formalisé, cet estimateur est connu sous le nom d'estimateur de Lincoln-Petersen. Cet estimateur est toujours utilisé par de nombreux de praticiens (Böhning, 2008a).

2.1.1.3. L'estimateur de Chapman

Cependant, il s'avère que quand $a = 0$, l'estimateur de Lincoln-Petersen ne peut plus être calculé (cf. eq. 2, 3 et 4). Il a aussi été montré que quand le nombre d'unités recapturées est faible comparé au nombre d'unités détectées (i.e. quand a est petit par rapport à b et c), l'estimateur de Lincoln-Petersen est biaisé positivement, du fait des propriétés de la loi hypergéométrique lorsque les échantillons sont petits (Chapman, 1951). Chapman a alors proposé un nouvel estimateur \widehat{N}_C fondé sur l'estimateur de Lincoln-Petersen en ajoutant une unité à la fraction de recouvrement a , et en retranchant donc une à l'estimateur final. L'estimateur de Chapman (Chapman, 1951) peut donc être exprimé de la forme

$$\widehat{N}_C = a + b + c + \frac{bc}{a+1} \quad (5)$$

Wittes (1972) a proposé une estimation de la variance de \widehat{N}_C :

$$\text{var}(\widehat{N}_C) = \frac{(a + b + 1)(a + c + 1)bc}{(a + 1)^2(a + 2)} \quad (6)$$

En considérant que \widehat{N}_C est asymptotiquement normalement distribué, il est possible de déterminer son intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) tel que IC_{95%} = [$\widehat{N}_C - 1.96 * [\text{Var}(\widehat{N}_C)]^{0.5}$; $\widehat{N}_C + 1.96 * [\text{Var}(\widehat{N}_C)]^{0.5}$].

L'estimateur de Chapman étant plus robuste aux faibles fractions de recouvrement que l'estimateur de Lincoln-Petersen, et se comportant exactement de la même manière que ce dernier quand la fraction de recouvrement augmente, son utilisation est généralement recommandée.

Pour les calculs de l'estimateur de Chapman et de l'IC_{95%} associée, nous avons utilisé le programme *Capture-Recapture Analysis* du logiciel Survey Toolbox (Cameron, 1999) pouvant être téléchargé librement sur internet⁴. Il suffit d'entrer les trois données nécessaires (N_1 , N_2 et a définies dans le Tableau 4), et le logiciel fournit directement l'estimateur de Chapman et son IC_{95%}.

2.1.1.4. Les hypothèses d'application

Pour qu'un estimateur issu d'une analyse de capture-recapture à deux sources soit non biaisé, il est indispensable qu'une série d'hypothèses soit vérifiée : les sources doivent être indépendantes directement, indépendantes indirectement, les cas détectés doivent être de vrais cas (absence de faux positifs), et tous les cas communs et uniquement les cas communs aux deux sources doivent être identifiés (Hook et Regal, 1995 ; IWGDMF, 1995 ; Gallay *et al.*, 2000).

- **Indépendance directe des sources.** Deux sources sont considérées comme indépendantes directement lorsque le fait d'être détecté par une des sources n'augmente ni ne diminue la probabilité d'être détecté par l'autre source (voir le théorème de Bayes). Une dépendance positive entre sources conduirait à une augmentation artificielle du nombre de cas détectés par les deux sources (a), et donc à une sous-estimation du nombre total de cas et vice-versa (eq. 3 et 5). Cette hypothèse est cruciale car, à l'inverse des analyses à trois sources et plus, elle est impossible à tester mathématiquement, et ne repose que sur le jugement de l'utilisateur.

⁴ <http://www.ausvet.com.au/content.php?page=software>

- **Indépendance indirecte des sources.** Dans un objectif de simplification, cette hypothèse est souvent appelée hypothèse d'homogénéité de la détection : pour chaque source, tous les individus de la population d'intérêt doivent avoir la même probabilité d'être détecté par cette source, c'est-à-dire que les caractéristiques individuelles (âge, sexe, classe socio-économique, etc.) ne doivent pas influencer les probabilités de détection. Cette probabilité peut néanmoins être différente d'une source à l'autre (Hook et Regal, 1995 ; IWGDMF, 1995 ; Gallay *et al.*, 2000). Cependant, cette définition est trop restrictive car si une des deux sources subit effectivement une hétérogénéité de détection, l'estimateur final peut être exact à la condition que l'autre source ait une probabilité de détection homogène dans l'ensemble de la population (Hook et Regal, 1993 ; 1995). Il est même possible d'aller plus loin : si les deux sources A et B subissent une hétérogénéité de détection du fait des facteurs F_A et F_B respectivement, et si ces facteurs sont répartis de manière indépendante dans la population (la proportion d'individus présentant le facteur F_A est la même dans la population présentant le facteur F_B et dans l'ensemble de la population), alors l'estimateur sera aussi exact (Hook et Regal, 1993). En revanche, une dépendance positive de ces facteurs (exemple : $F_A = F_B = \text{sexe}$) conduira à une dépendance indirecte positive entre les sources qui aboutira à une sous-estimation du nombre total de cas et vice-versa (Hook et Regal, 1993). Il faut souligner que cette hypothèse implique l'hypothèse d'indépendance directe des sources : en effet, l'hypothèse d'indépendance indirecte conduit à considérer que les individus détectés et les individus non-détectés par une source ont la même probabilité d'être détecté par l'autre source incluant donc l'hypothèse d'indépendance entre les sources (IWGDMF, 1995). Cependant, dans un souci didactique, il est souvent pertinent de prendre en compte ces deux hypothèses séparément, en appelant la première *hypothèse d'indépendance directe*, et la seconde *hypothèse d'indépendance indirecte* (Chao *et al.*, 2001).

- **Véracité des cas.** Cette hypothèse évidente signifie que seuls les vrais cas doivent être reportés (Hook et Regal, 1995). La présence de faux positifs dans une source entrainerait une augmentation artificielle du nombre de cas détectés uniquement par cette source et donc une surestimation du nombre total de cas (équations (3) et (5)). Les sources utilisées doivent donc avoir une spécificité parfaite.

- **Identification de tous les et uniquement des cas communs aux deux sources.** Ne pas identifier tous les cas communs conduirait à une augmentation artificielle des cas détectés uniquement par chacune des sources, à une diminution artificielle du nombre de cas communs et donc à une surestimation du nombre total de cas, et vice-versa (équations (3) et (5)).

En résumé : Les quatre hypothèses nécessaires à l'application d'une analyse de capture-recapture à deux sources sont l'indépendance directe (être détecté par un protocole ne change pas la probabilité d'être détecté par l'autre protocole), l'indépendance indirecte (les facteurs sous-tendant des possibles hétérogénéités de détection au sein des protocoles ne doivent pas être liés), la véracité des cas (spécificités de détection parfaites), et tous et uniquement les cas communs doivent être identifiés.

2.1.2. Les analyses de capture-recapture à trois sources et plus

2.1.2.1. Principe général

Le contexte de telles analyses est similaire à celui des analyses à deux sources à l'exception près que chacun des cas peut être détecté à travers un système de K sources ($K \geq 3$). Les représentations de telles données pour $K = 3$ sont fournies en Figure 15 et dans le Tableau 5. Une représentation sous forme d'histoires de capture est aussi possible bien que l'ordre des « occasions » n'importe pas (Tableau 6). Le principe est le même pour $K > 3$.

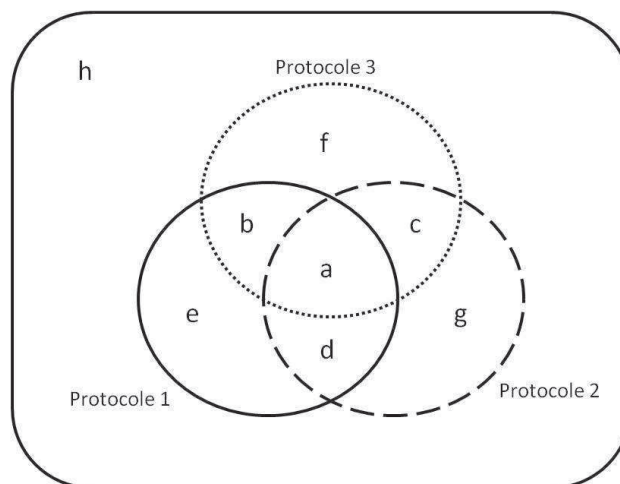


Figure 15 : Diagramme de Venn représentant le croisement de deux sources de données ($N = a + b + c + d + e + f + g + h$)

		Source 1			
		détecté		non détecté	
		Source 3		Source 3	
		détecté	non détecté	détecté	non détecté
Source 2	détecté	<i>a</i>	<i>d</i>	<i>c</i>	<i>g</i>
	non détecté	<i>b</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>h</i>

Tableau 5 : Tableau de contingence représentant le croisement de trois sources de données

Source 1	Source 2	Source 3	Fréquence
1	0	0	e
0	1	0	g
0	0	1	f
1	1	0	d
1	0	1	b
0	1	1	c
1	1	1	a
0	0	0	h

Tableau 6 : Représentation du croisement de trois sources de données sous forme d'histoires de capture (1 = détecté ; 0 = non détecté)

2.1.2.2. Les modèles log-linéaires

Des revues sur ces modèles ont été faites par Hook et Regal (1995), l'IWGDMF (1995a), Chao (2001) et Galloway *et al.* (2000).

Les modèles log-linéaires ont été initialement proposés par Fienberg (1972), et ont par la suite été largement utilisés dans de nombreuses applications (Cormack, 1989 ; Agresti, 1994 ; Coull et Agresti, 1999 ; van Hest, 2007). Leur utilisation a l'avantage de pouvoir prendre en compte une possible dépendance entre les sources deux à deux. Le principe veut que les différents modèles log-linéaires possibles soient ajustés aux données, et que le modèle le plus adapté soit utilisé pour inférer le nombre d'unités non détectées (soit h dans une application à trois sources). Une description de ces modèles est proposée ici en utilisant trois sources de détection.

Supposons qu'une population est détectée par trois sources de détection différentes A, B et C. Soit X_{111} le nombre d'unités détectées par A, B et C ; soit X_{110} le nombre d'unités détectées par A, B mais pas par C, et ainsi de suite. X_{000} est donc le nombre d'unités détectées par aucune des trois sources et est le nombre à estimer. Les

modèles log-linéaires modélisent les logarithmes népériens des fréquences d'observation comme une combinaison linéaire d'un intercept (θ_0), d'effets principaux (λ_A , λ_B et λ_C) et éventuellement d'effets secondaires, souvent appelés interactions entre les sources (λ_{AB} , λ_{AC} et λ_{BC}). Les effets principaux sont associés à la présence de cas dans chaque source, et les interactions à la présence de cas dans chaque paire de source. Ainsi le modèle saturé prenant en compte *toutes* les interactions possibles deux à deux peut s'écrire :

$$\left\{ \begin{array}{l} \ln(X_{111}) = \theta_0 + \lambda_A + \lambda_B + \lambda_C + \lambda_{AB} + \lambda_{AC} + \lambda_{BC} \\ \ln(X_{110}) = \theta_0 + \lambda_A + \lambda_B + \lambda_{AB} \\ \ln(X_{101}) = \theta_0 + \lambda_A + \lambda_C + \lambda_{AC} \\ \ln(X_{011}) = \theta_0 + \lambda_B + \lambda_C + \lambda_{BC} \\ \ln(X_{100}) = \theta_0 + \lambda_A \\ \ln(X_{010}) = \theta_0 + \lambda_B \\ \ln(X_{001}) = \theta_0 + \lambda_C \end{array} \right. \quad (7)$$

Le modèle est dit « saturé » car il contient sept paramètres à estimer avec sept équations. La présence d'une cellule structurellement vide (X_{000}) rend impossible l'ajustement d'un modèle prenant en compte l'interaction d'ordre 3 (λ_{ABC}). L'absence de cette interaction est donc une hypothèse qu'il est nécessaire de faire lors de l'utilisation de 3 sources. De manière générale, en utilisant K sources, il est toujours nécessaire de supposer l'absence d'interaction d'ordre k . C'est la raison pour laquelle, avec deux sources, il faut toujours faire l'hypothèse qu'il n'y a pas d'interaction d'ordre 2, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de dépendance entre les deux sources, comme énoncé plus haut (Chao, 2001). D'autres modèles log-linéaires avec moins d'interactions peuvent aussi être ajustés aux données.

2.1.2.3. Sélection du meilleur modèle et inférence

Le choix du meilleur modèle est généralement fondé sur une procédure pas à pas descendante avec modèles emboîtés en partant du modèle saturé. Parmi tous les modèles testés, le modèle le plus adapté peut être choisi en utilisant le *Critère d'Information d'Akaike* (AIC) proposé par Akaike (1974). L'AIC est un critère de sélection de modèle prenant en compte à la fois la vraisemblance du modèle, et le nombre de paramètres présents dans le modèle afin de satisfaire le principe de parcimonie. Le *Critère d'Information de Bayes* (BIC) (Schwartz, 1978 ; Agresti, 1990) a aussi été proposé mais l'AIC reste le critère le plus utilisé (Hook et Regal, 1995). Les différents critères tels que

ceux cités se différencient par leur manière de prendre en compte la complexité du modèle.

L'AIC, le critère de sélection le plus utilisé, est défini par

$$AIC = -2\ln(L) + 2q$$

où L est la vraisemblance du modèle calculée pour les valeurs des paramètres maximisant cette vraisemblance, et q est le nombre de paramètres dans le modèle (Akaike, 1974). Le premier terme mesure l'ajustement entre le modèle et les données, alors que le second terme est une pénalité relative à la complexité du modèle.

Dans certaines applications, les statisticiens préfèrent l'utilisation du BIC, s'écrivant

$$BIC = -2\ln(L) + \ln(n)q$$

avec L et q définis comme précédemment, et n la taille de l'échantillon (Sakamoto *et al.*, 1986). L'intérêt du BIC est qu'il tend à pénaliser de manière plus sévère que l'AIC les modèles complexes relativement à la quantité de données générées. Draper (1995) soutient que l'utilisation du BIC est préférable car il satisfait de manière plus importante le principe de parcimonie, mais tous les scientifiques ne se trouvent pas d'accord (Hook et Regal, 1995).

De manière générale, le principe de ces critères est que le modèle associé à la plus petite valeur (meilleur compromis entre l'ajustement du modèle aux données et le nombre de paramètres) est considéré comme le plus adéquat. Une description détaillée de l'ensemble des manières de sélectionner le meilleur modèle peut être trouvée dans Burnham et Anderson (1998).

Une fois le meilleur modèle identifié, l'estimation des paramètres, et notamment de θ_0 , permet l'estimation du nombre d'unités qui n'ont pas été détectées. En effet, comme $\ln(\widehat{X}_{000}) = \widehat{\theta}_0$ on a donc $\widehat{X}_{000} = \exp(\widehat{\theta}_0)$. On peut alors en déduire la taille totale de la population infectée $\widehat{N} = N_{obs} + \widehat{X}_{000}$.

Pour analyser les données de capture-recapture à strictement plus de deux sources, nous avons utilisé la fonction `glm` associée à une distribution de Poisson, permettant d'ajuster des modèles log-linéaires. L'environnement proposé par le logiciel gratuit R (disponible sur le site <http://www.r-project.org/>) a été privilégié. Pour sélectionner le meilleur modèle, nous avons utilisé le critère d'information d'Akaike.

2.1.2.4. Les hypothèses d'application

Les hypothèses d'application des modèles à trois sources et plus sont les mêmes que pour les applications à deux sources, à la différence que les hypothèses

d'indépendance directe et d'indépendance indirecte entre les sources peuvent être relaxées dès lors que les possibles interactions entre les sources sont testées et prises en compte. L'hypothèse d'absence d'interaction d'ordre K est cependant nécessairement maintenue.

2.1.3. **Prise en compte d'une hétérogénéité de détection dans les approches multilistes**

L'hétérogénéité de détection dans les approches multilistes (provoquant une dépendance indirecte entre les sources) peut être prise en compte en stratifiant la population selon le (ou les) facteur(s) provoquant l'hétérogénéité de la détection (par exemple la région, le sexe, etc). Ainsi, des analyses sont indépendamment menées dans chacune des strates, et l'influence du (ou des) facteur(s) peut ainsi être mise en évidence. Bien que l'estimation gagne en exactitude, la limite de cette approche est que l'estimation perd en précision puisque la taille de la population dans chaque strate est diminuée.

Uniquement dans les approches à trois sources et plus, l'hétérogénéité de la détection est prise en compte dans les termes d'interaction entre sources introduits dans les modèles log-linéaires. L'estimation de la taille totale de la population est plus précise que lors d'une stratification de la population mais l'identification du (ou des) facteur(s) impliqué(s) ne peut pas être faite.

L'utilisation de covariables dans les modèles log-linéaires a déjà été évoquée ([Tilling et Sterne, 1999](#) ; [Tilling et al., 2001](#)), mais très peu d'applications les utilisent.

L'approche de capture-recapture à deux sources a été appliquée au **système de surveillance de la fièvre aphteuse dans la province de Svay Rieng au Cambodge** (produisant une première liste de cas), où un protocole de détection spécifique a été mis en place (générant une nouvelle liste de cas) dans l'objectif d'estimer l'importance réelle de la maladie à l'échelle des villages.

Une approche multiliste à quatre sources a été appliquée au **système de surveillance de la circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte** où quatre sources de détection peuvent être croisées (surveillance événementielle, surveillance active, protocole participatif de détection des cas et surveillance humaine) pour estimer le nombre réels de districts où le virus a circulé.

2.2. Les approches unilistes de capture-recapture

Dans l'approche uniliste, les détections multiples d'une unité infectée sont générées par un protocole de surveillance unique (ou considéré comme unique). Le principe des approches unilistes est de modéliser les fréquences de détection issues de ces détections multiples pour estimer le nombre d'unités infectées qui n'ont pas été détectées. Deux grands types de modèles peuvent être utilisés en fonction de la population cible considérée :

- les modèles *tronqués en zéro* ont pour population cible la population infectée, et essayent d'estimer la taille totale de la population cible
- les modèles *enflés en zéro* ont pour population cible la population totale (comprenant une fraction infectée et une fraction saine), et essayent d'en estimer la proportion infectée.

Pour présenter clairement ces deux types de modèles, il est important de commencer par présenter succinctement la modélisation classique des données de comptage. Nous présenterons ensuite le principe des modèles de comptage tronqués en zéro, puis enfin le principe des modèles de comptage enflés en zéro.

2.2.1. Rappels sur la modélisation des données de comptage

Le contenu de ce paragraphe s'est largement inspiré de deux références majeures dans le domaine de l'analyse des données de comptage : Cameron et Trivedi (1998) ont produit le premier livre reprenant l'ensemble des connaissances théoriques de ce domaine, et Hilbe (2007) a publié un ouvrage plus pratique présentant des outils d'analyse de telles données avec le logiciel R.

2.2.1.1. Les données de comptage

Les données de comptage se réfèrent à n'importe quelle situation comptant le nombre de fois qu'un événement se produit pendant une période de temps donnée. Ce sont exclusivement des variables entières et positives ou nulles. Par exemple, il peut s'agir de la durée de séjour à l'hôpital (Hilbe, 2007), du nombre de buts marqués par les équipes de football (Gelman *et al.*, 2004) ou du nombre de publications dans la communauté scientifique (Long, 1997).

Pour décrire la distribution de ces événements ou prédire la survenue de nouveaux événements, l'analyse statistique consiste à essayer de modéliser les données de

comptage observées par des distributions discrètes dont les paramètres *a priori* inconnus sont estimés lors du processus d'ajustement du modèle.

2.2.1.2. Le modèle simple de Poisson

Le modèle de référence pour modéliser des données de comptage est le modèle de Poisson. C'est le modèle le plus simple (un seul paramètre) permettant de modéliser les fréquences d'observation d'un évènement. Si une variable aléatoire Y suit une loi de Poisson de paramètre unique λ , alors

$$\Pr(Y = y) = \frac{\lambda^y e^{-\lambda}}{y!} \quad y = 0, 1, 2, \dots \quad (8)$$

La principale caractéristique de la distribution de Poisson est que la moyenne des données est égale à la variance et vaut λ : $E(Y) = \text{var}(Y) = \lambda$. Le paramètre de la distribution de Poisson correspond donc à la moyenne des observations.

L'utilisation d'un modèle de Poisson simple suppose que le paramètre λ est le même pour toutes les unités observées (hypothèse d'homogénéité) : toutes les unités doivent donc avoir la même probabilité d'être observées et cette probabilité doit être constante au cours du temps. Si cette condition n'est pas validée, la variance des données devient supérieure à la moyenne, et le modèle de Poisson simple s'ajuste mal aux données observées.

2.2.1.3. Hétérogénéité des données de comptage

On parle d'hétérogénéité du paramètre de Poisson λ , quand les unités de la population d'intérêt n'ont pas toutes la même probabilité d'être détectées. On peut schématiquement distinguer deux sources d'hétérogénéité : l'hétérogénéité *observable* et l'hétérogénéité *non-observable* (Chao *et al.*, 2001). L'hétérogénéité *observable* est conditionnée par des caractéristiques mesurables et mesurées sur les unités détectées de la population, telles que l'âge, le sexe, la taille, la région, le type d'élevage etc. L'hétérogénéité *non-observable*, le plus souvent présente de manière continue au sein de la population, est due à des caractéristiques non mesurables (psychologie, génétique, comportement, etc.) ou inconnues parce qu'elles n'ont pas été mesurées (Hilbe, 2007).

Ces deux types d'hétérogénéité, conditionnées par l'hétérogénéité de la population étudiée, se traduisent donc par une hétérogénéité plus ou moins marquée des probabilités de capture de chaque unité de la population. Ainsi, certaines unités d'une sous-population (présentant certaines caractéristiques mesurables ou non) ont une probabilité plus faible d'être détectées alors que les unités d'une autre sous-population (présentant d'autres caractéristiques) ont une probabilité d'être détectées plus élevée.

Cette hétérogénéité des probabilités de capture produit généralement une *surdispersion* des fréquences d'observation des unités détectées de la population d'intérêt (Cameron et Trivedi, 1998 ; Hilbe, 2007). Il en résulte alors que la variance des fréquences d'observation devient supérieure à sa moyenne ($\text{Var}(Y) > E(Y)$), rendant inadaptée l'utilisation d'un simple modèle de Poisson pour modéliser les données.

Trois situations peuvent conduire à une violation de l'hypothèse d'homogénéité du paramètre λ : (i) le paramètre λ dépend de covariables mesurées (sexe, âge...), (ii) la population générale est composée de plusieurs sous-populations inconnues étant chacune associée à un paramètre λ distinct (le paramètre λ dépend de covariables inconnues ou non mesurées), (iii) le paramètre λ dépend à la fois de covariables mesurées mais aussi de facteurs inconnus ou non mesurés.

2.2.1.4. Le modèle généralisé de Poisson

Si le paramètre de Poisson λ dépend de covariables mesurées, une extension du modèle de Poisson peut être réalisée simplement. L'hétérogénéité du paramètre λ entre les unités peut être expliquée par un jeu de covariables X_i associé à chaque unité i à travers une relation log-linéaire. Chaque unité i a alors son propre paramètre λ_i , tel que $\ln(\lambda_i) = \beta X_i^T$ avec $X_i = (1, x_{i1}, \dots, x_{iz})$ le vecteur contenant l'information des z covariables de l'unité i , et $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_z)$ le vecteur contenant les coefficients associées à chaque covariable. On a donc une relation log-linéaire entre le paramètre de Poisson λ_i de l'unité i et ses covariables telle que

$$\ln(\lambda_i) = \beta_0 + x_{i1}\beta_1 + \dots + x_{iz}\beta_z \quad (9)$$

Ce modèle de Poisson s'ajuste bien aux données si toute l'hétérogénéité du paramètre λ est expliquée par les covariables mesurées. En présence d'hétérogénéité due à des facteurs non mesurés, la régression de Poisson généralisée sera elle aussi non adaptée.

2.2.1.5. Le modèle de mélange fini de Poisson

Les modèles de mélange fini sont une généralisation du modèle simple de Poisson. Ils sont particulièrement pertinents lorsque l'hétérogénéité du paramètre λ dépend de covariables inconnues ou non mesurées. Ces modèles sont composés d'un nombre fini k de distributions de Poisson de paramètres $\lambda_1, \lambda_2, \dots$ et λ_k (k est appelé le nombre de composants), chacune associée à une sous-population de la population totale. Ainsi la fonction de probabilité d'un mélange (fini) de distributions de Poisson peut s'écrire

$$\Pr(Y = y) = \sum_{i=1}^k \frac{\lambda_i^y e^{-\lambda_i}}{y!} q_i \quad (10)$$

avec q_i la proportion de la population ayant le paramètre λ_i (on a $\sum_{i=1}^k q_i = 1$).

Alors que le modèle simple de Poisson nécessite la vérification d'hypothèses contraignantes, comme l'homogénéité des probabilités de détection, les modèles de mélanges sont des outils plus flexibles permettant de prendre en compte une certaine part d'hétérogénéité non mesurée (Böhning *et al.* 2005).

L'inconvénient de ces modèles est que, alors que le modèle simple de Poisson n'a qu'un seul paramètre à estimer (λ), un modèle de mélange de Poisson à k composants en a $2k-1$. En effet, il y a autant de λ_i à estimer que de composants, et autant de q_i à estimer qu'il n'y a de composants moins un (car le dernier se déduit de $\sum_{i=1}^k q_i = 1$). Les modèles de mélange finis de Poisson ont donc des problèmes de stabilité et de précision des estimations ainsi que d'identifiabilité des paramètres, et sont donc plus exigeants en termes de quantité de données. Dans la plupart des applications, le nombre de composants est inconnu. La procédure classique consiste donc à commencer avec un modèle simple de Poisson, puis à augmenter un à un le nombre de composants, jusqu'à ce que le modèle le plus adéquat soit identifié.

2.2.1.6. Le modèle binomial négatif

Le modèle binomial négatif est un modèle de choix lorsque les données sont surdispersées (la variance des données est supérieure à la moyenne) et lorsque la structure de la surdispersion dépend à la fois de covariables mesurées et de facteurs inconnus ou non mesurés. Le modèle binomial négatif, comprenant deux paramètres r et λ , est une généralisation des modèles de mélange finis de Poisson, dans le sens où l'hétérogénéité du paramètre λ dans la population n'est plus discrète mais continue. Le modèle binomial négatif, aussi appelé modèle de mélange Poisson-Gamma, permet au paramètre λ de varier selon une distribution Gamma de telle sorte que la moyenne et la variance des données de comptage sont ajustées aux données indépendamment.

La loi de probabilité d'un modèle binomial négatif s'écrit généralement sous la forme

$$\Pr(Y = y) = \frac{\Gamma(y+r)}{\Gamma(r) y!} \left(\frac{r}{r+\lambda}\right)^r \left(\frac{\lambda}{r+\lambda}\right)^y \quad (11)$$

avec $E(Y) = \lambda$ et $\text{var}(Y) = \lambda + \alpha\lambda^2$. Ce modèle est équivalent au modèle simple de Poisson lorsque $\alpha = 0$. Il peut aussi s'écrire sous la forme d'un modèle hiérarchique de Poisson-Gamma tel que $Y \sim \text{Poisson}(\mu_i)$ avec $\mu_i \sim \text{Gamma}\left(r, \frac{r}{\lambda-r}\right)$.

Le modèle binomial négatif peut aussi être étendu pour prendre en compte d'éventuelles covariables explicatives à travers une relation log-linéaire sur λ (Ntzoufras, 2009, pp.283-284) telle que $\ln(\lambda_i) = \beta X_i^T$ avec $X_i = (1, x_{i1}, \dots, x_{iz})$ le vecteur contenant l'information des z covariables de l'unité i , et $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_z)$ le vecteur contenant les coefficients associés à chaque covariable.

Les modèles binomiaux négatifs sont d'une utilisation très flexible permettant une grande liberté de modélisation de l'hétérogénéité aussi bien observable que non-observable de la population. Ceci est évidemment valable sous l'hypothèse que l'hétérogénéité résultante est continue au sein de la population (Böhning et al 2005, Cruyff et van der Heijden 2008).

2.2.1.7. Sélection du meilleur modèle

Parmi cette série de modèles paramétriques potentiellement utilisables pour mimer les données de comptage observées, comment choisir le plus approprié ? Comment déterminer objectivement le modèle qui se rapproche le plus des données observées ? Plusieurs critères de sélection ont été proposés. Comme pour la procédure de sélection des modèles multilistes à trois sources et plus, les critères de sélection les plus utilisés en modélisation fréquentiste des données de comptage sont l'AIC et le BIC, permettant de prendre en compte la vraisemblance du modèle ainsi que sa complexité (nombre de paramètres) pour satisfaire le principe de parcimonie.

En modélisation Bayésienne, et c'est dans ce contexte que nous avons réalisé une de nos applications, le critère de sélection de modèle le plus utilisé est le *Critère d'Information de la Déviance* (DIC) dont le calcul est directement implémenté dans le logiciel WinBUGS (Spiegelhalter et al., 2002).

2.2.2. Les modèles tronqués en zéro

Les modèles tronqués en zéro sont des modèles particuliers qui s'appliquent à des données de comptage dans lesquelles la fréquence associée aux unités non observées est une information manquante. Un exemple classique est celui s'intéressant à la durée d'hospitalisation des personnes admises en soins intensifs (Hilbe, 2007). Typiquement, il ne peut pas y avoir de personnes admises restant zéro jour. Il faut donc tenir compte de cette absence de zéro dans la modélisation. Dans le domaine de notre travail, l'exemple significatif est celui s'intéressant au nombre de détections des unités infectées. Comme le nombre d'unités infectées qui ne sont pas détectées est inconnu, la fréquence associée au comptage 0 n'est pas accessible.

L'objectif des approches de capture-recapture tronquées en zéro est précisément d'estimer la fréquence de ces zéros qui correspondent aux unités non détectées de la population dont on souhaiterait estimer la taille (dans notre travail, cette population correspond à la celle composée des unités infectées). Ces approches s'intéressent donc aux nombres f_y d'unités détectées exactement y fois ($y > 0$), et cherchent à estimer le nombre f_0 d'unités non détectées.

2.2.2.1. Principe général des modèles tronqués en zéro

Soit Y la variable aléatoire comptant le nombre de détections pour chacune des unités d'intérêt. Y est à valeur dans \mathbb{N} . Soit g la fonction discrète de paramètres θ modélisant la distribution de Y . Ainsi, $\Pr(Y = y) = g(y, \theta)$. Comme on l'a vu, les fréquences relatives f_y auxquelles les données donnent accès sont les fréquences de comptage uniquement pour les comptages strictement positifs ($y > 0$). Grâce au théorème de Bayes évoqué précédemment, il est possible d'écrire la loi générale de probabilité discrète tronquée en zéro de Y , telle que

$$\Pr(Y = y|Y > 0) = \frac{g(y, \theta)}{1 - g(0, \theta)} \quad (12)$$

En remplaçant dans eq. 12 la fonction g par la densité de la distribution discrète que l'on souhaite utiliser (par exemple la distribution négative binomiale), on obtient la densité de la distribution tronquée en zéro correspondante (la loi négative binomiale tronquée en zéro).

Prenons l'exemple du modèle simple de Poisson tronquée en zéro. D'après eq. 12, il est possible d'écrire la loi de Poisson tronquée en zéro :

$$\Pr(Y = y|Y > 0) = \frac{\lambda^y e^{-\lambda}}{(1 - e^{-\lambda})y!} \quad (13)$$

La fonction de vraisemblance L de ce modèle aux données f_i (pour i allant de 1 à k) peut alors s'exprimer sous la forme

$$L(\lambda) = \prod_{i=1}^k \left(\frac{\lambda^i e^{-\lambda}}{(1 - e^{-\lambda})i!} \right)^{f_i} \quad (14)$$

Ayant adopté l'approche Bayésienne pour une de nos applications, il nous a été nécessaire de passer par l'astuce du zéro (*zero-trick*) comme proposé par Spiegelhalter *et al.*, (2002) pour estimer la valeur la plus probable de λ . En effet, les distributions tronquées ne sont pas directement implémentées dans WinBUGS. Selon l'approche fréquentiste, l'estimation du maximum de vraisemblance de λ (λ_{MLE}) peut être faite

simplement en utilisant le logiciel gratuit R chargé des packages gamlss (Stasinopoulos et Rigby, 2007) et gamlss.tr (Stasinopoulos et Rigby, 2010).

Pour construire les autres modèles tronqués en zéro (les modèles généralisés de Poisson tronqués en zéro, de mélange fini de Poisson tronqués en zéro et négatif binomiaux tronqués en zéro), il suffit de procéder exactement de la même manière que dans l'exemple du modèle simple de Poisson tronqué en zéro : combiner l'expression de la loi générale d'une distribution tronquée en zéro (Eq. 12) avec la fonction de distribution considérée.

2.2.2.2. Détection de l'hétérogénéité dans les données tronquées

De nombreux tests ont été développés pour mettre en évidence une sur-dispersion dans des données de comptage complètes (Cameron et Trivedi, 1998). Pour nos données de comptage tronquées en zéro, nous avons utilisé le test statistique mettant en évidence une sur-dispersion des données de comptage tronquées en zéro proposé par Baksh *et al.* (2011). Basé sur la propriété d'égalité de la moyenne et de la variance des fréquences observées sous l'hypothèse d'équi-dispersion des données (H_0), la statistique \tilde{T} définie par

$$\tilde{T} = \frac{S' - S(\tilde{\lambda} + 1)}{\sqrt{2S\tilde{\lambda}(1 - e^{-\tilde{\lambda}})}} \quad (15)$$

où $S' = \sum_{i=1}^{N_{obs}} Y_i^2$, $S = \sum_{i=1}^{N_{obs}} Y_i$ et $\tilde{\lambda} = (S-f)/N_{obs}$ avec Y_i la fréquence d'observation de l'unité i , a une distribution asymptotique normale centrée réduite. Donc pour un test unilatéral, si $\tilde{T} > 1.65$, alors il peut être conclu que les données de comptages tronquées en zéro étudiées sont significativement sur-dispersées avec un risque α de 0.05. Il a été montré que ce test est valable même si les échantillons sont de petite taille (Baksh *et al.*, 2011). Dans le cas d'une sur-dispersion significative, le modèle simple de Poisson tronqué en zéro ne peut plus être utilisé pour modéliser de manière réaliste les données de capture-recapture tronquées en zéro, et les modèles alternatifs doivent alors être considérés.

Une autre approche plus pragmatique pour mettre en évidence une hétérogénéité des données de comptage consiste à tester les différents modèles tronqués, et à mettre en évidence à l'aide d'un des critères de sélection de modèle, que le modèle simple de Poisson tronqué en zéro n'est pas le plus adapté.

2.2.2.3. Estimation du nombre total d'unités infectées

Une fois que les paramètres de la distribution de comptage ont été estimés, il est possible d'en déduire la probabilité \widehat{p}_0 pour une unité de ne pas être détectée. De là

découle l'estimation de la taille de la population infectée et non détectée $\hat{f}_0 = \hat{p}_0 N_{obs} / (1 - \hat{p}_0)$ puis de la taille totale de la population infectée

$$\hat{N}_{tot} = \frac{N_{obs}}{1 - \hat{p}_0} \quad (16)$$

Cet estimateur est connu sous le nom d'estimateur de Horwitz-Thompson. Ainsi, selon un processus de détection découlant d'une loi de Poisson de paramètre λ , la taille totale de la population infectée est estimée par $\hat{N}_{tot} = N_{obs} / (1 - e^{-\hat{\lambda}})$.

Lors de l'utilisation de covariables dans un modèle tronqué en zéro, l'estimation du nombre d'unités non détectées n'est pas immédiate. En effet, la distribution des covariables dans la population non-détectée est nécessaire pour estimer p_0 , mais est inconnue. Il est alors inévitable de l'approximer soit par la même distribution que dans toute la population détectée (van der Heijden *et al.*, 2003) ou que dans la population détectée qu'un faible nombre de fois (Böhning et Del Rio Vilas, 2008). L'inférence finale se fera alors grâce à des simulations sur la population de référence choisie, avec les coefficients estimés sur la population détectée.

En présence de covariables discrètes (sexe, région géographique...) ou de covariables continues mises sous forme catégorielle, il est aussi simplement possible de stratifier la population en x sous-populations (ou strates) au sein desquelles les probabilités de détection sont homogènes. L'estimation \hat{N}_j de la taille totale de la population de la strate j peut alors être calculée en modélisant les données de comptage de cette strate par un modèle simple de Poisson tronqué en zéro. L'estimation \hat{N} de la taille de la population totale suit selon $\hat{N} = \sum_{j=1}^x \hat{N}_j$.

Dans le cas particulier de l'utilisation des modèles de mélange fini de Poisson pour analyser des données de comptage tronquées en zéro, l'estimation de la taille totale d'une population est devenue très simple depuis le développement du logiciel CAMCR par Kunhert et Böhning (2009). Le processus de sélection de modèles se fait de manière automatique et l'estimation de la taille totale selon le meilleur modèle est directement calculée.

Cette approche uniliste tronquée en zéro a été appliquée dans un contexte Bayésien au **système de surveillance de la tremblante classique en France** où les données de détection individuelle (de chaque ovin infecté) ont été regroupées par élevage infecté et détecté. Le nombre d'élevages infectés où aucun mouton infecté n'a été détecté est la donnée manquante que les modèles de comptage tronqués en zéro nous ont permis d'estimer.

2.2.3. Les modèles enflés en zéro

Les modèles enflés en zéro ont été introduits par Lambert (1992) pour analyser des données de comptage comprenant un excès de zéros, par rapport au nombre de zéros produits par des distributions classiques (distribution de Poisson ou négative binomiale). Ces modèles ont été largement appliqués en écologie (Martin *et al.*, 2005).

En épidémiologie, leur intérêt réside dans l'estimation de la taille d'une population infectée par le pathogène étudié *au sein de la population totale*. Ces modèles peuvent s'apparenter à des modèles de capture-recapture unilistes car les données utilisées sont constituées des fréquences de détection de chaque unité composant la population totale. Ainsi, une unité non détectée (détectée zéro fois) peut être soit non infectée, soit infectée et non détectée. Alors que les modèles tronqués en zéro considéraient comme population cible la *population infectée* dont ils essayaient d'estimer la *taille totale*, les modèles enflés en zéro considèrent comme population cible la *population totale* (comprenant des unités infectées et des unités non infectées) dont on essaie d'estimer la *taille de la fraction infectée*.

2.2.3.1. Principe général des modèles enflés en zéro

Les modèles de comptage enflés en zéro (ZI pour Zero-Inflated) sont des modèles mixtes que l'on peut schématiquement représenter de manière hiérarchique comme sur la Figure 16.

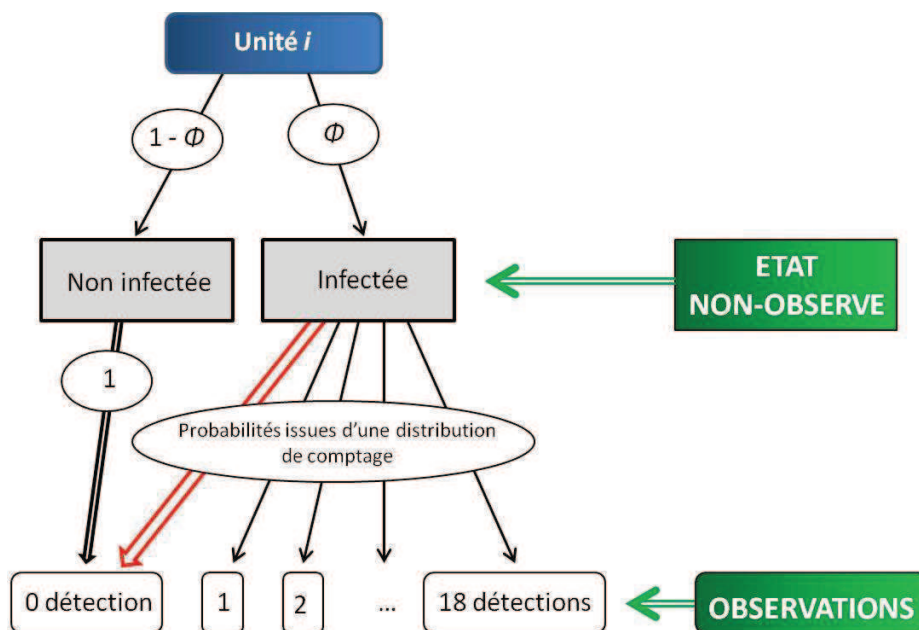


Figure 16 : Représentation schématique d'un modèle de comptage enflé en zéro.

Les modèles ZI comprennent donc un état non observable (infecté ou non infecté) déterminé par une loi de Bernoulli de paramètre Φ . Puis le modèle implique une distribution (de paramètres θ) du nombre de détections pour les unités infectées. En définitive, ces modèles ZI assignent une masse $(1 - \Phi)$ aux *extras* zéros, et une masse Φ à la distribution de comptage. La fonction de probabilité d'un modèle enflé en zéro peut donc s'écrire de la manière suivante :

$$P(Y = y|\Phi, \theta) = \begin{cases} (1 - \Phi) + \Phi g(0, \theta) & \text{si } y = 0 \\ \Phi g(y, \theta) & \text{si } y > 0 \end{cases} \quad (17)$$

où g représente la fonction discrète de paramètres θ modélisant le nombre de détections d'une unité infectée (Böhning *et al.*, 1997).

Ce modèle général peut simplement être étendu pour prendre en compte de l'information expliquant une potentielle variabilité des Φ_i entre les unités i , en exploitant le lien logit classiquement utilisé dans les modèles linéaires généralisés (Cameron et Trivedi, 1998) :

$$\ln\left(\frac{\Phi_i}{1 - \Phi_i}\right) = \alpha X_i^T \quad (18)$$

avec $X_i = (1, x_{i1}, x_{i2}, \dots)$ le vecteur des covariables de l'unité i et α le vecteur des paramètres associés.

De la même manière que pour construire les modèles tronqués en zéro, en remplaçant dans Eq. (17) la fonction g par la densité de la distribution discrète que l'on souhaite utiliser (par exemple la distribution négative binomiale), on obtient la densité de la distribution enflée en zéro correspondante (la loi négative binomiale enflée en zéro). L'utilisation de covariables pour moduler les paramètres de la distribution de comptage d'un modèle enflé en zéro se réalise selon l'approche log-linéaire présentée aux paragraphes *supra*.

2.2.3.2. Estimation du nombre total d'unités infectées

Quelle que soit la loi de probabilité utilisée pour modéliser la distribution du nombre de détections d'une unité infectée, le nombre total d'unités infectées N_{tot} dans la population de taille N peut être estimé par

$$\widehat{N}_{tot} = \sum_{i=1}^N \widehat{\Phi}_i \quad (19)$$

Cette estimation donne accès, comme précédemment, à une estimation de la sensibilité de la surveillance, c'est à dire à la probabilité qu'une unité infectée soit détectée.

En présence de covariables explicatives, un autre paramètre pertinent que ce type de modélisation permet d'estimer est la probabilité \mathbb{P}_i , pour chaque unité i , qu'elle soit infectée et non-détectée., soit

$$\widehat{\mathbb{P}}_i = \widehat{\phi}_i g(0, \theta)$$

Il est ainsi possible d'identifier des zones « à risque » où la maladie a très probablement circulé sans qu'elle ait été détectée.

Cette approche uniliste enflée en zéro a été appliquée au **système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande** pour identifier des zones où le virus a potentiellement pu circuler sans avoir été détecté. Pour cela, les données de détection de foyers ont été regroupées par sous-district et l'information contenue dans les sous-districts où aucune détection n'a eu lieu a été prise en compte pour pouvoir estimer la probabilité de présence de la maladie dans chaque sous-district.

Chapitre 3

RESULTATS DES APPLICATIONS

Ce chapitre *RESULTATS* présente les quatre applications qui ont été retenues pour étudier l'intérêt des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies animales. Nous proposons de les présenter de l'application la plus évidente à la plus complexe : la surveillance de l'IAHP H5N1 en Egypte, la surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande, la surveillance de la tremblante classique en France et la surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge.

Chaque partie de ce chapitre est construite selon le plan classique Matériel et Méthode, Résultats et Discussion, pour apprécier chaque application dans son ensemble.

1. Application à l'évaluation du système de surveillance de l'influenza aviaire hautement pathogène H5N1 en Egypte

Ce travail a donné lieu à une publication (Annexe 3):

VERGNE, T., Grosbois, V., Jobre, Y., Saad, A., Abd Elnabi, A., Galal, S., Kalifa, M., Abd El Kader, S., Roger, F., Lubroth, J., Peyre, M. (2012) Consequences of highly pathogenic avian influenza (H5N1) poultry vaccination on passive case reporting in Egypt. *Emerging Infectious Diseases (in press)*

1.1. *Matériel et méthode de l'application*

Rappel : l'objectif de recherche de cette application était d'évaluer un système de surveillance complexe générant beaucoup de données. L'objectif opérationnel était de comparer le taux de déclarations spontanées de foyers aviaires d'IAHP H5N1 en Egypte avant et après l'arrêt de la vaccination des volailles villageoises à l'échelle des districts.

1.1.1. **Sélection de la méthode appropriée**

Rappelons que pour cette analyse, nous avons défini notre unité épidémiologique comme un district dans lequel le virus de l'IAHP H5N1 a circulé chez les volailles domestiques.

Le système de surveillance de la circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte étant un système complexe générant beaucoup de données (à l'échelle de l'unité épidémiologique), il aurait été possible d'appliquer soit une approche multiliste soit une approche uniliste. Cependant, l'approche uniliste ne permet pas de prendre en compte d'éventuelles interactions entre les différentes sources de détection. Or les protocoles de surveillance de la circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte semblent parfois étroitement liés. Par exemple, le protocole participatif de détection de cas cible la surveillance dans des zones où la présence du virus est suspectée. Il est donc probable qu'une dépendance positive existe entre ce protocole et les autres qui conditionnent eux-mêmes les suspicions de circulation.

Pour essayer de contrôler ces possibles interactions entre les sources, il est donc apparu indispensable d'utiliser une approche multiliste dans laquelle chaque protocole de détection est individualisé. Ceci est d'autant plus intéressant que peu de systèmes de surveillance en santé animale s'appuient effectivement sur plusieurs protocoles de détection.

1.1.2. Les données multilistes de la surveillance de l'IAHP H5N1 en Egypte

Le système de surveillance de la circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte est composé de quatre protocoles de détection : la surveillance événementielle, la surveillance passive, le protocole participatif de recherche de cas et la surveillance humaine. Le Tableau 7 présente la répartition des cas détectés de circulation de l'IAHP H5N1 à l'échelle des districts en Egypte en fonction des quatre protocoles de surveillance, pour chacune des deux périodes étudiées (Période I : de décembre 2008 à juin 2009 ; Période II : de décembre 2009 à juin 2010).

Détection				Nombre de districts	
Surveillance active des cas aviaires	Surveillance événementielle des cas aviaires	Protocole participatif de détection des cas aviaires	Surveillance des cas humains	Période I	Période II
1	0	0	0	13	6
0	1	0	0	22	38
0	0	1	0	4	5
0	0	0	1	15	4
1	1	0	0	3	7
1	0	1	0	1	1
1	0	0	1	7	1
0	1	1	0	1	20
0	1	0	1	2	3
0	0	1	1	1	1
1	1	1	0	1	2
1	1	0	1	2	1
1	0	1	1	0	0
0	1	1	1	0	5
1	1	1	1	1	2
0	0	0	0	?	?

Tableau 7 : Histoire de détection des districts infectés pendant la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la Période 2 (décembre 2009 – juin 2010)

Il est à noter que pour la période I, seuls 73 districts ont été détectés comme infectés, et que 74% d'entre eux n'ont été détectés que par un seul protocole de surveillance. En revanche, pour la période II, 96 districts ont été détectés, mais seulement 50% d'entre eux n'ont été détectés que par un seul protocole de surveillance. Cette observation préliminaire laisse supposer que même si l'importance de l'épizootie de la Période II semble plus grande que celle de la Période I, il est très probable que la surveillance ait été d'une efficacité beaucoup plus limitée pendant la Période I.

1.1.3. Approche méthodologique

Comme suggéré par Hook et Regal (1999), nous avons d'abord estimé le nombre total de districts infectés pour chacune des deux périodes, en utilisant l'approche à deux sources appliquée à chaque paire de protocoles de détection. Cela nous a permis d'apprécier simplement les interactions éventuelles entre les protocoles en comparant les estimations obtenues pour chaque paire de protocoles.

Pour prendre en compte d'éventuelles dépendances entre les différents protocoles, nous avons ensuite ajusté les modèles log-linéaires en utilisant les détections issues des quatre sources de détection (Fienberg, 1972). La sélection du meilleur modèle a été faite en se servant du critère d'information d'Akaike (AIC).

Pour nous affranchir du problème issu des fréquences faibles observées pour quelques lignes du Tableau 8, nous avons utilisé l'ajustement suggéré par Hook et Regal (1997), proposant d'ajouter une unité à toutes les fréquences correspondant à un nombre impair de détections (c'est-à-dire aux fréquences des districts détectés exactement par un ou trois protocoles).

1.1.4. Evaluation qualitative a priori de la dépendance directe entre les protocoles de détection

Le protocole participatif de détection des cas est une procédure qui cible la surveillance dans des zones où la présence de cas aviaires de H5N1 est suspectée. Nous nous attendions donc à la présence de dépendance positive entre ce protocole de détection et tous les autres. De plus, du fait de l'expérience acquise durant la Période 1, nous nous attendions à ce que cette dépendance soit plus marquée pendant la Période 2.

De plus, parce que les services vétérinaires sont supposés être informés de la présence des cas humains suspects et des cas humains confirmés, nous nous attendions à ce que la surveillance active chez les volailles et/ou le protocole participatif de détection des cas aient été améliorés, ce qui aurait produit une dépendance positive entre ces protocoles de détection et le protocole de surveillance humaine.

La seule dépendance que nous avons estimée *a priori* absente est celle entre la surveillance événementielle des cas de volailles et la surveillance des cas humains.

1.2. *Résultat de l'application*

1.2.1. **Analyses à deux sources**

Pour les analyses à deux sources, les estimations calculées pour chaque paire de protocoles de détection ne différaient pas significativement l'une de l'autre (Tableau 8). Cependant, le nombre de districts effectivement détectés pendant la Période I et pendant la Période II étaient 73 et 104 respectivement. Nous avons donc pu logiquement suspecter des dépendances positives entre les protocoles de détection dont les analyses à deux sources produisaient des estimations inférieures au nombre observé toutes sources réunies. C'est ainsi que pour la Période 1, nous avons suspecté une légère dépendance positive entre

- la surveillance active chez les volailles et le protocole participatif
- la surveillance active et la surveillance humaine.

De la même manière pour la Période 2, nous avons suspecté une dépendance positive entre

- la surveillance active et la surveillance humaine
- la surveillance passive et le protocole participatif
- la surveillance humaine et le protocole participatif.

	Source 1	Source 2	Histoire de détection			Estimation	
			$N_{source1}$	$N_{source2}$	$N_{source1, source2}$	N_{TOT}	IC 95%
Période 1	A	P	28	32	7	119	61-177
	A	PP	28	9	3	72	26-117
	A	H	28	28	10	75	49-102
	P	PP	32	9	3	82	29-134
	P	H	32	28	5	159	63-254
	PP	H	9	28	2	96	21-171
Période 2	A	P	20	78	12	121	86-155
	A	PP	20	36	5	128	54-203
	A	H	20	17	4	75	30-119
	P	PP	78	36	29	96	85-108
	P	H	78	17	11	118	83-152
	PP	H	36	17	8	73	45-101

Tableau 8 : Analyses de capture-recapture à deux sources et estimations associées à chaque paire de protocole de détection pour la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la période 2 (décembre 2009 – juin 2010) (A : surveillance active des cas aviaires; P : surveillance passive des cas aviaires; PP : protocole participatif de détection des cas aviaires ; H : surveillance des cas humains)

1.2.2. Modèles log-linéaires avec les quatre sources

La procédure de sélection du modèle log-linéaire le plus adapté a confirmé ces résultats préliminaires : pour chaque période étudiée, le modèle associé à l'AIC le plus petit était celui prenant en compte uniquement ces mêmes interactions (Tableau 9). Cependant, pour favoriser le principe de parcimonie, nous avons sélectionné le modèle indépendant et le modèle ne comprenant que l'interaction entre la surveillance humaine et le protocole participatif pour la Période 1 et la Période 2 respectivement, car leur AIC ne différait de celui associé à l'AIC le plus faible que par moins de deux points.

Les inférences issues des deux modèles sélectionnés sont consignées dans le Tableau 10. Il apparaît que les estimations du nombre total de districts ayant été infectés est sensiblement similaire pour chacune des périodes (autour de 130). Par conséquent, il est évident que pendant la Période 1, les cas ont été fortement sous-déclarés. En effet, l'exhaustivité de la détection générale des cas aviaires (regroupant les cas détectés par la surveillance événementielle, par la surveillance active et par le protocole participatif) a augmenté significativement entre les deux périodes passant de 46% à 69% (au niveau des districts). Enfin, il est très intéressant de constater que le protocole de déclaration spontanée (correspondant à la surveillance événementielle) n'a permis de détecter que

25% des districts infectés pendant la Période I, et que cette probabilité a augmenté pendant la période II à 59%.

	Modèle	df	Dev	AIC	ΔAIC
Period 1	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:P:PP, A:P:H, A:PP:H, P:PP:H)	0	0	74,6	9,2
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:P:H, A:PP:H, P:PP:H)	1	0.3	72.9	7,5
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:P:H, A:PP:H)	2	0.5	71.1	5,7
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:PP:H)	3	0.8	69.4	4
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, PP:H, A:PP:H)	4	1.7	68.3	2,9
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, PP:H)	5	2.6	67.2	1,8
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP)	6	3.6	66.1	0,7
	(A, P, PP, H, A:PP, A:H, P:PP)	7	4.9	65.5	0,1
	(A, P, PP, H, A:PP, A:H)	8	6.8	65.4	0
	(A, P, PP, H, A:H)	9	8.9	65.5	0,1
	(A, P, PP, H)	10	12.8	67.4	2
Period 2	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:P:PP, A:P:H, A:PP:H, P:PP:H)	0	0	78.0	12,7
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:P:PP, A:P:H, P:PP:H)	1	0.1	76.1	10,8
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:P:PP, P:PP:H)	2	0.3	74.2	8,9
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, P:H, PP:H, A:P:PP)	3	0.3	72.3	7
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, PP:H, A:P:PP)	4	0.6	70.6	5,3
	(A, P, PP, H, A:P, A:PP, A:H, P:PP, PP:H)	5	1.3	69.3	4
	(A, P, PP, H, A:P, A:H, P:PP, PP:H)	6	1.3	67.2	1,9
	(A, P, PP, H, A:H, P:PP, PP:H)	7	1.4	65.3	0
	(A, P, PP, H, P:PP, PP:H)	8	3.6	65.5	0,2
	(A, P, PP, H, P:PP)	9	7.3	67.3	2
	(A, P, PP, H)	10	11.5	69.5	4,2

Tableau 9 : Résultat de la procédure de sélection des modèle log-linéaires utilisant les quatre sources de détection de la circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte pour la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la Période 2 (décembre 2009 – juin 2010) (A : surveillance active des cas aviaires; P : surveillance passive des cas aviaires; PP : protocole participatif de détection des cas aviaires ; H : surveillance des cas humains ; df: degré de liberté ; AIC : critère d'information d'Akaike ; ΔAIC : différence d'AIC avec le modèle associé à l'AIC le plus faible).

	Période 1		Période 2	
	Estimation	95% CI	Estimation	95% CI
Estimation du nombre total de districts infectés	126	107-159	133	118-160
Exhaustivité de la surveillance générale	0.58	0.46-0.68	0.72	0.60-0.81
Exhaustivité de la surveillance vétérinaire	0.46	0.36-0.54	0.69	0.58-0.78
Exhaustivité de la surveillance événementielle	0.25	0.20-0.30	0.59	0.49-0.66

Tableau 10 : Estimation des paramètres de la surveillance pour la Période 1 (décembre 2008 – juin 2009) et la Période 2 (décembre 2009 – juin 2010)

1.3. Discussion de l'application

En mettant en place cette analyse de capture-recapture à quatre sources, nous avons proposé une estimation de l'importance de deux épizooties d'IAHP H5N1 survenues en Egypte. La première épizootie est survenue alors que la vaccination des volailles domestiques était encore obligatoire, et la seconde alors que la vaccination avait été arrêtée. Nous nous sommes intéressés à deux périodes de durées comparables comprenant chacune une des deux épizooties.

Bien que d'apparence plus importante, l'épizootie survenue après l'arrêt de la vaccination était en fait d'ampleur comparable à l'épizootie de l'année précédente. Le corollaire est donc que la deuxième épizootie a été surveillée de manière plus efficace : en effet, la surveillance des cas aviaires a permis d'y détecter près de 70% des districts dans lesquels le virus a circulé, alors que cette proportion était autour de 46% pendant la première épizootie. Enfin, cette analyse suggère que les déclarations spontanées étaient bien plus efficaces après l'arrêt de la vaccination qu'avant.

1.3.1. Discussion de la définition du cas

Définir une telle unité épidémiologique permet les détections multiples par les différents protocoles de surveillance, mais peut être au prix d'un intérêt épidémiologique limité. En effet, estimer le nombre de villages ayant connu des épisodes cliniques d'IAHP H5N1 aurait été une information plus précise et peut être plus pertinente. Cependant, le problème de telles unités est que les protocoles de détection deviennent mutuellement

exclusifs : par exemple, lorsqu'un village infecté est détecté par la surveillance événementielle, il est peu probable que ce même village soit à nouveau détecté par un autre protocole de surveillance, car l'information qu'il est infecté est déjà connue. En découle une très forte dépendance négative produisant des surestimations du nombre total de cas très importantes. Une possibilité pour limiter ce phénomène de dépendance négative est d'élargir l'unité épidémiologique de telle sorte que les détections multiples deviennent possibles.

Dans notre application, le district était la plus petite unité administrative plus large que le village exprimée dans toutes les listes de cas. Il est par conséquent important d'insister sur le fait que les résultats du Tableau 11 ne concernent que le niveau des districts. En Egypte, en plus de permettre les détections multiples, le district peut être considéré comme une unité épidémiologique pertinente car c'est l'unité administrative la plus utilisée pour définir les stratégies de surveillance et de contrôle de l'IAHP H5N1.

1.3.2. Validation des hypothèses sous-jacentes

Discuter les hypothèses d'application des méthodes de capture-recapture est une étape indispensable pour apprécier la portée des résultats.

1.3.2.1. Hypothèse d'indépendance.

Cette hypothèse est la plus importante dans les analyses à deux sources ([Hook et Regal, 1995](#)). Il est généralement admis que lorsque les modèles log-linéaires sont utilisés avec plus de trois sources de détection, cette hypothèse peut être négligée car les interactions entre les différentes sources peuvent être prises en compte. Cependant, le postulat concernant l'absence d'interaction de dernier ordre doit toujours être vérifié.

Dans notre application, en raison de la non corrélation *a priori* entre la surveillance événementielle des cas aviaires et la surveillance des cas humains, une interaction directe d'ordre 4 était exclue. Ce postulat est d'autant plus réaliste que les meilleurs modèles ne font même pas intervenir d'interactions d'ordre 3.

Cependant, il est vraisemblable que le virus puisse circuler de manière hétérogène dans le pays. A l'instar de la situation en Thaïlande ([Gilbert et al., 2006](#) ; [Paul et al., 2010](#)), il est probable que les districts présentant de fortes densités de volailles (ceux situés dans le Delta du Nil par exemple) soient plus lourdement affectés et présentent donc plus de foyers d'IAHP H5N1 que les districts aux concentrations de volailles plus faibles (dans la Haute Egypte par exemple). Ces districts lourdement affectés auraient donc une probabilité plus grande d'être détectés par différentes sources que les districts

peu affectés. Par conséquent, il est probable qu'une interaction *indirecte* positive d'ordre 4 existe produisant une légère sous-estimation du nombre total de districts infectés. Pour essayer de prendre en compte ce phénomène, il pourrait être intéressant de développer une approche de capture-recapture multiliste en introduisant dans le modèle log-linéaire une (voire plusieurs) covariable(s) catégorielle(s) dont l'influence sur l'intensité de l'infection est suspectée (par exemple la densité de volaille).

1.3.2.2. *Spécificité du diagnostic de l'unité épidémiologique*

L'unité épidémiologique que nous avons choisie est un district où le virus a circulé chez les volailles domestiques. L'originalité de notre étude est d'avoir rajouté aux trois sources de détection de cas aviaires (surveillance événementielle, surveillance active et protocole participatif de détection), la surveillance des cas humains. Comme les cas humains considérés dans cette analyse ont été clairement mis en lien avec des volailles malades ou mortes, nous avons donc considéré que la surveillance des cas humains détectait indirectement la circulation du virus chez la volaille domestique.

Un problème pourrait survenir si un villageois d'un district X se déplaçait momentanément dans le district Y, s'y infectait au contact de volailles infectées, rentrait dans le district X et y déclarait la maladie. Le district X serait alors considéré comme un cas alors que le virus n'y circule probablement pas. Postuler que les cas humains étaient dus à une circulation du virus dans leur propre district est cependant étayé par le fait que, en Egypte, les villageois se déplacent rarement en dehors de leur district d'habitation, même pour des raisons commerciales.

Cependant, par souci d'exactitude, nous avons aussi construit des modèles log-linéaires à trois sources en retirant la source de détection des cas humains. Il s'est avéré que l'estimation du nombre total de districts infectés était sensiblement la même : 125 (IC_{95%} 89 – 210) pour la période 1 et 131 (IC_{95%} 106 – 189) pour la période 2, ce qui permet de valider cette hypothèse.

1.3.2.3. *Association des cas*

Aucun problème particulier n'a été rencontré pour associer les cas entre les différentes listes disponibles car les noms des districts et des gouvernorats ne posaient pas d'ambiguïté particulière.

1.3.3. Dépendance entre sources

La significativité de la dépendance positive entre la surveillance événementielle et le protocole participatif de recherche des cas peut être expliquée simplement par le fait que le protocole participatif cible les zones où la présence du virus a été déclarée, empiétant donc partiellement sur une déclaration spontanée officielle de cas aviaires. Cependant, comme ce protocole est aussi attentif aux informations officieuses (c'est-à-dire aux rumeurs), il est logique qu'il permette la détection de la circulation du virus dans des districts non détectés par les autres protocoles de détection.

De plus, nous avons anticipé une possible dépendance positive entre la surveillance des cas humains et la surveillance active des cas aviaires et/ou le protocole participatif de détection des cas aviaires, car la découverte de cas humains aurait pu favoriser la recherche des cas aviaires. Cependant nos données ne corroboraient pas cette hypothèse, mettant en évidence la lenteur du transfert d'information entre les services de santé publique et les services de santé animale (les services vétérinaires arrivent peut être sur place alors que le cas humain a été déclaré il y a plusieurs semaines), voire l'absence totale de transfert d'information.

Cependant, une approche uniliste sur les résultats de la surveillance événementielle uniquement serait aussi pertinente car, n'utilisant pas les données issues des autres protocoles, elle s'affranchit de ces problèmes de dépendance éventuels. Une comparaison des deux approches serait intéressante.

1.3.4. Influence de la vaccination sur le report spontané de cas aviaires

Cette étude confirme l'hypothèse selon laquelle la vaccination de masse contre l'influenza aviaire tendrait à diminuer l'efficacité des déclarations spontanées de cas chez les volailles domestiques (Peyre *et al.*, 2009). Ce phénomène pourrait être dû à des modifications de l'expression clinique de la maladie dues à la vaccination (létalité plus faible, symptômes cliniques plus limités). Il pourrait aussi être la conséquence d'une confiance disproportionnée dans le vaccin dont l'efficacité est limitée en Egypte (Peyre *et al.*, 2009). Ce facteur pourrait conduire à un mauvais diagnostic de la maladie par les communautés qui penseraient que « comme les animaux sont vaccinés, ça ne peut pas être l'IAHP H5N1 ».

Ces résultats soulignent aussi l'importance de la qualité des données utilisées pour évaluer les programmes de contrôle. En effet, l'efficacité de la vaccination aurait pu

être largement surestimée si seules les données brutes de détection étaient utilisées pour comparer les deux périodes.

Au lieu d'analyser de manière indépendante les données stratifiées par la période (période 1 et période 2), il semble être possible, pour répondre à la même question biologique, de conduire une seule analyse de capture-recapture à quatre sources pour l'ensemble des données en introduisant la période en tant que variable explicative. Cependant, à notre connaissance, l'inclusion directe de covariables dans le modèle multiliste n'a jamais été reportée.

Les systèmes de surveillance complexes générant beaucoup de données peuvent facilement être évalués quantitativement par des modèles de capture-recapture classiques à trois sources ou plus.

Le système de surveillance de la circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte faisant intervenir 4 protocoles de surveillance distincts, nous avons pu appliquer ces modèles à l'échelle des districts. Nous avons ainsi comparé l'étendue de deux vagues épizootiques (la première avant l'arrêt de la vaccination et la seconde après). Nous avons démontré que ces deux vagues étaient probablement de la même ampleur, bien que la première soit d'apparence beaucoup plus limitée. Cela nous a permis de signaler que la vaccination pouvait paradoxalement être un frein au contrôle de l'IAHP en diminuant significativement la probabilité de déclaration spontanée des cas chez les volailles.

2. Application à l'évaluation du système de surveillance de l'influenza aviaire H5N1 en Thaïlande

Ce travail est en cours de valorisation :

VERGNE, T., PAUL, M., CHAENGPRACHAK, W., DURAND, B., GILBERT, M., DUFOUR, B., ROGER, F., KASEMSUWAN, S., GROUSBOIS, V., Zero-inflated regressions for assessing highly pathogenic avian influenza (H5N1) surveillance efficiency in Thailand. *Soumis à PlosONE*

2.1. Matériel et méthode de l'application

Rappel : l'objectif de recherche de cette application était d'évaluer un système de surveillance simple produisant beaucoup de données. L'objectif opérationnel était d'estimer le nombre total de sous-districts infectés par l'IAHP H5N1 en Thaïlande durant la deuxième vague épidémiologique (du 3 juillet 2004 au 5 mai 2005), et d'identifier les zones où la présence de faux négatifs (sous-districts infectés et non-détectés) était la plus probable.

2.1.1. Sélection de la méthode appropriée

Le système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande est un système complexe mais qui, du fait de la perte de l'information sur l'identification des protocoles de détection, se réduit à un système simple. Par conséquent une approche multiliste ne serait possible qu'en créant une nouvelle source de détection de cas (à l'instar ce qui a été fait pour la fièvre aphteuse au Cambodge, voir *infra*). Or, la période qui nous intéressait était la deuxième vague épidémiologique d'IAHP H5N1, survenue en Thaïlande entre juillet 2004 et mai 2005, soit il y a près de 7 ans. Donc la nouvelle source de détection de cas n'aurait pu être fondée que sur les dires des éleveurs que les biais de mémoire rendaient peu sûrs. En effet, il n'était pas réaliste de confirmer ces dires en espérant mettre en évidence la circulation du virus par des tests de laboratoire sur des animaux à cycle aussi court que celui des volailles. Nous avons donc rapidement exclu la possibilité de mener une analyse multiliste et nous sommes concentrés sur une approche uniliste.

Pour arriver à identifier les sous-districts où le virus était présent sans avoir été détecté, il était nécessaire d'introduire un paramètre permettant de modéliser cette présence. Il nous est donc apparu logique d'utiliser les modèles enflés en zéro plutôt que les modèles tronqués en zéro, car ils permettaient précisément d'individualiser les processus de présence de la maladie et de sa détection. De plus, la population étudiée (l'ensemble des sous-districts du pays) est dans ce cas bien identifiée, et les unités pour lesquelles aucune détection n'a été enregistrée sont connues et recensées. Cela n'est pas toujours le cas, en particulier lorsqu'on s'intéresse aux niveaux troupeaux, voire individus.

Nous avons donc simplement transposé les modèles d'occupation des sites utilisés en écologie (en remplaçant *espèce* par *maladie*, et *site* par *sous-district*) : selon un processus d'observation imparfait d'une espèce sur différents sites, ces modèles permettent d'estimer la probabilité de présence d'une espèce sur chaque site, la probabilité de l'observer si elle est présente, et de conclure sur le nombre de sites sur lesquels l'espèce d'intérêt est présente (MacKenzie *et al.*, 2002 ; MacKenzie *et al.*, 2006).

Ces modèles avaient déjà été appliqués à l'IAHP H5N1 au Vietnam dans l'objectif d'identifier les facteurs de risque de la maladie (Lockhart, 2008).

2.1.2. Les données enflées en zéro de la surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande

La zone d'étude a été définie comme la Thaïlande terrestre car les îles semblent ne jouer d'un rôle insignifiant dans l'épidémiologie de la maladie et qu'elles ne contribuent à 0.2% de la population de volailles en Thaïlande (Goutard *et al.*, 2012). La période d'étude s'étendait du 3 juillet 2004 au 5 mai 2005, correspondant à la deuxième vague épizootique en Thaïlande. L'unité épidémiologique a été définie à l'échelle du sous-district pour permettre leur détection multiple, et parce que la plupart des études sur les facteurs de risque de l'IAHP H5N1 en Thaïlande ont été conduites à cette échelle (Gilbert *et Pfeiffer*, 2012).

La surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande a été coordonnée par le Centre de contrôle de l'influenza aviaire du Department of Livestock Development (DLD, Bangkok, Thaïlande). Entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005, soit pendant la deuxième vague épizootique en Thaïlande, la circulation du virus de l'IAHP H5N1 a été détectée dans 779 des 7366 sous-districts de Thaïlande. Les sous-districts où le virus a été détecté se concentraient logiquement dans les bassins d'élevage intense de volailles (Tiensin *et al.*, 2005 ; Gilbert *et al.*, 2006) (Figure 17).

Nous avons admis que le virus était présent dans tous les sous-districts où au moins un foyer avait été détecté, mais que les sous-districts sans aucune détection

pouvaient correspondre soit à des sous-districts où le virus était absent (correspondant à des « vrai zéros »), soit à des sous-districts où le virus était présent (au moins 1 foyer réel) mais où il n'a pas été détecté (correspondant à des « faux zéros »). Cette hypothèse justifiait pleinement l'usage des modèles enflés en zéro, et ce d'autant plus que la fréquence des zéro est du même ordre de grandeur que la fréquence des non-zéro du fait de la forte contagiosité de la maladie et de la dépendance des unités épidémiologiques (ce qui n'était absolument pas le cas dans l'application concernant la tremblante classique ovine en France où le nombre d'élevages avec aucune détection était infiniment plus grand que celui des élevages avec au moins une détection).

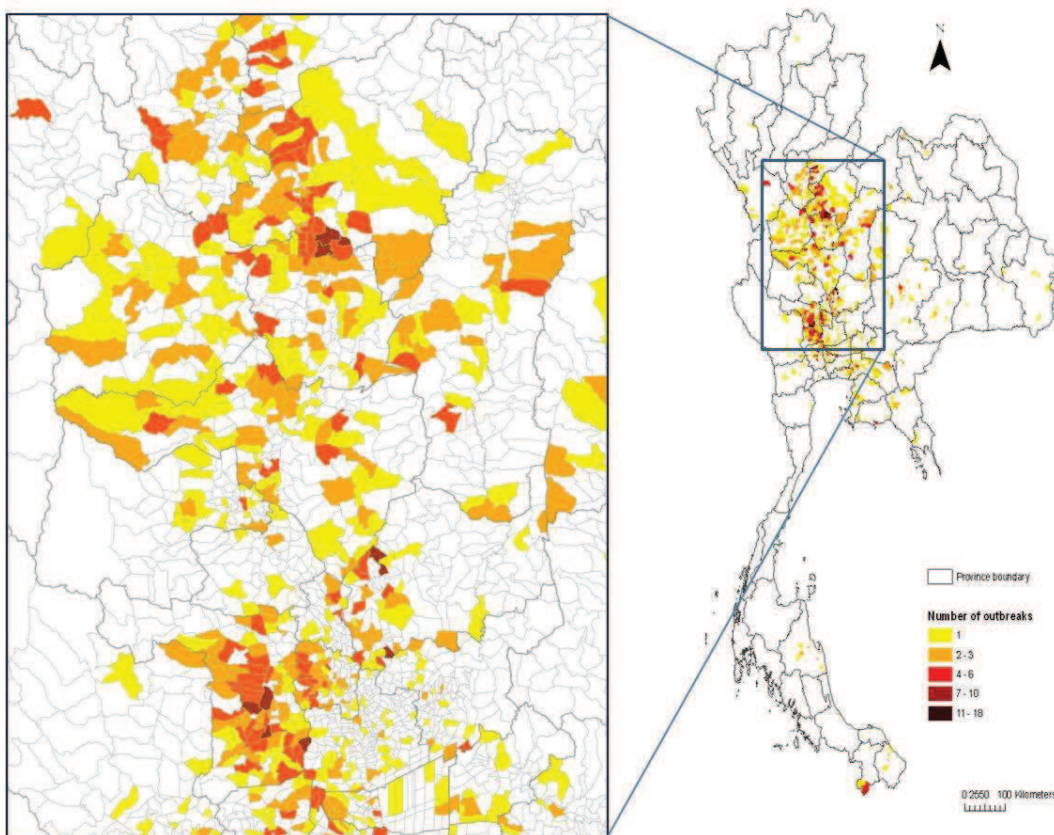


Figure 17 : Distribution du nombre de foyers détectés par sous-district entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005 en Thaïlande.

Le nombre de foyers détectés dans les sous-districts détectés variait entre 1 et 18 avec une moyenne de 2,2. La distribution du nombre de détections par sous-district est fournie en Tableau 11.

Nombre de foyers détectés	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10+
Nombre de sous-districts	6587	410	161	87	46	26	21	8	4	6	10

Tableau 11 : Distribution du nombre de foyers détectés d'IAHP H5N1 par sous-district dans les provinces thaïlandaises de Kanchanaburi et de Suphanburi entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005.

2.1.3. Covariables incluses dans la régression

Nous avons testé 15 variables comprenant des variables environnementales, d'élevage et anthropogéniques dans l'objectif de modéliser les variations éventuelles de la probabilité de présence de la maladie et de la probabilité de détection de la maladie conditionnellement à la présence dans chaque sous-district (Tableau 12).

Variables environnementales : l'intensité rizicole (représentée par le nombre moyen de récolte par an) a souvent été identifiée comme un facteur de risque de l'IAHP H5N1 en Thaïlande (Gilbert *et al.*, 2007 ; Paul *et al.*, 2010). Cette variable a été testée à la fois sur le processus de présence et sur le processus de comptage. Nous avons aussi souhaité prendre en compte la distance au plus proche foyer de la première vague dans le processus de présence/absence car nous suspicions que plus un sous-district était proche d'un ancien foyer, plus la probabilité que le virus y circule était grande. Nous avons donc décidé de l'introduire seulement dans la partie logistique.

Variables d'élevage : les variables d'élevage (densités d'animaux et de fermes) ont souvent été identifiées comme des facteurs de risque à la fois pour la présence et pour la détection (Gilbert *et al.*, 2006 ; Pfeiffer *et al.*, 2007 ; Tiensin *et al.*, 2009 ; Paul *et al.*, 2010 ; Martin *et al.*, 2011). Elles ont donc été testées à la fois sur le processus de présence/absence et sur le processus de comptage. En effet, nous avons posé l'hypothèse *a priori* que plus ces densités étaient fortes, plus la probabilité de survenue d'au moins un foyer était élevée, et plus le nombre de foyers (conditionnellement à la présence de la maladie) était élevé (donc plus le nombre de foyers détectés était élevé).

Variables anthropogéniques : la densité humaine ayant souvent été associée au risque d'IAHP H5N1 (Paul *et al.*, 2010 ; Gilbert et Pfeiffer, 2012), elle a été testée sur les deux processus. Comme les ressources humaines des services vétérinaires étaient situées dans les capitales de province et de district, nous pensons enfin que la distance à ces principales villes pouvait influencer négativement sur la qualité de la surveillance (et donc sur le nombre de foyers détectés). C'est pourquoi ces variables ont été introduites uniquement pour modéliser le processus de comptage.

Le nombre moyen de récoltes par an est dérivé d'images satellites interprétées par Xiao *et al.* (2006). Les distances aux plus proches foyers de la première vague sont extraites des SIG en utilisant les données de surveillance de la première vague fournies par le DLD. Les données liées aux variables d'élevage ont été fournies par le DLD qui les a collectées durant le recensement national de février 2005. Les données de densité humaine ont été tirées de la base de données du Département thaïlandais des administrations provinciales. Les distances aux capitales de district et de province sont extraites des systèmes d'information géographique (SIG) thaïlandais.

Nous avons choisi de transformer ces covariables toutes continues sous forme de catégories car nous ignorons la forme de l'association entre le facteur et la probabilité considérée. Nous avons essayé autant que faire se peut de construire des catégories d'effectif homogène pour avoir la meilleure puissance statistique possible. Les variables introduites dans les deux parties du modèle (logistique et comptage) ont été catégorisées en trois classes pour permettre à la probabilité P_i (probabilité d'être un faux négatif) d'être minimale (ou maximale) pour des valeurs intermédiaires des covariables. Celles introduites dans une seule partie ont été catégorisées en deux classes.

Covariable	Testée pour	
	Présence	Comptage
Variables environnementales		
Distance au plus proche foyer de la première vague	oui	non
Intensité rizicole	oui	oui
Variables d'élevage		
Densité de poulets natifs	oui	oui
Densité de maisons avec des poulets natifs	oui	oui
Densité de canards en liberté	oui	oui
Densité de maisons avec des canards en liberté	oui	oui
Densité de canards commerciaux	oui	oui
Densité de fermes commerciales de canards	oui	oui
Densité de poulets commerciaux	oui	oui
Densité de fermes commerciales de poulets	oui	oui
Densité de coqs de combat	oui	oui
Densité de maisons avec des coqs de combat	oui	oui
Variables anthropogéniques		
Densité humaine	oui	oui
Distance à la capitale du district	non	oui
Distance à la capitale de la province	non	oui

Tableau 12 : Variables incluses dans la régression des modèles enflés en zéro

La colinéarité entre paire de variables a été testée en utilisant une matrice de corrélations (Pitard et Viel, 1997). Pour chaque paire de variable, nous avons calculé le coefficient de Kendall τ qui est une mesure non paramétrique de la corrélation. En présence d'une corrélation positive (ou négative), sa valeur se rapproche de 1 (ou de -1) (Abdi, 2006). Pour chaque paire de variable dont la valeur absolue du coefficient de Kendall était supérieure à 0,7, nous n'avons inclus dans la régression que la variable qui était associée au meilleur modèle saturé.

2.1.4. La méthode utilisée

Comme rappelé *supra*, l'objectif de l'étude était d'identifier les zones où le virus a circulé en provoquant des foyers d'IAHP H5N1 sans que ces derniers n'aient été détectés par le système de surveillance. Il s'agissait donc de représenter les variations spatiales de la probabilité \mathbb{P}_i que le sous-district ait été un faux négatif, c'est-à-dire qu'il ait été infecté (la maladie était présente) et qu'aucun foyer n'ait été détecté (bien qu'il y en ait eu au moins un).

Soit A l'événement : « La maladie était présente dans le sous-district » (c'est à dire, au moins 1 foyer est survenu dans le sous-district).

Soit B l'événement : « Au moins un foyer a été détecté dans le sous-district ».

Ce que l'on cherche à représenter est donc l'événement $A \cap \bar{B}$. D'après le théorème de Bayes, $\mathbb{P}_i = Proba(A \cap \bar{B}) = Proba(A) \cdot Proba(\bar{B} | A)$. En utilisant les notations introduites dans la partie 5.2.3 du chapitre *Matériel et Méthode*, on peut écrire pour chaque sous-district i

$$\mathbb{P}_i = \Phi_i g(0, \theta_i)$$

avec Φ_i la probabilité que la maladie ait été présente dans le sous-district i et $g(0, \theta_i)$ la probabilité de détecter 0 foyers sachant la maladie présente.

La régression d'un modèle enflé en zéro (qu'il soit de Poisson ou négatif binomial) permet d'estimer pour chaque sous-district i la probabilité Φ_i ainsi que la probabilité $g(0, \theta_i)$, et par conséquent d'en déduire la probabilité que chaque sous-district i (associé à ses covariables propres) ait été infecté sans avoir été détecté.

Nous avons donc ajusté aux données un modèle de Poisson enflé en zéro (ZIP) et un modèle binomial négatif enflé en zéro (ZINB). Pour chaque modèle (ZIP et ZINB), nous avons sélectionné les covariables significatives selon une procédure pas à pas descendante en partant du modèle saturé et en utilisant l'AIC comme critère de sélection. Nous avons ensuite comparé les performances du meilleur modèle ZIP et du meilleur modèle ZINB

grâce à l'AIC. Pour nous assurer de la présence significative d'un excès de zéro, nous avons aussi ajusté les modèles de Poisson et négatif binomial non enflés en zéro.

Le semi-variogramme des résidus de Pearson et ses enveloppes ont été calculés pour tester la présence d'une possible autocorrélation résiduelle (Bivand *et al.*, 2008). Les deux enveloppes représentent les valeurs maximales et minimales calculées en simulant 99 semi-variogrammes pour les mêmes résidus permutés au hasard (donc artificiellement non autocorrélés spatialement).

Nous avons mené ces analyses en utilisant le logiciel R (R Development Core Team, 2011) avec le package *pscl* pour les régressions enflées en zéro (Jackman, 2008), et le package *geoR* pour construire le semi-variogramme (Ribeiro et Diggle, 2012).

2.2. Résultat de l'application

2.2.1. Sélection du modèle

2.2.1.1. Processus de sélection

La matrice de corrélation a permis de mettre en évidence une forte association entre la densité de poulets natifs et la densité de maisons avec poulets natifs ($\tau = 0.80$), entre la densité de canards commerciaux et la densité d'élevages commerciaux de canards ($\tau = 0.72$), et entre la densité de coqs de combat et la densité de maisons avec des coqs de combat ($\tau = 0.71$). Par conséquent, pour chaque modèle testé, nous avons décidé de réduire ces six variables à seulement trois (une pour chaque paire).

Suite au processus de sélection des variables, le Tableau 13 présente le critère d'information d'Akaike (AIC) associé aux quatre modèles testés (Poisson, Négatif Binomial, ZIP et ZINB). Ces résultats indiquent clairement que les deux versions enflées en zéro sont meilleures que les versions non enflées en zéro, mettant en évidence la présence (attendue) de deux processus de génération de non-détection (l'absence de la maladie et la non-détection malgré présence).

Il est intéressant de noter que le modèle binomial négatif est meilleur que le modèle ZIP. Cela suggère que même si les zéros additionnels sont pris en compte explicitement, il reste encore une importante quantité de surdispersion dans les comptages qui n'est pas expliqué par les covariables incluses dans le ZIP.

	P	NB	ZIP	ZINB
AIC	8229	6563	6626	6255

Tableau 13 : Critère d'Information d'Akaike (AIC) de chacun des quatre modèles estimés (P : modèle de Poisson ; NB : modèle négatif binomial ; ZIP : modèle de Poisson enflé en zéro ; ZINB : modèle négatif binomial enflé en zéro).

Le modèle ZINB est donc le meilleur modèle parmi ceux testés pour modéliser les données de comptage de la surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande au cours de la deuxième vague. De plus, comme présenté en Figure 18, le semi-variogramme des résidus de Pearson du modèle ZINB met en évidence l'absence de la présence significative d'autocorrélation spatiale résiduelle. Par conséquent, le modèle ZINB a été sélectionné pour établir les inférences présentées *infra*.

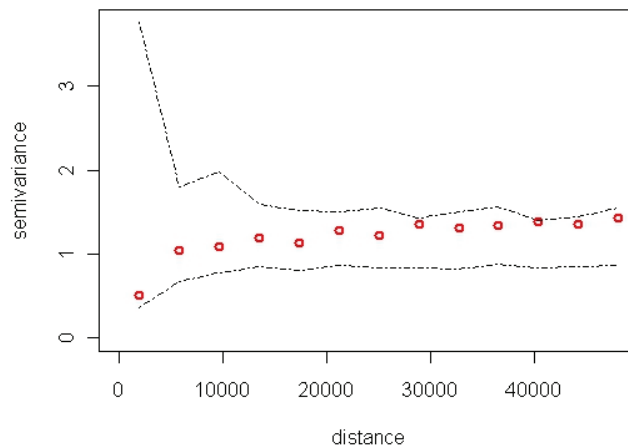


Figure 18 : Semivariogramme (points) et enveloppes associées (traits en pointillé) des résidus de Pearson du modèle binomial négatif enflé en zéro.

2.2.1.2. Les covariables significatives

Les variables sélectionnées lors de la régression du modèle ZINB sont présentés en Tableau 14, associées avec leur coefficient (odds-ratio de présence pour la régression logistique et rate ratio de la détection pour la régression de comptage).

Il en ressort que la présence du virus de l'IAHP H5N1 dans un sous-district est principalement due à l'intensité rizicole et à la densité de canards en liberté. La densité humaine joue aussi un rôle significatif mais dans une moindre mesure. Il est intéressant de remarquer que la distance au foyer le plus proche de la première vague épizootique ressort effectivement comme un facteur de risque : plus un sous-district est proche d'une

zone où le virus a circulé pendant la première vague, plus la probabilité que le virus y soit présent pendant la deuxième vague est grande. La densité de maisons avec des poulets natifs ainsi que la densité d'élevages industriels de canards semblent aussi jouer le rôle de facteurs protecteurs.

Pour le processus de comptage, les facteurs les plus significativement associés à une augmentation du taux de détection comprennent la densité de maisons avec des canards en liberté, la densité des élevages commerciaux de canards ainsi que la densité de maisons avec des coqs de combat. Une forte densité de canards en liberté semble aussi associée à une augmentation du taux de détection, mais dans une moindre mesure. La densité d'élevages commerciaux de poulets ressort comme légèrement négativement associée au nombre de foyers détectés.

Variables	Catégorie	Nombre de sous-districts	Odds ratio de la présence (CI _{95%})	Rate ratio de la détection (CI _{95%})
Variables anthropogénique				
Densité humaine (nb humains/km ²)	<100	2206	(ref)	NS
	[100-200[2755	1,16 (0,80-1,68)	
	≥200	2405	3,43 (2,11-5,56)	
Variable d'élevage				
Densité de maisons avec des poulets natifs (nb de maisons/km ²)	<5	2404	(ref)	NS
	[5-12[2544	0,66 (0,46-0,96)	
	≥12	2418	0,19 (0,12-0,31)	
Densité de canards en liberté (nb de canards/km ²)	<0,1	5953	(ref)	(ref)
	[0,1-40[850	1,59 (1,01-2,52)	0,99 (0,65-1,52)
	≥40	563	109,04 (19,4-1-612,51)	1,65 (1,15-2,36)
Densité de maisons avec des canards en liberté (nb de maisons/km ²)	<0,01	4788	NS	(ref)
	[0,01-0,08[1521		1,45 (1,08-1,95)
	≥0,08	1057		1,63 (1,13-2,34)
Densité d'élevages industriels de canards (nb élevages/km ²)	<0,9	2486	(ref)	(ref)
	[0,9-2,6[2468	0,64 (0,40-1,00)	1,31 (1,03-1,66)
	≥2,6	2412	0,23 (0,13-0,41)	1,74 (1,27-2,40)
Densité d'élevages industriels de poulets (nb élevages/km ²)	<0,07	2469	NS	(ref)
	[0,07-0,27[2482		0,90 (0,74-1,10)
	≥0,27	2415		0,69 (0,55-0,88)
Densité de maisons avec des coqs de combat (nb maisons/km ²)	<0,02	3548	NS	(ref)
	[0,02-0,12[2005		1,26 (1,03-1,56)
	≥0,12	1813		1,33 (1,09-1,62)
Variables environnementale				
Distance au plus proche foyer détecté pendant la première vague	<20	2130	(ref)	NT
	≥20	5236	0,40 (0,29-0,56)	
Intensité rizicole (nombre moyen de récoltes par an)	<0,8	2461	(ref)	NS
	[0,8-1[1111	3,45 (2,20-5,40)	
	≥1	3794	5,85 (4,02-8,51)	

Tableau 14 : Résultat de la régression multivariée du modèle négatif binomial enflé en zéro (IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; NS : non significatif ; NT : non testé)

2.2.2. Inférences

Le paramètre Φ_i de l'inflation en zéro représente la probabilité que le virus ait été présent dans le sous-district i . En calculant la somme de tous ces Φ_i il est possible d'en déduire une estimation du nombre total de sous-districts dans lesquels le virus a été présent. En simulant par Monte Carlo la probabilité Φ_i , nous avons ainsi pu estimer que 2235 (IC_{95%} 1932 – 2514) sous-districts ont connu une circulation virale d'IAHP H5N1 entre le 3 juillet 2004 et la 5 mai 2005. Sachant que 779 sous-districts infectés ont effectivement été détectés, la sensibilité (à l'échelle des sous-districts) du système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande à cette période a pu être estimée à 34,9% (IC_{95%} 31.0 – 40.3).

La Figure 19 présente les distributions géographiques des prédictions du modèle ZINB : la carte de gauche représente la distribution de la probabilité de présence de l'IAHP H5N1 dans les sous-districts de la zone d'étude (partie logistique du modèle ZINB), et la carte de droite représente la distribution de la probabilité de détecter au moins un foyer dans les sous-districts si la maladie est présente (partie de comptage du modèle ZINB).

Il semble exister une assez bonne adéquation entre la présence et la détection : les sous-districts les plus probablement infectés ont une probabilité de détection *conditionnellement à l'infection* élevée (au centre de la Thaïlande), et les sous-districts associés à une très faible probabilité d'infection ont une probabilité de détection *conditionnellement à l'infection* faible (au nord du pays par exemple). Ce contraste marqué est principalement dû à la topologie et à l'anthropisation du milieu : la zone centrale est caractérisée par une forte intensité rizicole et de très fortes densités de volailles alors que les régions du nord et du sud sont surtout composées de montagnes peu valorisées par l'agriculture où les révélateurs de la circulation de l'IAHP H5N1 sont quasiment absents.

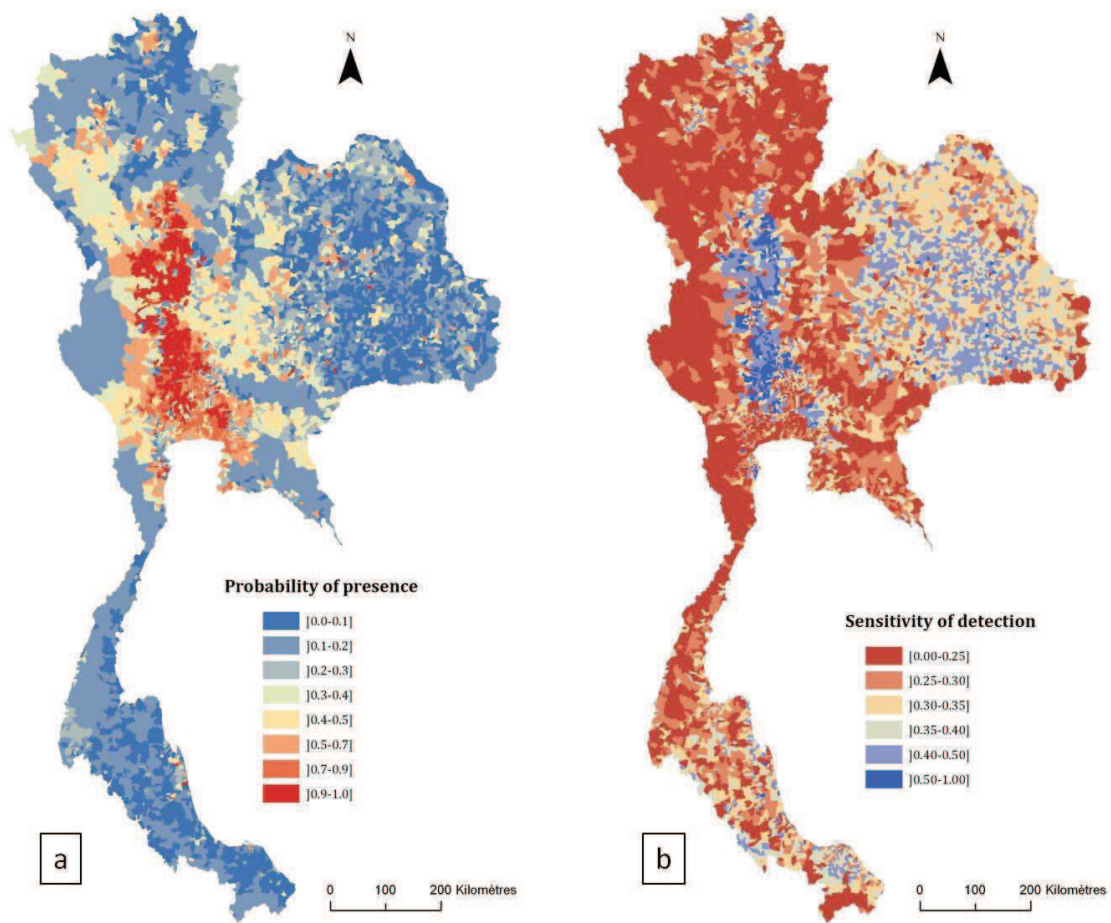


Figure 19 : Distribution par sous-district de la probabilité que la maladie due à l'IAHP H5N1 ait été présente (a) et de la probabilité de l'avoir détecté si elle avait été présente (b), en Thaïlande entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005.

La lecture de ces deux cartes pose cependant des problèmes d'interprétation pour répondre à notre question sur la distribution de la probabilité d'être un faux positif. L'information qui nous intéresse réellement pour identifier les zones où la maladie était présente sans avoir été détectée est une combinaison de la première carte et du complément de la deuxième (qui représenterait la probabilité de n'avoir détecté aucun cas si la maladie avait été présente). La Figure 20 représente donc la distribution de la probabilité que la maladie ait été présente ET non détectée.

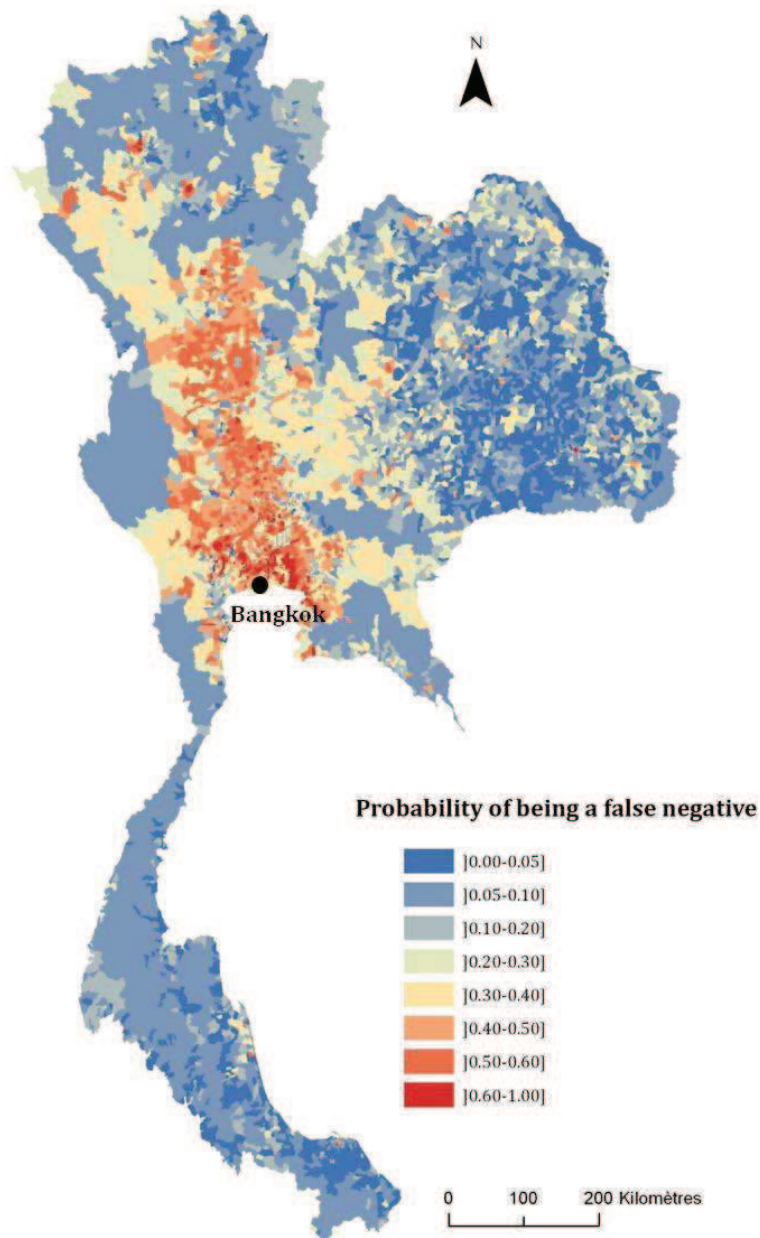


Figure 20 : Distribution par sous-district de la probabilité que la maladie due à l'IAHP H5N1 ait été présente et n'ait pas été détectée en Thaïlande entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005.

Il apparaît alors que les sous-districts les plus à risque d'avoir été infectés sans qu'aucun foyer n'ait été reporté sont localisés au centre du pays sur une grande zone recouvrant parfaitement la zone où la maladie a effectivement été détectée. Les sous-districts vraisemblablement « ratés » par la surveillance sont situés au cœur de la zone infectée où, paradoxalement, la surveillance est la meilleure (Figure 19b). Toute la région située à moins de 100 kilomètres de Bangkok semble être une zone où la surveillance a été plus difficile.

2.3. Discussion de l'application

2.3.1. Présence et détection de l'IAHP H5N1

L'intérêt d'un modèle enflé en zéro est de modéliser en même temps la présence de la maladie (à travers une régression logistique classique) et l'intensité de la détection (à travers une régression de comptage classique). En suivant cette approche, il est possible de distinguer les facteurs impliqués dans le processus de présence/absence de ceux impliqués dans le processus de comptage (Benschop *et al.*, 2010). En cela, ce type de modèle peut être avantageux pour distinguer le rôle de certaines variables.

En effet, Gilbert et Pfeiffer (2012) ont remarqué que certaines variables associées à la présence de la maladie dans des régressions logistiques classiques pouvaient apparaître significatives simplement parce qu'elles influençaient positivement le processus de détection plutôt que le processus de présence/absence lui-même. Ce type d'ambiguïté est absent des modèles enflés en zéro puisque les deux processus sont modélisés de manière concomitante.

D'un côté, nos résultats confirment que la densité humaine est positivement associée à la présence de la maladie puisque ce facteur ne ressort pas significatif dans le processus de comptage. Les zones très densément peuplées jouent donc un rôle effectif dans la diffusion de l'IAHP H5N1 (sans doute à travers les mouvements de volaille qui convergent vers les villes où sont situés les abattoirs et ateliers de transformation), mais ne semblent pas refléter une meilleure détection comme cela avait été précédemment évoqué (Gilbert et Pfeiffer, 2012). D'un autre côté, nos résultats suggèrent que la densité de maisons avec des canards en liberté ainsi que la densité de maisons avec des coqs de combat, facteurs ayant été associés à un risque de présence de la maladie par ailleurs (Tiensin *et al.*, 2009), n'ont agi dans l'étude citée que comme des facteurs de confusion car ils semblent associés au processus de détection plutôt qu'au processus de présence/absence. Ces deux facteurs agissent probablement sur l'abondance des foyers dans les sous-districts, mais aussi sans doute sur la probabilité de détection des foyers. En effet, les canards en liberté et les coqs de combat ont été particulièrement surveillés, respectivement à travers le programme de surveillance active X-ray et les tests systématiques avant les déplacements pour les combats. Il apparaît alors cohérent que le nombre moyen de détections (si la maladie est présente) dans ces sous-districts soit augmenté.

Comme attendu, le risque que la maladie ait été présente dans un sous-district pendant la deuxième vague épidémique d'IAHP H5N1 en Thaïlande était plus élevé pour les sous-districts situés à moins de 20 kilomètres d'un foyer détecté durant la première

vague, que les sous-districts situés à plus de 20 kilomètres. Ce résultat suggère que le virus a pu circuler de manière silencieuse chez les oiseaux sauvages dans ces régions, ou qu'il a pu survivre dans l'environnement (eau, boue) jusqu'à s'implanter à nouveau dans les populations de volailles domestiques au cours de la deuxième vague.

Les sous-districts associés à des fortes probabilités d'avoir été des faux négatifs pendant la deuxième vague sont principalement situés dans la région Centrale. Cela n'est pas si surprenant car, bien que cette région soit associée à une sensibilité élevée de la détection, elle correspond aussi à celle présentant les plus grands risque de présence d'IAHP H5N1 (Figure 19a). Cette répartition de la probabilité de faux négatif peut être expliquée par deux facteurs. Tout d'abord, il est probable que, vu l'intensité de l'épizootie, les services vétérinaires aient été dépassés, ce qui a pu conduire à ne pas détecter tous les foyers, et par conséquent, à ne pas détecter tous les sous-districts infectés. Ensuite, un foyer d'IAHP H5N1 englobe le plus souvent plusieurs villages appartenant possiblement à différents sous-districts. Par conséquent, il est possible qu'un foyer dans un sous-district ait été reporté alors que le foyer s'étendait aussi au sous-district voisin qui était donc infecté sans être reporté. L'aspect en mosaïque de la distribution des foyers (Figure 17), tend à confirmer cette hypothèse.

2.3.2. Autocorrélation spatiale

Très souvent, lors de la modélisation de données de comptage spatialisées, les données sont considérées comme spatialement autocorrélées : le comptage d'une aire géographique *dépend du* (ou ressemble au) comptage des aires voisines (Bivand *et al.*, 2008, pp. 237-271 ; Flores *et al.*, 2009 ; Paul *et al.*, 2010). Dans toute notre application, nous avons commencé par considérer que les unités épidémiologiques étaient indépendantes, produisant donc des observations mutuellement indépendantes.

Il apparaît dans la Figure 17 que les des foyers détectés d'IAHP H5N1 sont très regroupés au centre du pays, mettant en évidence une autocorrélation spatiale des fréquences de détection. Néanmoins, pour des données *apparemment* spatialement autocorrélées (les observations proches géographiquement se ressemblent plus que les autres), la prise en compte dans le modèle de covariables pertinentes elles-mêmes spatialement autocorrélées peut suffire à expliquer une partie de l'autocorrélation (Bivand *et al.*, 2008, pp. 273-309). Dans notre application, les covariables testées sont effectivement elles-mêmes très fortement spatialement autocorrélées.

Selon l'approche proposée par Dormann *et al.* (2007), nous avons dans un premier temps effectivement construit nos modèles selon une régression classique des modèles enflés en zéro, sans inclure de terme prenant en compte une éventuelle

autocorrélation spatiale. Nous avons ensuite voulu tester la présence d'une autocorrélation résiduelle dans notre modèle.

Or le test de Moran, classiquement utilisé pour tester la présence d'autocorrélation spatiale, ne peut pas s'utiliser directement sur les résidus d'un modèle, car la variable à tester n'est pas une variable observée mais une variable estimée à travers la régression (Anselin, 2003). Des tests spécifiques à certains types de modèles ont alors été développés pour tester l'autocorrélation des résidus. Ainsi la fonction `lm.morantest()` du package `spdep` (Bivand, 2007) permet de tester les résidus d'une régression d'un modèle linéaire. Pour les modèles mixtes comme les modèles enflés en zéro, aucun test n'existe.

Pour apprécier qualitativement la présence d'autocorrélation spatiale des résidus du modèle ZINB, nous avons construit le semi-variogramme des résidus de notre modèle (Bivand *et al.*, 2008 pp. 195-209), en utilisant le package `geoR` (Ribeiro *et al.*, 2012) du logiciel R, comme proposé par Guis (2007). Comme le semi-variogramme des données se situe entre les enveloppes quelle que soit la distance (Figure 18), on peut conclure que le semi-variogramme des résidus du modèle ZINB n'est pas différent d'un semi-variogramme de données non autocorrélées. Nous avons donc considéré que les résidus du modèle ZINB ne présentaient pas d'autocorrélation spatiale résiduelle (Bivand *et al.*, 2008 pp. 195-209). A travers les covariables sélectionnées, la régression du modèle ZINB semble donc avoir pris en compte l'ensemble de l'autocorrélation spatiale initialement présente dans les données.

Néanmoins, l'IAHP H5N1 étant une maladie infectieuse très contagieuse permettant une propagation facile de la maladie de proche en proche, il peut être argumenté que l'autocorrélation spatiale des covariables ne soit pas l'unique facteur pertinent expliquant l'autocorrélation des observations (bien qu'elle *suffise* à l'expliquer) : la présence de la maladie dans un sous-district dépend de la présence de la maladie dans les sous-districts voisins. Les statuts (non observés) des sous-districts ne sont donc pas indépendants. A l'inverse de la démarche que nous avons suivie, cette approche favoriserait donc la prise en compte d'un terme d'autocorrélation spatiale *a priori*, démarche suivie par Paul *et al.* (2010).

Le modèle enflé en zéro individualisant la *présence* et la *détection*, il semble logique d'introduire ce terme d'autocorrélation biologiquement pertinent sur la probabilité Φ_i : la probabilité que la maladie soit présente dans le sous-district i dépend de la présence de la maladie dans les sous-districts voisins. Cependant, introduire une prise en compte de la dépendance spatiale à ce niveau est difficile car le terme spatial rend généralement la structure des modèles enflés en zéro instable et conduit à des inférences peu fiables (Agarwal *et al.*, 2002 ; Flores *et al.*, 2009).

2.3.3. Vers une meilleure compréhension des facteurs influençant la détection

Jusqu'à présent, nous avons construit les modèles enflés en zéro de manière classique : nous avons fait intervenir une série de covariables sur le processus de Bernoulli selon une relation logistique (fonction logit), et une autre série de covariables (pas nécessairement la même) sur le processus de comptage (Poisson ou binomial négatif) selon une relation log (Cameron et Trivedi, 1998 ; Martin *et al.*, 2005). Cela nous a permis d'identifier des zones à risque de non détection.

Mais comme certaines covariables pouvaient ressortir dans les deux parties (dans notre application, la densité de canards en liberté intervenait sur les deux processus), il était difficile d'estimer l'influence réelle de chacun de ces facteurs sur la probabilité qu'un sous-district soit un faux négatif (que la maladie ait été présente sans avoir été détectée). Nous proposons donc un approfondissement de ce travail pour mieux comprendre les facteurs intervenant sur cette probabilité.

2.3.3.1. Restructuration du modèle

Prenons l'exemple du modèle de Poisson enflé en zéro (la démarche est la même avec le modèle binomial négatif enflé en zéro). Nous rappelons que la loi de probabilité du modèle peut s'écrire telle que

$$P(Y = y | \Phi, \lambda) = \begin{cases} (1 - \Phi) + \Phi e^{-\lambda} & \text{si } y = 0 \\ \Phi \frac{\lambda^y e^{-\lambda}}{y!} & \text{si } y > 0 \end{cases}$$

La probabilité d'intérêt pour notre étude est la probabilité que chaque sous-district soit un faux négatif (*i.e.* la probabilité que la maladie soit présente dans le sous-district et qu'elle ne soit pas détectée). Nous notons cette probabilité π . On a donc

$$\pi = \Phi e^{-\lambda}$$

La restructuration du modèle consisterait à faire intervenir les covariables non pas sur les paramètres Φ et λ , comme ce qui est classiquement fait dans les modèles d'occupation des sites (Martin *et al.*, 2005 ; MacKenzie *et al.*, 2006), mais directement sur la probabilité π selon une relation logit classique :

$$\log\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \alpha X_i^T$$

avec X_i le vecteur des covariables d'intérêt pour l'unité i et α le vecteur des coefficients correspondants. Nous pourrions ainsi évaluer l'influence directe des covariables testées sur la probabilité d'intérêt.

Ce modèle n'étant pas un modèle de régression classique, il est nécessaire de passer par le logiciel WinBUGS permettant d'écrire facilement la vraisemblance de n'importe quel modèle quelle que soit sa complexité.

2.3.3.2. Prise en compte d'une autocorrélation spatiale

L'autocorrélation spatiale sur la probabilité de présence (Φ) pourrait alors être prise en compte en introduisant une variable conditionnelle auto-régressive (Besag *et al.*, 1991) sur la régression logistique de π et en forçant le paramètre λ en lui spécifiant une distribution *a priori*. L'ajustement de ce modèle spatial serait implémenté dans un contexte Bayésien.

En présence d'un système de surveillance simple générant beaucoup de données, l'approche multiliste n'est pas possible (à moins de créer une nouvelle source de détection des cas), mais l'approche uniliste peut être très facilement utilisée avec les données existantes et peut même permettre d'identifier les facteurs l'efficacité de la surveillance.

Cette application au système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande illustre cette approche originale. Au-delà d'estimer le nombre réel de sous-district ayant été infectés par l'IAHP H5N1 en Thaïlande entre le 3 juillet 2004 et le 5 mai 2005, nous avons pu mettre en évidence que la zone autour de Bangkok a sans doute été une zone de circulation du virus sans qu'il n'ait été détecté. Des pistes de recherche ont été proposées pour essayer de mieux comprendre l'influence directe de certains facteurs sur le risque même de faux négatif.

3. Application à l'évaluation du système de surveillance de la tremblante classique en France

Ce travail a donné lieu à deux publications (la première est en Annexe 2):

VERGNE, T., CALAVAS, D., CAZEAU, G., DURAND, B., DUFOUR, B., GROSBOIS, V. (2012) A Bayesian zero-truncated approach for analysing capture-recapture count data from classical scrapie surveillance in France. *Preventive Veterinary Medicine*, 105: 127-135

VERGNE, T., GROSBOIS, V., CAZEAU, G., CALAVAS, D., DURAND, B., DUFOUR, B. (2010) [On the use of unilist capture-recapture methods for animal disease surveillance: application on classical scrapie in France]. *Epidémiologie et santé animale*, 58: 161-173

3.1. Matériel et méthode de l'application

Rappel : l'objectif de recherche de cette application était d'évaluer un système de surveillance complexe générant peu de données. L'objectif opérationnel était d'estimer le nombre total d'élevages infectés par l'agent de la tremblante classique ovine en France en 2006, et d'en déduire la sensibilité du système de surveillance à l'échelle des élevages.

3.1.1. Sélection de la méthode appropriée

Le système de surveillance de la tremblante classique ovine en France étant un système complexe composé de trois protocoles de détection distincts de cas individuels (surveillance clinique, surveillance active à l'abattoir et surveillance active à l'équarrissage), l'utilisation des modèles multilistes à trois sources est théoriquement possible à l'échelle de l'élevage infecté. Cependant, chaque protocole pouvant permettre des détections multiples au sein d'un même élevage infecté, les modèles unilistes peuvent aussi être une alternative intéressante.

3.1.1.1. Les limites des modèles multilistes

Les données générées par le système de surveillance français, représentées sous forme multi-liste (Figure 21), sont très proches de celles générées par le système de surveillance au Royaume-Uni en 2002-2003 et publiées par Del Rio Vilas *et al.* (2005). En

effet, il s'avérait que 96% des élevages détectés n'y ont été déclarés que par un des trois protocoles de surveillance. En France en 2006, ce chiffre est de 97%.

Plusieurs explications peuvent être avancées. La première est que le nombre d'élevages infectés est très grand comparé au nombre d'élevages détectés, ce qui impliquerait, sous l'hypothèse d'indépendance des protocoles, une très faible probabilité pour un élevage infecté d'être détecté par deux protocoles d'efficacité limitée. La deuxième explication qui est la plus probable selon Del Rio Vilas *et al.* (2005) est que les protocoles de détection deviennent mutuellement exclusifs dès qu'un animal infecté est détecté dans l'élevage, du fait des mesures de police sanitaire mises en place. Une autre explication possible est la faible prévalence à l'intérieur même d'un élevage infecté, mais la découverte de cas additionnels souvent en nombre important, tendrait à invalider cette hypothèse.

La présence de très faibles chiffres (et notamment de zéros) dans des données de capture-recapture à plusieurs sources nuit très fortement au processus d'estimation, en diminuant dramatiquement la précision de l'estimateur calculé (Hook et Regal, 1997).

Ainsi, Del Rio Vilas *et al.* (2005) ont estimé à 1653 (IC_{95%} 354-6438) le nombre réel d'élevages infectés par la tremblante classique au Royaume-Uni, proposant donc un estimateur associé à une précision relative de 184 %. Pour éviter de nous heurter aux mêmes problèmes liés à la faible quantité de données, nous avons préféré directement nous orienter vers les approches unilistes, en modélisant le nombre d'animaux infectés détectés par élevage détecté, comme proposé par l'équipe anglaise (Del Rio Vilas et Böhning, 2008 ; Böhning et Del Rio Vilas, 2008).

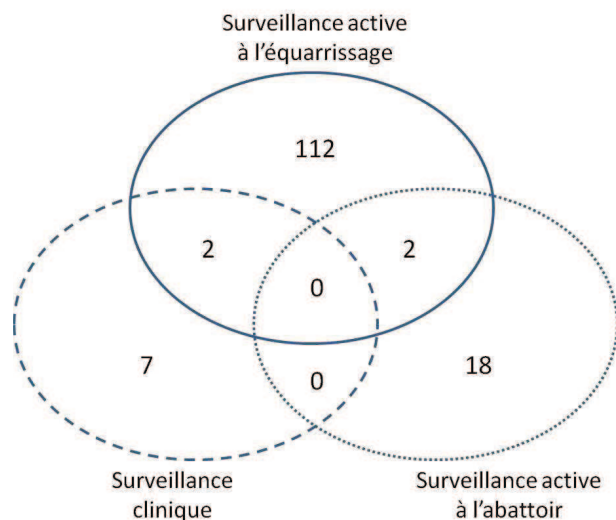


Figure 21 : Représentation schématique de la distribution en 2006 des élevages détectés comme infectés par l'agent de la tremblante classique en fonction du (des) protocole(s) les ayant détectés.

3.1.1.2. Vers une approche uniliste tronquée en zéro

Dans le cas de la tremblante, la représentation multiliste des données occasionne une perte relativement importante de l'information. Par exemple, parmi les 112 élevages détectés uniquement par la surveillance active à l'équarrissage, certains n'ont eu qu'un seul animal détecté, alors que d'autres en ont eu 2 voire plus. Malgré cela, tous ces élevages ont été comptabilisés de la même manière dans la Figure 21. L'information du nombre de détections par chacun des protocoles de détection a été occultée.

Pour essayer de prendre en compte cette information, nous avons choisi d'adopter la représentation uniliste des données consistant à compter le nombre de cas index par élevage détecté (soit le nombre d'animaux infectés et détectés avant la mise en place des mesures de police sanitaire). Suivant l'approche suggérée par Del Rio Vilas et Böhning (2008), nous avons préféré ne pas tenir compte des élevages dans lesquels aucun animal infecté n'a été détecté, car ces élevages représentaient plus de 99,9% des élevages français, ce qui, à notre sens, n'aurait pas apporté d'information pertinente. Nous nous sommes donc uniquement concentrés sur la représentation uniliste *tronquée en zéro* des données.

3.1.2. Les données tronquées en zéro de la surveillance de la tremblante classique en France

On définit alors f_i comme le nombre d'élevages où exactement i animaux infectés ont été détectés par le protocole de surveillance. Ces données sont représentées dans le Tableau 15. Il y a donc eu 121 élevages dans lesquels un seul animal infecté a pu être détecté ($f_1 = 121$), 13 élevages dans lesquels deux animaux infectés ont pu être détectés ($f_2 = 13$), etc. En termes statistiques, la distribution de ces données est une distribution *tronquée en 0*, car la fréquence des élevages infectés où aucun animal n'a été détecté (f_0) n'est pas connue. Par conséquent, f_0 est l'objet de l'analyse. La plupart des élevages infectés détectés étaient situés dans les grands bassins de production ovine, soit dans le Pays Basque et le bassin aveyronnais.

Nombre de cas index détectés	0	1	2	3	4	Total
Fréquence des élevages	-	121	13	5	2	141

Tableau 15 : Fréquence du nombre d'animaux détectés dans les élevages infectés.

3.1.3. Approche statistique utilisée

Suivant les lignes directrices de Cruyff et van der Heijden (2008), nous avons souhaité comparer les performances d'un modèle simple de Poisson tronqué en zéro (ZTP), d'un modèle de Poisson tronqué en zéro avec la taille de l'élevage pour covariable (ZTPc), et d'un modèle négatif binomial tronqué en zéro (ZTNB) pour représenter nos données. L'utilisation de la taille de l'élevage comme covariable a été motivée par le fait que ce facteur influe de manière évidente sur le nombre d'animaux infectés dans un élevage (plus un élevage est grand, plus il y a potentiellement d'animaux infectés) et donc sur le nombre d'animaux détectés (Böhning et Del Rio Vilas, 2009).

Ces trois types de modèles peuvent être ajustés aux données en utilisant soit une approche fréquentiste, soit une approche Bayésienne. Cependant, comme le système de surveillance de la tremblante classique ovine en France ne produit que peu de détections multiples (au maximum 4), l'inclusion d'une information additionnelle était nécessaire pour surmonter le problème de manque de robustesse de l'inférence, et rendre les paramètres identifiables. Pour cette raison, nous avons conduit notre analyse dans un contexte Bayésien, dans lequel de l'information sur une connaissance potentielle *a priori* des paramètres peut être incluse (Gelman *et al.*, 2004).

Le logiciel WinBUGS a été utilisé pour permettre ces analyses (Spiegelhalter *et al.*, 2003). Nous avons simulé deux chaînes de 20000 itérations chacune, dont la convergence a été vérifiée à l'aide du diagnostic de convergence de Gelman-Rubin directement implémenté dans WinBUGS. La sélection de modèle a été faite à l'aide du critère d'information de la déviance (DIC) comme proposé par Spiegelhalter *et al.* (2002).

Pour déterminer la distribution *a priori* des paramètres des modèles ZIP et ZINB, nous avons sollicité l'opinion de cinq spécialistes français de la tremblante classique ovine et de sa surveillance. Pour construire ces distributions, nous avons utilisé le logiciel *ParameterSolver*, un logiciel gratuit disponible en ligne⁵, et avons assigné à chaque paramètre une distribution relativement peu informative dont le mode correspondait à la valeur la plus probable déterminée lors de l'expertise. Pour le modèle de Poisson avec covariable, nous avons utilisé des distributions normales centrées très peu informatives pour les paramètres de régression β_0 et β_1 car nous n'avons aucune connaissance *a priori* sur la relation entre la taille de l'élevage et le nombre de cas détectés.

⁵ https://biostatistics.mdanderson.org/SoftwareDownload/SingleSoftware.aspx?Software_Id=6

3.1.4. Analyse de sensibilité

Du fait de la faible quantité de données utilisée pour estimer les paramètres de notre modèle, nous avons voulu étudier l'importance de l'information contenue dans les distributions *a priori* (« priors ») grâce à une analyse de sensibilité.

Pour cela, nous avons ajusté le modèle le plus adapté en utilisant différentes distributions *a priori* des paramètres du modèle, comme suggéré par Gelman *et al.* (2004, pp. 157-196). Nous avons étudié les changements relatifs de la médiane et de l'écart type de la distribution *a posteriori* de Ninf lorsque les moyennes des priors du modèle le plus approprié subissaient des variations relatives de -40%, -20%, +20% et +40%.

3.2. Résultats de l'application

La surdispersion des données a été évaluée en utilisant le test de Baksh *et al.* (2011). La statistique du test ($\tilde{T} = 3,4$) était significativement trop élevée pour admettre une équidispersion des données ($p < 0,001$) démontrant la présence d'une importante hétérogénéité de la détection des élevages infectés. Par conséquent, un modèle simple de Poisson tronqué en zéro ne devrait pas être adéquat.

Les distributions des priors utilisés sont reportées dans le Tableau 16.

Modèle	Paramètre	Mode	95ème percentile	Distribution <i>a priori</i>
ZTP	λ	0,2	0,6	Gamma(2,5 ; 10)
ZTPc	β_0	0	2000	Normal (0 ; 1000)
	β_1	0	2000	Normal (0 ; 1000)
ZTNB	μ	0,2	0,5	Gamma(6,25 ; 25)
	ρ	0,02	0,05	Gamma(6,25 ; 250)

Tableau 16 : Résumé des distributions *a priori* utilisées dans chacun des trois modèles (ZTP : modèle de Poisson tronqué en zéro ; ZTPc : modèle de Poisson tronqué en zéro en utilisant la taille de l'élevage en covariable ; ZTNB : modèle binomial négatif tronqué en zéro)

Comme présenté dans le Tableau 17, le critère d'information de la déviance (DIC) associé au modèle simple de Poisson tronqué en zéro (DIC = 162) était significativement supérieur à celui associé au modèle négatif binomial tronqué en zéro (DIC = 154), et

l'estimation de N_{inf} associée était nettement inférieure. De plus, utiliser la taille de l'élevage comme covariable n'a pas amélioré l'inférence : en effet, l'intervalle de crédibilité à 95% ($IC_{95\%}$) associé au paramètre de régression β_1 s'étendait de -0.43 à 0.39 avec une médiane autour de -0.03, et n'était par conséquent pas significativement différente de 0 (Tableau 17).

Parmi les modèles étudiés, le modèle ZTNB est donc apparu comme le plus approprié pour décrire les données tronquées en zéro de surveillance de la tremblante et a donc été utilisé pour l'inférence.

Modèle	Paramètre	Distribution <i>a posteriori</i>				DIC
		Médiane	Ecart-type	2,50%	97,50%	
ZTP	λ	0.39	0.067	0.28	0.54	162
	N_{inf}	459	69.9	355	628	
ZTPc	β_0	-0.83	0.91	-2.74	0.87	164
	β_1	-0.03	0.21	-0.43	0.39	
	N_{inf}	456	74.66	347	637	
ZTNB	μ	0.32	0.06	0.21	0.45	154
	ρ	0.03	0.01	0.01	0.06	
	N_{inf}	535	102	401	796	

Tableau 17 : Résumé des distributions *a posteriori* des paramètres d'intérêts des modèles tronqués en zéro considérés (ZTP : modèle de Poisson tronqué en zéro ; ZTPc : modèle de Poisson tronqué en zéro en utilisant la taille de l'élevage en covariable ; ZTNB : modèle binomial négatif tronqué en zéro)

Les résultats de l'analyse de sensibilité sont présentés par la Figure 22. Il est clair qu'il existe une variation légère et systématique de la distribution *a posteriori* de N_{inf} quand les priors sont modifiés. Cependant, ces variations apparaissent relativement limitées. En effet, même pour une modification relative de +/- 40% de la moyenne des distributions *a priori*, la médiane de la distribution *a posteriori* de N_{inf} ne change pas de plus de 10%. Par conséquent, à moins que la sollicitation de l'opinion des experts n'ait produit des informations *a priori* fortement biaisées, l'inférence obtenue paraît fiable.

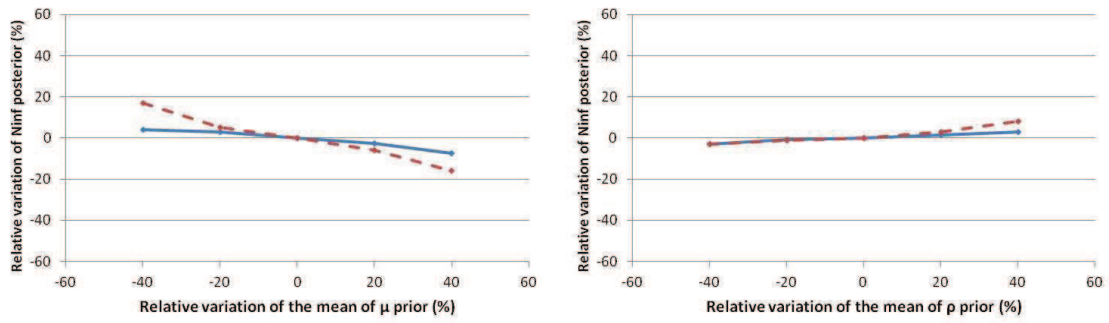


Figure 22 : Effets de la variation relative de la moyenne de la distribution *a priori* de μ (gauche) et de la variation relative de la moyenne de la distribution *a priori* de ρ (droite), sur les variations relatives de la médiane (trait plein) et de l'écart type (trait en pointillé) de la distribution *a posteriori* de N_{inf} .

La Figure 23 montre les distributions *a priori* et *a posteriori* des paramètres du modèle ZTNB. Les distributions *a priori* et *a posteriori* du nombre total d'élevages infectés sont présentées en Figure 24.

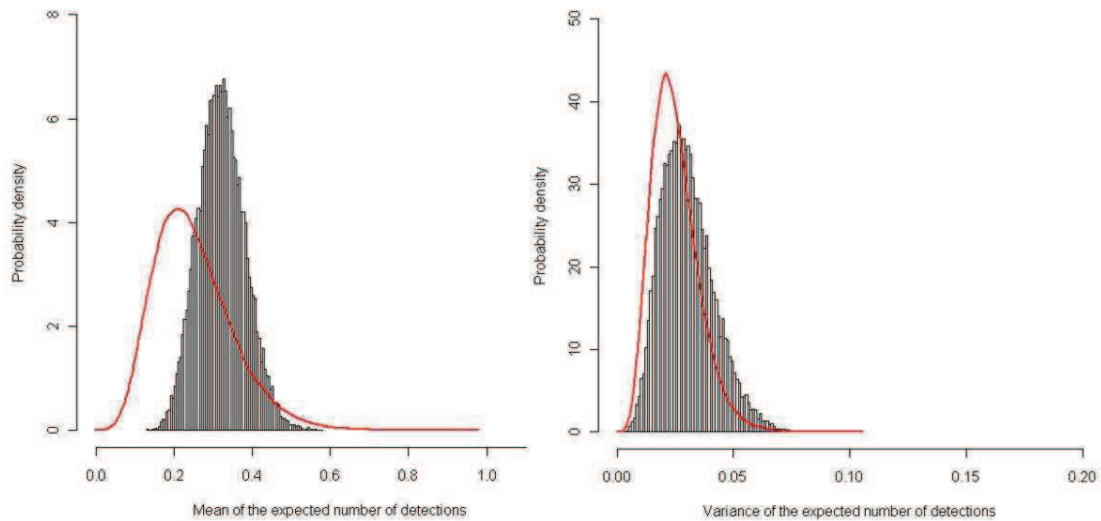


Figure 23 : Distributions *a priori* (trait plein) et distributions *a posteriori* (diagramme en barres) de la moyenne du nombre attendu de détections dans un élevage infecté (à gauche) et de la variance du nombre attendu de détections dans une élevage infecté (à droite) selon le modèle négatif binomial tronqué en zéro.

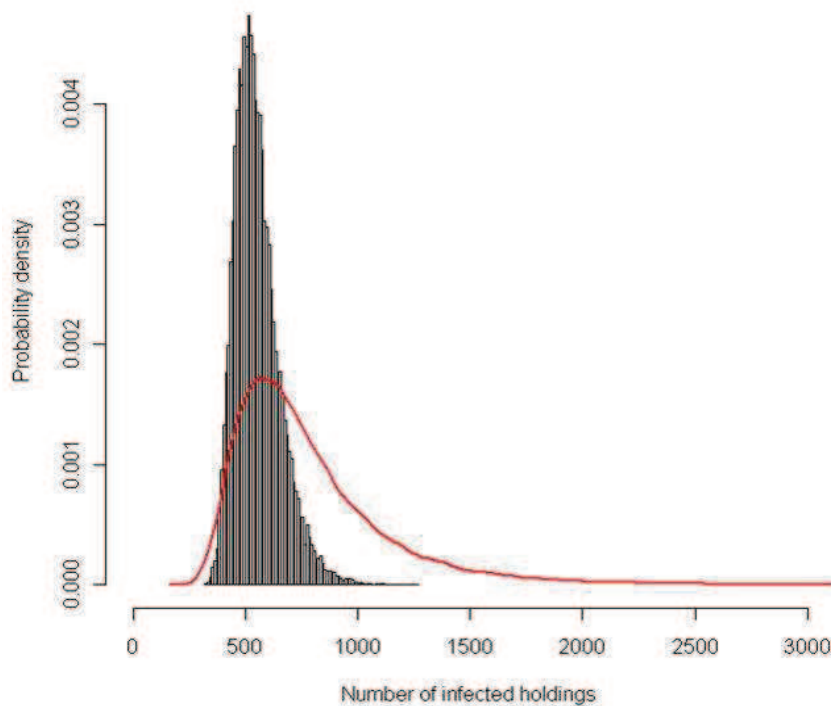


Figure 24 : Distribution *a priori* (trait plein) et distribution *a posteriori* (diagramme en barres) du nombre d'élevages infectés par l'agent de la tremblante classique en France en 2006.

Selon le modèle ZTNB, le nombre d'élevages ayant au moins un animal infecté et détectable a été estimé à 535 (CI_{95%} 401-796), menant à une prévalence-élevage de la maladie autour de 4,2‰ (CI_{95%} 3,2-6,3). La sensibilité du système de surveillance a donc pu être estimée à 26% (CI_{95%} 18-35).

3.3. Discussion de l'application

3.3.1. Surdispersion des données de comptage

Grâce au test développé récemment par Baksh *et al.* (2011), nous avons pu mettre en évidence une forte surdispersion des données de comptage des cas détectés de tremblante classique en 2006.

Ce résultat n'est pas surprenant car les taux d'échantillonnage à l'abattoir et à l'équarrissage étaient hétérogènes entre les départements (Calavas *et al.*, 1999), l'échantillonnage y était potentiellement non aléatoire et deux tests de sensibilité différentes étaient utilisés pour détecter le pathogène (Morignat *et al.*, 2006).

De plus, il est évident qu'un élevage avec beaucoup d'animaux infectés avait une probabilité probablement plus élevée d'être détecté qu'un élevage avec seulement peu d'animaux infectés. Ce phénomène est communément rencontré en écologie où l'abondance d'une espèce sur un site conditionne la probabilité de détection de l'espèce sur ce site (MacKenzie *et al.*, 2006, pp. 133-153). Dans notre application, il dépend de nombreux facteurs tels que la taille de l'élevage, l'âge et la sensibilité génétique générale du troupeau (Cloucard *et al.*, 1995 ; Hunter, 1997), la souche de la protéine prion, les pratiques d'élevage (Philippe *et al.*, 2005 ; Corbière *et al.*, 2007) et même du délai entre la contamination et le moment où est pratiqué le test (Fediaevsky *et al.*, 2010).

L'interconnexion de tous ces facteurs produit vraisemblablement une importante et complexe variabilité de la probabilité de détecter les animaux infectés et les élevages infectés. Pour essayer de prendre en compte une partie de cette hétérogénéité et affiner l'analyse, nous avons inclus la taille de l'élevage à travers une modélisation log-linéaire classique du paramètre de la loi de Poisson. Nos données et nos résultats n'ont cependant pas confirmé une telle hypothèse.

Par conséquent, pour prendre en compte la surdispersion des données de manière plus générale, nous avons ajusté un modèle ZTNB comme proposé par Cruyff et van der Heijden (2008). Cependant, il est intéressant de noter que l'inférence finale du nombre total d'élevages infectés ne diffère pas significativement entre les modèles ZTP et ZTNB (Tableau 17).

3.3.2. Dépendance négative des détections multiples

Même si seuls les cas index ont été utilisés pour l'analyse, l'hypothèse d'indépendance des détections successives au sein d'un même élevage détecté était probablement non vérifiée.

En effet, comme la découverte du premier cas index déclenche relativement rapidement la mise en place des mesures de contrôle (abattage), la détection d'autres cas index doit nécessairement survenir pendant ce court laps de temps. Par conséquent, la probabilité de détection d'autres cas index est probablement beaucoup plus faible que la probabilité de détection du premier cas index.

Nous suspectons donc une dépendance négative entre la détection du premier cas index et la détection des autres cas index au sein d'un même élevage. Cette dépendance négative tendrait à décaler artificiellement la distribution du nombre de cas index détectés vers les petites fréquences (1 et 2), ce qui pourrait potentiellement occasionner une surestimation du nombre total d'élevages infectés (Chao *et al.*, 2001).

Une perspective intéressante de recherche serait de construire des modèles statistiques permettant de prendre en compte explicitement à la fois l'hétérogénéité de la détection (modèles NB ou bêta-binomiaux) et cette dépendance négative (en utilisant par exemple les modèles quasi-binomiaux proposés par Consul (1990) et appliqués par Scollnik (1997)).

3.3.3. Utilisation des estimateurs non-paramétriques

Une alternative à l'approche paramétrique utilisée dans cette étude est d'estimer f_0 grâce à des estimateurs non-paramétriques.

Del Rio Vilas et Böhning (2008) ont estimé le nombre d'élevages infectés par la tremblante classique en Grande-Bretagne en utilisant un estimateur non-paramétrique développé par Chao (1987). Cet estimateur est pratique et facile à calculer car il ne fait intervenir que les nombres d'unités détectées exactement une et deux fois (f_1 et f_2). Cette caractéristique le rend, d'une certaine manière, robuste à l'hétérogénéité de la détection (Wilson et Collins, 1992). Cependant, son utilisation est controversée car il n'utilise qu'une petite partie des données disponibles et peut potentiellement être biaisé si l'hétérogénéité de la détection est trop importante (Wilson et Collins, 1992). De plus, quand le nombre maximal de détections est faible, bien qu'il se comporte mieux que d'autres estimateurs non-paramétriques, l'estimateur de Chao manque d'exactitude et de précision (Chao, 1987 ; Wilson et Collins, 1992). Dans notre cas, du fait de la petite quantité des données générées par le SS français de la tremblante, et parce que l'épidémiologie complexe de la maladie ainsi que les caractéristiques de la surveillance produisent très vraisemblablement une importante hétérogénéité des probabilités de détection, nous avons décidé de ne pas suivre cette approche non paramétrique.

Un autre estimateur non paramétrique intéressant a été développé par Chao et Bunge (2002) dans un contexte de données de comptage distribuées selon une loi de Poisson-Gamma. Une caractéristique importante de cet estimateur est qu'il utilise l'ensemble de l'information contenue dans les comptages (pas uniquement les nombres d'unités détectées une et deux fois). Cependant, pour être calculé, cet estimateur nécessite que les données comprennent une proportion suffisamment grande d'unités détectées au moins deux fois (Chao et Bunge, 2002). Les données que nous avons utilisées ne remplissaient malheureusement pas cette condition, et l'estimateur n'a pas pu être calculé.

3.3.4. Vers une utilisation des identifiants des protocoles de détection

Il est intéressant de remarquer que quelle que soit l'approche de capture-recapture utilisée (multiliste ou uniliste), une grande quantité d'information est perdue.

D'un côté, lorsque l'approche multiliste est adoptée, l'information sur le fait que chaque protocole peut potentiellement détecter plusieurs animaux infectés est perdue. Par exemple, un élevage où 2 cas sont détectés à l'abattoir et 1 cas est détecté à l'équarrissage sera enregistré comme un élevage ayant été détecté par l'abattoir et l'équarrissage. Le fait que plusieurs cas aient été détectés à l'abattoir n'est donc pas valorisé.

De l'autre côté, lorsque l'approche uniliste est adoptée, l'information sur l'identifiant des protocoles de détection ayant détectés chacun des cas est perdue. Par exemple, le même élevage que celui décrit précédemment sera enregistré comme un élevage ayant été détecté 3 fois. Le fait que ces trois cas aient été détectés par des protocoles distincts n'est donc pas valorisé.

Une piste de recherche intéressante en statistique est donc à investiguer pour essayer d'utiliser l'ensemble de l'information produite par le système de surveillance de la tremblante en France où plusieurs protocoles de détection peuvent chacun permettre des détections multiples. Le modèle biologique de la surveillance de la tremblante classique pourrait servir de cas d'application à un développement statistique intéressant.

L'évaluation des systèmes de surveillance complexes générant peu de données paraît assez problématique. En effet, l'approche multiliste, qui semble *a priori* utilisable du fait de l'existence de plusieurs protocoles de détection, est freinée par une éventuelle fraction de recouvrement très faible entre les sources. L'approche uniliste reste possible, mais le petit nombre de détections multiples limite la pertinence de l'inférence.

L'approche de capture-recapture uniliste appliquée à la tremblante classique du mouton en France a permis d'estimer que 535 élevages étaient réellement infectés, conduisant à une sensibilité de la surveillance à l'échelle des élevages de 26%. Pour rendre les paramètres du modèle identifiables, nous avons inclus de l'information *a priori* à travers une approche Bayésienne. Le peu de données disponible nous a empêchés de stratifier l'analyse ou d'inclure des covariables pertinentes pour essayer de mieux comprendre les facteurs sous-tendant la non-détection, et d'affiner ainsi l'inférence.

4. Application à l'évaluation du système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge

Ce travail a donné lieu à deux publications (la première est en Annexe 1):

VERGNE, T., GROSBOIS, V., DURAND, B., GOUTARD, F., BELLET, C., HOLL, D., ROGER, F., DUFOUR, B., (2012). A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *Preventive Veterinary Medicine*, doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.008

BELLET, C., **VERGNE, T.**, GROSBOIS, V., HOLL, D., ROGER, F., GOUTARD, F., (2012) Evaluating the efficiency of participatory epidemiology to estimate the incidence and impacts of foot-and-mouth disease among livestock owners in Cambodia. *Acta Tropica*. 123: 31-38

4.1. Matériel et méthode de l'application

Rappel : l'objectif de recherche de cette application était d'évaluer un système de surveillance simple produisant peu de données. L'objectif opérationnel était d'estimer le nombre réel de villages ayant connu un épisode clinique de fièvre aphteuse dans la province de Svay Rieng au Cambodge durant l'année 2009.

4.1.1. Sélection la méthode appropriée

Le système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge est un système simple générant peu de données. Il ne génère même qu'une seule détection par unité épidémiologique (village) détectée. Comme reporté dans le Tableau 3, les détections multiples sont donc impossibles, empêchant l'analyse directe des données existantes par les méthodes de capture-recapture. Il est donc alors apparu indispensable de compléter les données existantes en créant rétrospectivement une deuxième source de détection des cas et indépendante de la première source, et d'appliquer au croisement de la source existante et de la nouvelle source une analyse de capture-recapture classique à deux sources.

4.1.2. Création de la deuxième source

4.1.2.1. Les qualités requises de la deuxième source

La création d'une nouvelle source de détection de cas peut être faite tant que les conditions d'application des méthodes de capture-recapture à deux sources sont respectées. Les principales conditions discutées dans ce paragraphe sont l'indépendance des sources (directe et indirecte) et la spécificité de la deuxième source.

Il est indispensable que la source créée soit indépendante *directement* de la source existante, c'est-à-dire que le fait d'être détecté par la première source ne modifie pas la probabilité d'être détecté par la seconde et vice-versa. Pour satisfaire le premier sens, il est nécessaire que la deuxième liste de cas soit construite sans connaître la liste de cas existante, et pour satisfaire le deuxième sens, il est nécessaire que la deuxième liste de cas soit constituée postérieurement à la constitution de la liste existante. En résumé, il faut donc que la deuxième source de détection de cas soit créée de manière rétrospective sans connaître l'identité des cas détectés par la première source.

Pour que les deux sources de détection des cas soient indépendantes *indirectement* de manière non équivoque, il faut que la probabilité d'être détecté par la deuxième source soit identique pour tous les cas de la population. De cette manière, même si la source existante subit une hétérogénéité de la détection, celle-ci sera compensée par l'homogénéité de la deuxième source. Cependant, on a vu que même si les deux sources de détection sont hétérogènes, il n'y aura pas de dépendance indirecte si les facteurs sous-tendant ces hétérogénéités ne sont pas corrélés (par exemple âge et sexe). Il est donc possible de créer une deuxième source de détection qui détecte plus facilement certains cas tant que ceux-ci ne sont pas mieux (ou moins bien) détectés par la source de détection existante.

Enfin, il est indispensable que la deuxième source de détection de cas ne détecte que des vrais cas, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas de faux positifs. Il faut donc que le protocole de détection de cette source soit le plus spécifique possible. Pour cela, il est nécessaire que le protocole associe différentes approches diagnostiques.

4.1.2.2. Taille de l'échantillon

La première question à se poser lorsque l'on souhaite estimer une prévalence avec des méthodes classiques d'épidémiologie descriptive concerne la taille de l'échantillon (Toma *et al.*, 1999). Cette question se pose aussi évidemment lors de la création d'une deuxième source pour une analyse de capture-recapture à deux sources : sachant que la source 1 détecte N_1 cas, que le nombre réel de cas attendus est N^* et que

l'on souhaite une précision relative ρ de l'estimation, combien de cas doivent être détectés par la source 2 ? Et donc, combien d'unités S_2 la source 2 doit-elle échantillonner dans la population totale de taille N_{tot} ? Une attitude pragmatique consisterait à échantillonner des unités de la population jusqu'à ce que la précision souhaitée soit obtenue. Mais la plupart du temps, cette approche est difficilement réalisable du fait de la nécessité de planifier les projets en temps et en argent.

Répondre à cette question revient à résoudre le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} N_1 = a + b \\ N^* = a + b + c + \frac{bc}{a + 1} \\ \rho = \frac{1.96\sqrt{var(N^*)}}{N^*} \end{cases}$$

avec $var(N^*) = \frac{(a+b+1)(a+c+1)bc}{(a+1)^2(a+2)}$ et a , b et c les paramètres définis dans le chapitre *MATERIEL ET METHODE GENERAUX* (cf. *supra*). La deuxième équation du système est l'expression de l'estimateur de Chapman. La solution unique de ce système d'équation est la suivante :

$$\begin{cases} a = \frac{\alpha(\beta + 1)(\beta - \alpha) - 2\gamma(\alpha + 1)}{(\beta + 1)(\beta - \alpha) + \gamma(\alpha + 1)} \\ b = \frac{\gamma(\alpha + 2)(\alpha + 1)}{(\beta + 1)(\beta - \alpha) + \gamma(\alpha + 1)} \\ c = \frac{(\beta - \alpha)[(\beta + 1)(\beta - \alpha) - \gamma]}{(\beta + 1)(\beta - \alpha) + \gamma(\alpha + 1)} \end{cases}$$

avec $\alpha = N_1$, $\beta = N^*$ et $\gamma = var(N^*)$.

Une fois que a , b et c sont ainsi calculés, il est possible de déterminer le nombre N_2 de cas que doit détecter la deuxième source ainsi que le nombre d'unités S_2 que la deuxième source doit échantillonner dans la population totale pour détecter N_2 cas, tels que

$$N_2 = a + c$$

et

$$S_2 = (a+c)N_{tot}/N^*$$

Dans notre application, la source officielle détectait 15 villages infectés, la valeur attendue du nombre de villages infectés était 350 (taux de prévalence de 50% dans la province), et la précision relative désirée pour l'estimateur de 50%. Par conséquent, le nombre de villages infectés que devait détecter la deuxième source (N_2) était 156, ce qui n'était pas envisageable pour des raisons évidentes de dépenses financières.

Comme la précision relative désirée était déjà très limitée, le seul levier restant pour diminuer la taille de la deuxième source consistait à augmenter, dans des proportions raisonnables, la taille de la première source.

4.1.2.3. *Elargissement de la première source*

L'élargissement de la première source a été justifié par trois arguments :

- la fièvre aphteuse est une des maladies infectieuses connues les plus contagieuses (Valarcher *et al.*, 2008),
- les pratiques d'élevage dans cette région du Cambodge conduisent à un regroupement quotidien du bétail de villages voisins sur des aires de pâture communes facilitant potentiellement la transmission du virus d'un village à l'autre (Cleland *et al.*, 1995),
- les villages officiellement notifiés étaient des villages lourdement affectés comprenant entre 30 et 200 animaux cliniquement atteints.

Par conséquent, il nous a paru raisonnable de postuler que tous les villages situés dans un rayon de φ kilomètres autour des villages infectés officiellement notifiés en 2009 ont aussi connu des cas cliniques de fièvre aphteuse en 2009.

Nous avons consulté par une méthode Delphi simplifiée en deux tours (Rowe et Wright, 2001) l'avis de cinq experts de la fièvre aphteuse de la région pour déterminer la plus grande valeur raisonnable de φ . Il a été conclu que la plus grande valeur raisonnable de φ était 4 kilomètres. Nous avons alors considéré que tous les villages situés à moins de 4 kilomètres d'un village infecté officiellement déclaré en 2009 ont connu un épisode de fièvre aphteuse en 2009. Ces villages ont donc été introduits dans la liste de cas de la source 1 augmentant sa taille de 15 à 112 villages infectés. La taille de la deuxième source nécessaire pour mettre en évidence la présence de 350 villages infectés avec une précision relative de 50% a alors diminué de 156 à une trentaine de villages, effectif beaucoup plus compatible avec des moyens limités.

Pour optimiser la recherche rétrospective de cas de fièvre aphteuse par la deuxième source, nous voulions échantillonner des villages ayant un nombre important d'animaux vivants introduits dans ces villages, car ce facteur est connu pour être associé positivement à un risque d'introduction de la maladie dans le village (Cleland *et al.*, 1996, Rweyemamu *et al.*, 2008). Pour cela, nous avons organisé dans chaque district de la province des réunions plénières avec une moyenne de 23 VAHW provenant de villages sélectionnés aléatoirement dans le district. Durant ces réunions, le projet a été présenté et le nombre d'animaux introduits dans les villages a été estimé par chacun des VAHW pour leur propre village. En stratifiant par district, nous avons sélectionné les 51 villages ayant le plus d'introduction (voir l'Annexe... pour la méthode de calcul).

4.1.2.4. Le protocole de détection de la deuxième source

Pour évaluer le statut de chacun des villages sélectionnés au regard de la fièvre aphteuse en 2009, nous avons conduit des entretiens semi-directifs dans chaque village avec le chef et le VAHW, ainsi que des discussions de groupe avec une vingtaine d'éleveurs du village.

Des outils empruntés à l'épidémiologie participative ont été utilisés (Catley, 1999 ; Catley et Mariner, 2002), et des discussions ont été menées à propos des principales maladies rencontrées sur leur bétail, les signes clinique associés, et la dernière occurrence de fièvre aphteuse (Bellet *et al.*, 2012). Du fait du manque certain de spécificité de cette approche, un dépistage sérologique a été conduit dans chaque village visité sur une vingtaine de vaches et de buffles âgés de 1 à 2 ans dans l'objectif de détecter la circulation du virus depuis le début de 2009. Dans la mesure du possible, les animaux n'étant pas nés dans le village ont été exclus de l'échantillon. Les serums ont été analysés au NaVRI avec le test Priocheck FMDV NS, qui est capable de distinguer les animaux infectés des animaux vaccinés.

Parce qu'un des postulats importants des analyses de capture-recapture est l'absence de faux positifs, la définition du cas se devait d'être la plus spécifique possible. La définition de cas que nous avons alors utilisée était la suivante : les interviews suggéraient la présence de cas cliniques de fièvre aphteuse dans le village en 2009, ET le dépistage sérologique révélait la circulation du virus depuis le début 2009 avec une confiance supérieure à 95% calculée à l'aide du programme FreeCalc du logiciel Survey Toolbox version 1.0 (Cameron, 1999).

Les paramètres nécessaires au calcul de cette confiance étaient la sensibilité et la spécificité individuelles du test respectivement de 92.6% et 96.1% (Bronsvort *et al.*, 2006), ainsi que la séroprévalence attendue dans un village infecté assumée à 30% (FAO, résultats non publiés). Combiner ces deux conditions (épidémiologie participative positive et sérologie positive) nous apparaissait être le seul moyen de limiter le nombre de faux positifs dans notre protocole rétrospectif de détection des cas. Tous les villages dans lesquels ces deux conditions étaient vérifiées ont été considérés comme des cas et ont constitué la seconde liste de détection.

4.2. Résultat de l'application

Selon cette définition de cas, 13 villages ont été détectés comme infectés en 2009 par la deuxième source. Ce nombre est clairement inférieur aux 30 nécessaires pour obtenir la précision relative souhaitée de 50%. Parmi ces 13 villages, 4 appartenaient aussi

à la première liste de détection. En calculant l'estimateur de Chapman (Eq. 5) avec ces deux listes de détection, nous avons pu estimer à 315 (IC_{95%} 117-514) the nombre total de villages ayant connu un épisode de fièvre aphteuse dans la province de Svay Rieng en 2009. Cette estimation correspond à un taux de prévalence de 0.46 (IC_{95%} 0.17-0.74).

Etant donné que 15 villages infectés ont été déclarés officiellement, la probabilité de déclaration a pu être estimée à 5% (IC_{95%} 3-13). Cependant, en supposant que les services vétérinaires locaux considéraient effectivement que chaque village déclaré reflétait une épizootie locale, il est probable qu'ils aient été conscients de la présence des 112 villages infectés appartenant à la première liste élargie. En conséquence, 36% (IC_{95%} 22-96) des villages infectés étaient probablement connus des services vétérinaires locaux bien que les noms de très peu d'entre eux aient été transmis jusqu'au niveau central.

4.3. Discussion de l'application

4.3.1. Précision de l'estimateur

L'estimateur final du nombre total de villages infectés en 2009 est moins précis (précision relative de 67%) que celui désiré (précision relative de 50%). Pour démontrer la présence de 315 villages infectés (c'est-à-dire le nombre estimé de villages infectés) avec une précision relative de 50%, la seconde source aurait du détecter autour de 20 villages infectés, alors que seulement 13 l'ont été effectivement.

Une première raison d'une telle différence pourrait être la très faible sensibilité de la détection par le deuxième protocole. Une autre explication possible pourrait être que la prévalence de la fièvre aphteuse, et donc le nombre de villages infectés dans la population échantillonnée, est plus faible que dans nos estimations *a priori*. Une solution aurait été de continuer à échantillonner jusqu'à atteindre la précision relative souhaitée. Mais nous avons considéré que la précision relative obtenue était suffisante pour une première évaluation de l'incidence annuelle de la fièvre aphteuse dans un pays aux ressources limitées produisant peu de données de surveillance.

4.3.2. Validation des hypothèses sous-jacentes

S'assurer que la source spécifiquement créée détecte un nombre suffisant de cas sans violer les hypothèses d'application des méthodes de capture-recapture à deux sources, peut être assez délicat.

4.3.2.1. Indépendance des sources de détection

Comme les villages échantillonnés par la deuxième source ont été déterminés sans connaître l'identifiant des villages appartenant à la première liste de cas, nous avons exclu la possibilité d'une dépendance directe entre les deux sources de détection.

Concernant l'indépendance indirecte, le facteur de risque qui a été choisi pour optimiser la détection par la deuxième source (nombre d'animaux vivants introduits) a été choisi du fait d'une absence de connexion évidente avec les facteurs déterminant l'hétérogénéité de détection de la première source (nombre d'animaux cliniquement affectés et distance aux villages officiellement déclarés).

Cependant, l'on peut penser que les villages qui achètent un grand nombre d'animaux vivants sont potentiellement des villages possédant beaucoup de bétail chez qui une épizootie potentielle serait de grande ampleur. Cet élément provoquerait une dépendance indirecte positive entre la seconde source et les 15 villages officiellement déclarés.

De la même manière, une importante circulation dans un village est plus facilement mise en évidence par le dépistage sérologique, produisant encore une potentielle dépendance indirecte positive.

Cependant, parce que la première liste de cas initialement composée des 15 villages officiellement déclarés a été élargie à 112 villages n'ayant pas nécessairement souffert d'importantes épizooties, nous pensons que ces problèmes de dépendance indirecte positive ont seulement eu un impact très limité sur notre estimation.

4.3.2.2. Spécificité parfaite

La première liste de cas est composée des villages officiellement déclarés et des villages situés à moins de 4 km des villages officiellement déclarés. Dans tous les villages officiellement déclarés, un isolement du virus a permis de confirmer la suspicion. Le statut positif des villages situés à moins de 4 km des villages officiellement déclarés a été considéré comme sûrement positif en accord avec l'enquête auprès des cinq experts. De plus, une analyse de sensibilité a été réalisée et a montré que même si l'on avait voulu être plus conservateur en restreignant la valeur de φ à 3 ou à 2 km, l'estimateur final du nombre total de villages infectés n'aurait pas été significativement modifié (Tableau 18). Cependant, il reste possible qu'un petit nombre de villages situés à moins de 4 km des villages officiellement déclarés n'aient pas été infectés, introduisant dans la seconde liste de cas un petit nombre de faux positifs.

Pour la seconde liste de cas, un village est considéré comme positif si les entretiens de groupe ont suggéré la présence de cas cliniques en 2009 et si le dépistage

sérologique a mis en évidence une circulation du virus depuis début 2009 avec une confiance supérieure à 95%. Il n'était pas possible de fonder la définition de cas uniquement sur les entretiens car d'autres maladies vésiculeuses incluses dans le diagnostic différentiel de la fièvre aphteuse (fièvre catarrhale maligne, diarrhée virale bovine) pouvaient être présentes au Cambodge bien qu'elle n'y aient jamais été reportées (Teankam *et al.*, 2006 ; Ståhl *et al.*, 2007). Il n'était pas possible non plus de nous fonder uniquement sur le dépistage sérologique car une circulation du virus en 2010 aurait également provoqué un résultat sérologique positif. De plus, nous ne pouvons pas complètement exclure la possibilité d'avoir prélevé des animaux nés en dehors du village, qui ont pu être infectés avant leur achat. Nous avons donc fondé notre définition de cas sur l'occurrence de ces deux conditions. Cette méthode nous est apparue être la seule à produire une spécificité élevée de la seconde source. Bien que ça ne puisse pas être garanti à 100%, la présence de faux positifs dans la deuxième liste de détection de cas nous a paru peu probable.

Rayon utilisé autour des villages officiellement notifiés pour élargir la liste 1 (km)	Nombre de villages dans la liste 1	Nombre de villages dans la liste 2	Fraction de recouvrement	Estimation du nombre total de villages infectés [CI95%]
2	43	13	1	307 [0-622]
3	80	13	2	377 [56-690]
4	112	13	4	315 [117-514]
5	164	13	5	384 [172-596]

Tableau 18 : Analyses de capture-recapture à deux sources pour différents rayons d'élargissement de la source 1.

4.3.3. Vers une stratification de l'analyse ?

Il aurait été très intéressant de stratifier l'analyse en fonction de facteurs pouvant potentiellement influencer sur les probabilités de déclaration (par exemple le nombre de cas cliniques dans les villages infectés, le nombre d'animaux présents dans les villages infectés, la fréquence des visites du vétérinaire de district, la fréquence de participation du VAHW aux réunions mensuelles, etc.). Ceci aurait pu permettre de déterminer quantitativement si certaines strates de la population étaient associées à des taux de déclaration plus faibles que d'autres, et ainsi déterminer les sous-populations où cibler les efforts d'éducation au report spontané.

Cependant, deux limites importantes nous ont empêchés d'entreprendre une telle analyse stratifiée :

- le très faible nombre de villages détectés aurait empêché le calcul d'estimateurs robustes dans chaque strate, et
- les villages situés à moins de 4 km d'un village officiellement notifié (*i.e.* les villages rajoutés secondairement à la première liste de cas) avaient des statuts inconnus concernant ces potentiels facteurs discriminants.

Par conséquent, des études complémentaires sont encore nécessaires pour évaluer quantitativement le système de surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge de manière plus fine. Mais paradoxalement, cet objectif ne pourra être atteint que si le taux de déclaration augmente, ce qui génèrerait un nombre plus important de villages officiellement déclarés, permettant alors la stratification.

4.3.4. La sous-déclaration de la fièvre aphteuse au Cambodge

Cette étude a permis de confirmer et de quantifier la sous-déclaration des cas de fièvre aphteuse au Cambodge. En effet, elle suggère que seulement 5% des villages infectés sont officiellement déclarés et enregistrés par les autorités sanitaires de la province. Trois raisons peuvent expliquer cette sous-déclaration:

Tout d'abord, des discussions avec les acteurs du système de surveillance (VAHW et vétérinaires de district) ont suggéré que seuls les villages les plus lourdement affectés, où l'épizootie ne pouvait être maîtrisée par le VAHW seul, étaient reportés au vétérinaire de district puis de province. Notons, qu'usuellement, les VAHW essaient de limiter la propagation de la maladie en encourageant les fermiers à garder leurs animaux infectés dans leur cour. Cette mesure est souvent très difficile à faire respecter car les animaux sont utilisés dans les champs comme animaux de trait. Les VAHW essaient aussi de limiter l'affection par l'injection d'antibiotiques et la pose de pâtes naturelles acides de préparation traditionnelle (« *Ampl* » en khmer). En conséquence, tous les villages où peu d'animaux sont cliniquement affectés ont des très faibles probabilités d'être officiellement déclarés.

De plus, il a été aussi mentionné que si plusieurs villages voisins étaient connus infectés, seul le plus lourdement affecté serait déclaré. Il est donc très probable que, bien que seulement 15 villages aient été officiellement déclarés, les autorités vétérinaires provinciales savaient que beaucoup d'autres villages étaient cliniquement affectés. C'est la raison pour laquelle nous avons considéré que les 112 villages contenus dans la première liste de cas étaient une représentation plus fidèle de l'information détenue par les services vétérinaires. Cependant, cette estimation ne représente que 36% (CI_{95%} 22-96) du nombre

réel de villages cliniquement affectés en 2009. Bien que les autorités provinciales aient une image plus fidèle de la situation officielle, la sous-déclaration importante peut mettre en péril les efforts nationaux et régionaux déployés pour combattre et éradiquer la maladie de la région. Ces réflexions mettent en évidence le besoin de protocoles de déclaration bien plus précis.

Finalement, la troisième raison que nous avons identifiée pour expliquer la sous-déclaration est que le fait de déclarer ne conduit qu'à de très faibles mesures de contrôle par les services vétérinaires du fait des ressources très limitées dédiées à l'organisation d'un anneau de vaccination efficace et d'une restriction des mouvements autour des villages infectés (Tum *et al.*, 2011). Par conséquent, les VAHW n'ont pas de motivation réelle à déclarer l'occurrence de cas cliniques aux autorités vétérinaires, d'autant plus que la fièvre aphteuse n'est pas perçue comme un problème majeur de santé animale par les éleveurs cambodgiens, comparé à la septicémie hémorragique qui provoque beaucoup plus de pertes directes (mortalité importante) (Bellet *et al.*, 2011).

En présence d'un système de surveillance simple ne permettant pas les détections multiples des unités épidémiologiques, la création d'un protocole de détection rétrospective des cas est une solution pertinente pour estimer l'exhaustivité de la surveillance à travers la méthode de capture-recapture à deux sources. Cette approche apparaît comme un moyen efficace de corriger la prévalence apparente d'une maladie dans des zones aux ressources limitées, mais nécessite plus de temps et des ressources financières pour créer ce protocole de détection additionnel.

Grâce à cette approche, nous avons pu estimer que 315 villages de la province de Svay Rieng (46% des villages de la province) ont probablement connu des épisodes cliniques de fièvre aphteuse en 2009, alors que seulement 15 étaient officiellement déclarés. Malgré un biais positif potentiel (du à la présence éventuelle de faux positifs dans l'analyse), cette application a démontré que la maladie reste encore très largement présente dans le pays, et que la sous-déclaration est un phénomène commun et reconnu.

Chapitre 4

DISCUSSION GENERALE

A ce jour, la littérature sur les méthodes de capture-recapture appliquées à la surveillance des maladies animales est encore limitée ([Drewe et al., 2012](#)). Cependant, grâce à l'étude de cette littérature, au travail scientifique conduit dans le cadre de cette thèse, aux discussions scientifiques lors des congrès et lors des ateliers de travail que nous avons organisés sur ces méthodes, nous avons pu dégager des pistes de réflexion pour discuter l'intérêt et les limites des méthodes de capture-recapture dans le contexte de la surveillance des maladies animales.

La première partie de ce chapitre *DISCUSSION* expose l'intérêt de ces méthodes en surveillance des maladies infectieuses animales alors que la seconde partie présente les limites que nous avons identifiées, issues de la spécificité de la surveillance des maladies infectieuses animales. Enfin la troisième partie expose les perspectives de surveillance et les perspectives méthodologiques engendrées par l'ensemble de ce travail.

1. Intérêts des méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies infectieuses animales

1.1. Estimation du nombre total d'unités infectées et de la sensibilité du système de surveillance

L'intérêt des méthodes de capture-recapture est de décrire l'état d'une population et les processus qui en sous-tendent la dynamique, lorsque les méthodes d'observation et de détection appliquées sur le terrain sont imparfaites. En surveillance des maladies infectieuses, elles peuvent donc simplement être utilisées pour estimer la taille totale de la population infectée par un pathogène et apprécier quantitativement l'importance de la sous-détection (Hook et Regal, 1995). A ce jour, toutes les applications publiées en surveillance des maladies animales visaient uniquement cet objectif (Del Rio Vilas *et al.*, 2005 ; Del Rio Vilas et Böhning, 2008 ; Kivaria et Noordhuizen, 2009).

1.1.1. Lien entre unité surveillée et unité épidémiologique

Il nous a semblé indispensable de bien préciser le lien entre l'unité surveillée et l'unité épidémiologique pour nous y référer sans ambiguïté dans la suite de la discussion.

1.1.1.1. Unité surveillée

Comme son nom l'indique, l'unité surveillée est la plus petite unité à laquelle s'intéresse le système de surveillance. En santé publique, les systèmes de surveillance se concentrent la plupart du temps sur les *individus* malades qui constituent alors l'unité surveillée (Astagneau et Ancelle, 2011). Parfois, principalement lors de la surveillance d'anadémies telles que les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC), il peut aussi s'agir d'un ensemble d'individus : l'unité surveillée est bien la TIAC et non l'individu malade (Gallay *et al.*, 2000).

En surveillance des maladies infectieuses animales, l'unité surveillée peut aussi être l'animal infecté, surtout concernant les maladies des grands animaux domestiques (ruminants, cheval, porc...). Cependant, la structure de la population des animaux de rente tend à agréger les individus en groupes d'individus tels que les troupeaux, au sein

desquels les animaux présentent une forte cohésion épidémiologique (présentent le même risque). L'unité surveillée d'intérêt est donc bien souvent le groupe d'animaux (par exemple le troupeau) bien que l'unité échantillonnée est l'animal (Toma *et al.*, 1999). C'est notamment le cas pour la surveillance de la tuberculose en France qui détecte les élevages infectés par l'intermédiaire des animaux infectés. De même, pour les maladies des animaux présentant une faible valeur économique individuelle (par exemple les volailles), l'unité surveillée est souvent le groupe d'animaux tel un élevage ou un village plutôt que l'animal lui-même. D'autres procédures d'échantillonnage permettent directement la surveillance du groupe d'animaux : ainsi le dépistage de la brucellose en élevage laitier en France prévoit de tester la présence d'anticorps anti-brucelliques dans le lait de mélange des élevages plutôt que de tester individuellement les animaux.

De la même manière dans des contextes aux ressources plus limitées et/ou pour des maladies très contagieuses, l'unité surveillée est souvent élargie à tous les animaux présentant cette forte cohésion épidémiologique. Ainsi la surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge s'intéresse aux villages infectés et non aux animaux.

1.1.1.2. Unité épidémiologique

Nous avons défini l'unité épidémiologique d'une analyse de capture-recapture comme étant l'unité dont l'abondance cherche à être estimée. L'unité épidémiologique correspond donc à l'échelle de l'inférence. Comme nous l'avons vu dans les différentes applications, l'unité épidémiologique est soit identique à l'unité surveillée (application à la fièvre aphteuse au Cambodge), soit élargie (plusieurs unités surveillées la composent) (applications à l'IAHP H5N1 en Egypte ou en Thaïlande).

Comme présenté en détail dans la partie suivante, la détection multiple des unités surveillées est un phénomène assez rare en surveillance des maladies animales. Ceci empêche donc assez régulièrement de retenir l'unité surveillée pour l'unité épidémiologique. Dans le cas d'une maladie contagieuse, pour permettre les détections multiples de l'unité épidémiologique, il est donc parfois nécessaire d'élargir cette unité épidémiologique. L'unité épidémiologique « élargie » correspond à un regroupement d'unités surveillées : une unité épidémiologique élargie peut alors être détectée plusieurs fois si plusieurs unités surveillées la composent sont détectées. Dans la suite de cette discussion, nous nous référons à ce type d'unité épidémiologique (composée d'un groupe d'unités surveillées) sous l'expression « unité épidémiologique *élargie* ».

Ainsi, pour l'ensemble des applications de capture-recapture à la tremblante classique ovine, on a considéré comme unité épidémiologique l'élevage infecté alors que l'unité surveillée est l'animal infecté (Del Rio Vilas *et al.*, 2005 ; Del Rio Vilas et Böhning, 2008). De même, dans les applications sur l'IAHP H5N1, l'unité épidémiologique retenue a

été l'aire géographique telle que le sous-district en Thaïlande ou le district en Egypte alors que l'unité surveillée était le village infecté.

1.1.2. **Estimation de la sensibilité de la surveillance à l'échelle de l'unité surveillée**

Dans certaines situations, les analyses de capture-recapture peuvent quand même permettre d'estimer le nombre réel d'unités surveillées infectées, et par conséquent le taux de sous-détection directement à l'échelle de l'unité surveillée. L'interprétation d'une telle analyse en termes d'évaluation de la surveillance en est donc facilitée.

C'est la situation rencontrée dans la majorité des applications en santé publique, ainsi que dans l'application à la fièvre aphteuse au Cambodge. Ainsi, notre application a permis dévaluer le système de surveillance de la fièvre aphteuse à l'échelle du village : le système de surveillance de la fièvre aphteuse n'a vraisemblablement détecté qu'un village infecté sur 20. Le résultat est d'une interprétation aisée.

1.1.3. **Estimation de la sensibilité de la surveillance à l'échelle du groupe d'unités surveillées**

Une analyse de capture-recapture réalisée à l'échelle d'une unité épidémiologique élargie permet d'estimer le nombre total d'unités épidémiologiques élargies infectées et ainsi la sensibilité de la surveillance à cette échelle. Elle ne permet pas d'estimer la sensibilité de la surveillance à l'échelle de l'unité surveillée.

D'un côté, c'est précisément pour cela que de telles analyses peuvent être intéressantes : alors que l'objectif principal du système de surveillance de la tremblante classique en France est d'estimer la prévalence à l'échelle individuelle (Morignat *et al.*, 2006), les méthodes de capture-recapture peuvent apporter une information complémentaire sur le nombre d'élevages infectés et en déduire la sensibilité de la surveillance à l'échelle des élevages.

D'un autre côté, l'interprétation épidémiologique d'une analyse réalisée à l'échelle d'une unité épidémiologique élargie peut parfois devenir délicate. Prenons l'exemple de l'application à la surveillance des cas aviaires d'IAHP H5N1 en Egypte. L'analyse (réalisée à l'échelle des districts, alors que l'unité surveillée est le village) révèle que pendant la période 2, la surveillance événementielle a détecté 59,5% des districts où le virus avait circulé, c'est-à-dire que la surveillance événementielle a détecté *au moins* un

foyer (un village infecté) d'IAHP H5N1 dans 59,5% des districts dans lesquels *au moins un* foyer a existé. Il n'est en aucun cas possible d'avancer : « le système de surveillance égyptien a détecté 59,5% des foyers d'IAHP H5N1 ». Il est même probable que la sensibilité à l'échelle des foyers soit beaucoup plus mauvaise que la sensibilité à l'échelle des districts car tous les foyers d'un district détecté n'ont sans doute pas été détectés.

Considérer une unité épidémiologique élargie dans une application de capture-recapture permet donc les détections multiples, mais il est important de noter que cela se fait potentiellement au détriment d'une interprétation épidémiologique pertinente. En effet, suite à une application à cette échelle, l'estimation ne concerne que le nombre d'unités épidémiologiques infectées. Il est donc important que l'unité épidémiologique soit définie de façon judicieuse pour permettre une représentation épidémiologique appropriée de la population malade, et pour que l'estimation soit utile en termes de mesures de contrôle et de surveillance. Ainsi, plus l'unité épidémiologique est élargie (notamment à des échelles administratives telles que les districts ou les provinces), plus l'interprétation biologique est délicate.

Pour des maladies très contagieuses telles que l'IAHP H5N1 ou la fièvre aphteuse, une unité épidémiologique définie à l'échelle d'une unité administrative (par exemple la commune ou le sous-district) serait tout à fait recevable alors que pour des maladies très peu diffusibles telles que la tremblante classique, une telle définition n'aurait pas de sens. A notre connaissance, l'influence de la définition de l'unité épidémiologique sur l'applicabilité des méthodes de capture-recapture n'a pas encore été étudiée, et nécessiterait d'être investiguée.

1.2. Compréhension des facteurs influençant le processus de détection

L'autre intérêt très important des analyses de capture-recapture est qu'elles peuvent permettre de mettre en évidence l'influence de certains facteurs sur le processus de détection des cas d'une maladie par le système de surveillance (les unités infectées présentant le facteur k sont plus détectables que celles ne le présentant pas). Ainsi, elles peuvent devenir un outil d'aide à la décision pour évaluer les zones géographiques (ou les strates de la population) où il serait nécessaire de concentrer les efforts de surveillance pour améliorer la détectabilité.

Dans les applications multilistes, ceci peut être fait en stratifiant l'analyse en fonction de facteurs pertinents (Gill *et al.*, 2003). Dans les applications unilistes, la prise en compte de ces facteurs peut être faite soit en stratifiant l'analyse (Böhning *et al.*, 2004 ; Böhning *et al.*, 2011) soit par régression (van der Heijden *et al.*, 2003).

Au départ la prise en compte de ces facteurs dans les analyses n'était motivée que par la volonté d'obtenir une estimation moins biaisée de la taille totale de la population étudiée. En effet, l'hétérogénéité du processus de détection entre les unités épidémiologiques est un frein aux analyses de capture-recapture (Hook et Regal, 1995). Mais l'identification de ces facteurs peut devenir l'objectif principal pour mettre en évidence des unités à risque d'infection et de non-détection, et proposer des recommandations de surveillance, comme dans notre application à la surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande.

A ce jour, très peu d'études utilisent ces approches dans ce but (même dans le domaine de la santé publique), bien que les méthodes de capture-recapture semblent particulièrement adaptées. Les approches unilistes enflées en zéro, permettant de modéliser non seulement la présence du pathogène mais aussi le processus de détection, nous apparaissent comme un outil de choix pour mener à bien cet objectif.

1.3. *Adaptabilité des méthodes aux données générées*

En épidémiologie, les méthodes de capture-recapture sont multiples. Nous en avons identifié et étudié 4 : les méthodes à 2 sources, à 3 sources et plus, tronquées en zéro et enflées en zéro. Toutes ces approches ont donc pour point commun non pas la *méthodologie* (les méthodes multilistes sont très différentes des méthodes unilistes), mais plutôt la *structure générale des données*. Donc, plutôt que de parler de *méthodes* de capture-recapture, il faudrait parler de *données* de capture-recapture potentiellement analysables par différentes méthodes.

Comme indiqué *supra*, les systèmes de surveillance sont très variés et produisent des données très diverses, influençant nécessairement les choix des méthodes les plus appropriées. La diversité des méthodes est la grande force de cette approche : à un système de surveillance précis correspond une méthode précise adaptée aux données générées permettant l'évaluation de la sensibilité du système de surveillance

1.3.1. **Les systèmes de surveillance simples**

Les systèmes de surveillance simples ne produisent qu'une liste de cas, chacun pouvant cependant apparaître plusieurs fois dans la liste. Il apparaît donc peu probable que les méthodes multilistes leur soient applicables.

1.3.1.1. Les systèmes de surveillance simples produisant peu de données

Il existe des situations, telles que la surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge, où les cas détectés ne peuvent apparaître qu'une seule fois dans la liste. Les détections multiples des unités surveillées sont donc impossibles, empêchant clairement l'application directe d'aucune méthode de capture-recapture à l'échelle de l'unité surveillée.

Si la sous-détection est avérée et s'il est important de la quantifier à cette échelle-là, la seule approche envisageable est de créer une nouvelle source de détection des cas, construite la plus indépendamment possible de la source existante, et de leur appliquer une analyse à 2 sources en calculant l'estimateur de Chapman. Construire une nouvelle source de détection dans l'objectif de corriger une source existante est une méthode de choix car les biais potentiels sont contrôlés et donc connus, permettant une discussion pertinente des résultats obtenus (Cormack, 1999).

Cependant, si la source existante ne détecte les cas qu'avec une sensibilité très faible (comme c'est le cas au Cambodge avec la fièvre aphteuse), l'intérêt *methodologique* d'une telle analyse peut apparaître limité du fait de la nécessité de se satisfaire d'une mauvaise précision ou de construire une nouvelle source très efficace. Cependant, son intérêt *épidémiologique* est quant à lui très grand car, bien que l'estimation soit peu précise, une telle analyse permet d'obtenir une information intéressante (bien que peu précise) concernant l'importance de la sous-déclaration qui, autrement, serait absente.

Nous encourageons donc fortement à travailler sur ce type d'application dans des zones de taille limitées où les données sont rares, même si le coût d'une telle étude peut paraître important (coûts du transport, des analyses de laboratoire, des salaires, etc.).

1.3.1.2. Les systèmes de surveillance simples produisant beaucoup de données

Le système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Thaïlande a lui aussi été considéré comme un système simple. A l'instar de la surveillance de la fièvre aphteuse au Cambodge, il ne produit pas de détections multiples à l'échelle de l'unité surveillée (village infecté).

Construire une nouvelle source de détection de cas à l'échelle de l'unité surveillée de manière rétrospective était cependant impossible car la période d'intérêt concernait les années 2004 et 2005, soit 6 à 7 ans avant l'étude. Il aurait donc fallu faire appel à la mémoire des acteurs de la surveillance sur des périodes aussi longues, ce qui était peu réaliste. Pour permettre les détections multiples de l'unité épidémiologique, nous avons donc choisi de l'élargir à une aire géographique, en suivant la démarche adoptée dans d'autres études de la même zone (Gilbert *et al.*, 2006 ; Paul *et al.*, 2010).

Modélisant de très nombreuses données de surveillance pendant la période d'intérêt, cette application nous a permis d'inclure certaines covariables pour affiner l'estimation et identifier les unités épidémiologiques à risque de non détection. Une extension de cette analyse à l'ensemble du pays permettra de renforcer la robustesse de l'inférence, et l'intérêt de l'étude.

Les **systèmes de surveillance simples** sont *a priori* évaluables uniquement par les approches unilistes. Si le protocole de détection produit une importante quantité de données, ces analyses peuvent permettre un diagnostic assez facile du processus de détection (notamment grâce à l'approche enflée en zéro). En revanche, dans les situations où les détections multiples de l'unité épidémiologique ne sont pas possibles, la création d'une nouvelle source de détection et l'utilisation de l'approche multiliste à deux sources devient indispensable pour estimer le nombre total d'unités épidémiologiques infectées.

1.3.2. Les systèmes de surveillance complexes

En surveillance des maladies animales, l'unité surveillée peut rarement être détectée à plusieurs reprises, *a fortiori* par plusieurs protocoles de détection (cf. *infra*). Les systèmes de surveillance complexes ne peuvent donc pas (ou très rarement) être évalués à l'échelle de l'unité surveillée. C'est la raison pour laquelle notre évaluation du système de surveillance de la tremblante classique en France a été faite à l'échelle des élevages, et que notre évaluation du système de surveillance de l'IAHP H5N1 en Egypte a été faite à l'échelle des districts.

1.3.2.1. Les systèmes de surveillance complexes produisant peu de données

Même en présence de données exploitables (c'est-à-dire en utilisant une unité épidémiologique élargie), il est possible que les fréquences de détections communes à différents protocoles soient très faibles, voire nulles. Ce phénomène peut être dû soit à un système de surveillance très insuffisant, soit au fait que la maladie d'intérêt est peu présente dans les unités épidémiologiques (Del Rio Vilas *et al.*, 2005).

Ceci introduit dans les données multilistes une dépendance négative artificielle extrême, produisant des estimateurs non réalistes tendant vers l'infini (Hook et Regal, 1995). Malgré l'utilisation de certains ajustements permettant de corriger partiellement l'effet de ces petits échantillons (Hook et Regal, 1997), les résultats de telles analyses peuvent ne pas être exploitables. C'est la situation que nous avons rencontrée en France

dans l'application à la tremblante classique, situation identique à celle du Royaume-Uni (Del Rio Vilas *et al.*, 2005).

Néanmoins, l'information contenue dans les détections multiples provenant des mêmes sources pour chaque élevage n'était pas valorisée par l'approche multiliste. Del Rio Vilas et Böhning (2008) ont alors eu l'idée de représenter les données de surveillance de la tremblante classique au Royaume-Uni sous forme uniliste en regroupant les données provenant des trois protocoles de détection dans l'objectif de valoriser ces détections multiples. Ils ont ainsi débloqué la situation pour les systèmes de surveillance complexes produisant peu de données.

Nous sommes allés dans ce sens et soutenons à leurs côtés qu'il s'agit d'une méthode de choix dans ce contexte, même si le manque de données empêche les analyses fines. Il est cependant indispensable, dans ce cas, de supposer que les protocoles de surveillance sont indépendants les uns des autres (cf. *infra*).

1.3.2.2. *Les systèmes de surveillance complexes produisant beaucoup de données*

En présence de données suffisantes produites par un système de surveillance complexe évalué à l'échelle d'une unité épidémiologique adaptée, comme c'est le cas pour l'application à l'IAHP H5N1 en Egypte, il est possible de se rapprocher des analyses à plusieurs sources utilisées en santé publique. Modéliser et étudier la dépendance entre les sources devient alors possible.

Les **systèmes de surveillance complexes** sont *a priori* évaluables principalement par les approches multilistes, ce qui pourrait permettre des inférences intéressantes sur l'interdépendance des protocoles si suffisamment de données sont disponibles. Cependant en présence de peu de données, ces approches multilistes sont souvent limitées, et la représentation globale des détections multiples générées par l'ensemble du système de surveillance doit alors être privilégiée.

1.3.3. **Bilan**

Quel que soit le type de système de surveillance envisagé, il s'avère donc qu'une évaluation de sa capacité à détecter toutes les unités épidémiologiques infectées pourrait systématiquement être réalisée par l'une ou l'autre des méthodes de capture-recapture

disponibles, la plupart du temps sans nécessiter de coûts supplémentaires liés à la création d'une source de détection additionnelle.

Cependant, la qualité de cette évaluation dépend évidemment beaucoup de la qualité (et de la quantité) des données issues de la surveillance : plus le système de surveillance sera efficace, meilleure sera l'inférence, mais (paradoxalement) moins le système de surveillance aura besoin d'une telle évaluation.

1.4. *Choix de la méthode en fonction des contraintes pour les systèmes de surveillance complexes*

Des données de capture-recapture obtenues par des systèmes de surveillance complexes peuvent être considérées soit comme des données multilistes, soit comme des données unilistes ([van Hest et al., 2008b](#)). Elles peuvent donc potentiellement être analysées par chacune des méthodes correspondantes.

Comme nous l'avons noté plus haut, l'exemple le plus illustratif de cette démarche est celui de la tremblante classique ovine pour lequel un premier modèle multiliste a été ajusté sur les données du Royaume-Uni ([Del Rio Vilas et al., 2005](#)) et où l'alternative uniliste a par la suite été proposée ([Del Rio Vilas et Böhning, 2008](#)). Par conséquent, dans certaines situations concernant les systèmes de surveillance complexes, l'approche méthodologique utilisée peut être choisie.

En effet l'utilisateur a la possibilité d'utiliser :

- Une approche multiliste sur l'ensemble des données issues du système de surveillance,
- Une approche uniliste sur l'ensemble des données issues du système de surveillance,
- Une approche uniliste sur une partie des données issues du système de surveillance.

Le terme « contraintes » évoqué dans le titre de ce paragraphe fait référence aux caractéristiques du système de surveillance violant possiblement des hypothèses d'application des méthodes de capture-recapture. Nous discutons ci-dessous les choix méthodologiques imposés par une éventuelle dépendance entre protocoles de détection, et par une éventuelle hétérogénéité de la détection des unités épidémiologiques.

1.4.1. Nécessité de prendre en compte l'interaction entre les sources

Certains systèmes de surveillance complexes peuvent être composés de protocoles de détection que l'on soupçonne *a priori* dépendants les uns des autres. Or, les modèles unilistes ne permettent pas de modéliser la dépendance entre les protocoles de détection (par définition, les modèles unilistes réduisent l'information à un seul protocole). La seule manière de prendre en compte ces éventuelles interactions est d'utiliser des modèles log-linéaires appliqués à des données de surveillance provenant d'au moins trois protocoles (van Hest *et al.*, 2008b).

En présence de deux protocoles de détection *a priori* dépendants, soit l'utilisateur se satisfait d'une estimation biaisée, ce qui est déjà une information potentiellement intéressante s'il connaît le sens (positif ou négatif) de la dépendance (Hook et Regal, 1995), soit il lui est nécessaire de « construire » un troisième protocole de détection.

Dans notre application concernant l'IAHP H5N1 en Egypte, nous étions précisément face à une situation où plusieurs protocoles de détection étaient disponibles. Or, nous suspicions effectivement *a priori* que certains de ces protocoles étaient dépendants les uns des autres. Nous avons donc été contraints d'utiliser des modèles log-linéaires sur l'ensemble des données issues de la surveillance pour obtenir des estimations non biaisées par cette dépendance potentielle.

En présence de différents protocoles de détection **potentiellement dépendants** les uns des autres, l'utilisation des modèles log-linéaires est indispensable pour prendre en compte ces interactions. La réduction de données multilistes en données unilistes ne devrait alors être faite qu'en cas d'extrême nécessité (cf. application à la tremblante française ovine).

1.4.2. Nécessité de prendre en compte de l'hétérogénéité de la détection

Ce phénomène d'hétérogénéité de la détection se réfère à la situation où les unités épidémiologiques n'ont pas la même probabilité d'être détectées par les différents protocoles de détection

Nous avons vu que, en présence d'au moins deux sources de détection, si une des sources détecte de manière équiprobable tous les cas, alors la présence d'hétérogénéité de la détection dans les autres protocoles de détection ne biaise pas l'estimation (Hook et Regal, 1993). Le problème est que cette situation est rare, ou est difficile à démontrer.

Dans les autres situations, il est nécessaire de prendre en compte cette hétérogénéité de la détection pour obtenir des estimations non biaisées.

Si le(s) facteur(s) influençant cette hétérogénéité est (sont) connu(s), il est possible de stratifier l'analyse en fonction de ce(s) facteur(s) (valable pour l'approche multiliste et l'approche uniliste). La limite principale de cette démarche est qu'elle ne permet pas d'introduire un grand nombre de facteurs. En effet, pour prendre en compte deux facteurs à deux classes chacun, il est nécessaire de stratifier la population en quatre sous-populations. Cette démarche revient donc à conduire quatre analyses indépendantes pour chacune desquelles la taille de l'échantillon est nécessairement divisée par quatre (en moyenne) par rapport à l'analyse initiale. Ceci peut donc conduire potentiellement à des intervalles de confiance très larges, voire à des paramètres non-identifiables pour certaines sous-populations. La plupart des applications tirées de la littérature adoptant cette approche n'utilisent donc qu'un seul facteur de stratification (Böhning *et al.*, 2004 ; van Hest *et al.*, 2008a).

L'autre solution pour prendre en compte l'hétérogénéité observée de la détection est d'introduire ces facteurs dans une régression. Pour les approches multilistes, cette approche a déjà été évoquée (Tilling et Sterne, 1999), mais très peu d'application l'utilisent du fait de la nécessité de disposer d'une importante quantité de données. Pour les approches unilistes, cette démarche nous semble plus adaptée que la stratification car elle semble permettre de prendre en compte facilement un plus grand nombre de facteurs. Cependant à notre connaissance, aucune étude comparant l'efficacité de la stratification et de la régression des modèles de comptage n'a été proposée empêchant de discuter cet avis.

Si les facteurs influençant l'hétérogénéité de la détection sont inconnus (hétérogénéité non-observable), les méthodes multilistes sont impuissantes pour les prendre en compte. Les méthodes unilistes permettraient en partie de régler ce problème en utilisant des modèles de mélange fini de Poisson (Böhning *et al.*, 2005) ou des modèles binomiaux négatifs (Cruyff et van der Heijden, 2008).

En présence d'**hétérogénéité observée** de la détection, chaque approche (multiliste ou uniliste) propose une solution (stratification et/ou régression). Il nous semble cependant plus judicieux de privilégier, dans la mesure du possible, la régression dans les approches unilistes (si l'hétérogénéité est la contrainte principale). Un tel avis reste cependant à valider par une étude comparative fondée sur des simulations. En présence d'**hétérogénéité non-observée** et avérée, les approches unilistes semblent l'unique solution.

En présence de différents protocoles *potentiellement dépendants* qui détectent de manière *hétérogène* les unités épidémiologiques, plusieurs approches peuvent donc être suivies :

- soit suffisamment de données sont disponibles et les modèles multilistes peuvent être stratifiés tout en prenant en compte les différentes interactions,
- soit les données issues d'un seul protocole sont suffisantes et peuvent être valorisées par une analyse uniliste des détections multiples de chaque unité épidémiologique, permettant de prendre en compte l'hétérogénéité observée et/ou l'hétérogénéité non-observée,
- soit une priorisation des deux contraintes doit être faite (dépendance et hétérogénéité) et l'approche multiliste ou l'approche uniliste est choisie en fonction de la contrainte principale tout en discutant les biais issus de la contrainte non prise en compte.

1.5. *Apport des méthodes de capture-recapture par rapport aux autres méthodes d'évaluation*

Les méthodes de capture-recapture se placent clairement en complément des autres méthodes d'évaluation existantes développées dans le contexte de la surveillance des maladies animales.

Les méthodes telles que l'OASIS (Outil d'Analyse de Système d'Information en Santé) ou les indicateurs de performance sont des méthodes permettant une évaluation semi-quantitative de l'ensemble d'un système de surveillance, balayant les domaines allant de l'organisation institutionnelle à la communication, en passant par les laboratoires ou la gestion des données (Hendrikx *et al.*, 2005, 2011). Ces méthodes évaluent donc le fonctionnement général du système. Cependant, ces méthodes semi-quantitatives sont impuissantes pour estimer l'efficacité réelle du système de surveillance en termes de capacité à détecter les cas.

Dans une situation où la maladie est présente sur le territoire, cette capacité à détecter les cas reviendrait à estimer la probabilité qu'une unité épidémiologique infectée soit effectivement détectée par le système de surveillance. Dans ce cas, les méthodes de capture-recapture sont les méthodes de choix. Dans une situation où la maladie est absente du territoire, cet intérêt reviendrait à estimer la probabilité de détecter au moins une unité épidémiologique infectée si la maladie apparaissait à une certaine prévalence à l'échelle des unités épidémiologiques. Dans ce cas, les méthodes fondées sur les arbres de

scénario, permettant de déterminer si un territoire est indemne d'une maladie, sont les méthodes de choix (Martin *et al.*, 2005a, 2005b).

Il faut bien prendre conscience que les méthodes d'évaluation semi-quantitative (OASIS et indicateurs de performance) n'ont pas du tout le même objectif que les méthodes de capture-recapture et d'arbres de scénario. Les premières fournissent un *diagnostic* général sur les aspects du système de surveillance qu'il faudrait améliorer pour que l'ensemble du système fonctionne mieux, alors que les dernières (méthodes de capture-recapture et d'arbres de scénario) n'aident pas directement à améliorer son fonctionnement mais permettent de quantifier la fiabilité de l'information produite par le système de surveillance.

Les méthodes de capture-recapture et d'arbre de scénario, bien qu'essayant toutes deux d'estimer la sensibilité des systèmes de surveillance, ne s'appliquent pas dans le même contexte : les méthodes de capture-recapture s'appliquent à des contextes *d'enzootie* et les méthodes d'arbres de scénario à des contextes dans lesquels *la maladie n'est pas détectée*.

Il serait important de comparer les résultats d'évaluations semi-quantitatives par la méthode OASIS, et les résultats d'évaluations quantitatives des mêmes systèmes de surveillance par la méthode de capture-recapture : l'aboutissement d'une telle étude serait certainement de démontrer que la sensibilité d'un système de surveillance est directement (et positivement) corrélé à son fonctionnement général.

2. Limites des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies infectieuses animales

Bien que les méthodes de capture-recapture soient parmi les seuls outils formalisés permettant l'évaluation quantitative des systèmes de surveillance, un certain nombre de caractéristiques propres à la surveillance des maladies animales en restreignent l'utilisation ou détériorent l'exactitude de l'inférence.

Nous abordons dans cette partie le fait que les détections individuelles multiples sont rares obligeant à élargir l'unité épidémiologique rendant l'étude potentiellement moins pertinente. De plus, la considération d'une telle unité épidémiologique élargie introduit quasi-systématiquement un problème d'hétérogénéité d'abondance, produisant vraisemblablement une sous-estimation systématique du nombre total d'unités épidémiologiques élargies infectées. Enfin, nous exposons les problèmes que peuvent poser des mesures de police sanitaire sévères, telles que l'abattage préventif, qui existent dans les pays développés.

2.1. *Rareté des détections multiples de l'unité surveillée*

Au cours de la démarche que nous avons menée dans ce travail, nous avons essayé d'identifier des systèmes de surveillance permettant des détections multiples à l'échelle de l'unité surveillée, dans l'objectif de produire les résultats les plus pertinents possibles en termes d'évaluation de la surveillance. Cependant, nous avons identifié deux principales raisons empêchant les détections multiples à cette échelle, qui nous ont amené à penser que ce type d'application est peu courant : la brièveté de l'infection et les pratiques de dépistage *post-mortem*.

2.1.1. **Brièveté de l'infection**

Dans le domaine de la santé publique, les applications des méthodes de capture-recapture aux maladies infectieuses sont beaucoup moins courantes que celles concernant des affections chroniques telles que le diabète, le syndrome de Down ou les cancers ([van Hest, 2007](#)). Ceci est dû au fait que les individus atteints d'affections chroniques ou permanentes peuvent être détectés plus longtemps et donc possiblement plus de fois que les individus atteints de maladies infectieuses qui elles, peuvent être plus facilement

traitées et donc disparaître. Satisfaisant de manière plus sûre l'hypothèse de population fermée pendant la période considérée, l'applicabilité des méthodes de capture-recapture aux individus atteints de conditions chroniques ou permanentes est donc beaucoup plus évidente (van Hest, 2007).

En surveillance des maladies infectieuses *animales*, cet argument est d'autant plus valable que les méthodes utilisées pour faire disparaître l'infection peuvent être beaucoup plus radicales qu'en santé publique. En effet, bien que le traitement médical soit aussi pratiqué, l'abattage des animaux infectés est très souvent utilisé dans le but d'éviter la contagion à d'autres animaux.

Ainsi, dans le cadre du contrôle de certaines maladies infectieuses très contagieuses, l'abattage des animaux infectés est souvent la règle (notamment dans les pays développés) (Dijkhuizen *et al.*, 1999). Dans ces contextes là, lorsqu'un animal infecté est détecté, il est abattu. Par conséquent, l'animal infecté ne peut alors plus être détecté une nouvelle fois par le système de surveillance. Le raisonnement est le même si l'unité surveillée est un ensemble d'individus (élevage par exemple), car les mesures d'abattage concernent souvent tous les animaux d'un même troupeau. On parle alors d'abattage total. Ces pratiques sont courantes en Europe pour contrôler des maladies infectieuses contagieuses telles que la tuberculose (Cousins, 2001), la peste porcine classique (Elbers *et al.*, 1999 ; Moennig, 2000), l'influenza aviaire H5N1 (Capua et Marangon, 2006) ou la fièvre aphteuse (Sutmoller *et al.*, 2003).

2.1.2. Dépistage post-mortem

Lorsque l'animal représente l'unité surveillée, une des approches pour détecter le pathogène d'intérêt est de prélever l'animal dans des situations rendant l'échantillonnage pratique. Ces situations peuvent être rencontrées à l'abattoir, où les animaux de rente destinés à la consommation sont systématiquement conduits, ou à l'équarrissage, où les animaux morts en élevage (donc à risque de présenter une maladie) sont regroupés.

Le problème est que l'animal est prélevé une fois mort. Donc quand il est détecté (il existe un certain délai entre le prélèvement et le résultat du test), l'animal ne fait déjà plus parti de la population surveillée, empêchant donc les possibilités de détection multiple du même animal.

Ces pratiques de surveillance sont effectivement très utiles pour détecter la présence de pathogènes à l'échelle individuelle, et sont donc assez souvent mises en oeuvre dans les systèmes de surveillance. A titre d'exemple, elles sont rencontrées dans le cadre la surveillance de l'influenza porcine pandémique H1N1 (2009) au Vietnam

(Trevennec *et al.*, 2011), ou comme on l'a vu *supra*, dans le cadre de la surveillance de la tremblante classique ovine en France (Morignat *et al.*, 2006).

2.1.3. Conséquences sur l'applicabilité des méthodes de capture-recapture

La détection multiple des unités surveillées étant un phénomène relativement rare en surveillance des maladies infectieuses animales, l'applicabilité des méthodes de capture-recapture utilisant les données de surveillance à cette échelle est par conséquent très limitée.

2.1.3.1. Utilisation d'une source de détection extérieure au système de surveillance

Comme cela a été proposé par Cameron (1999), par Kivaria *et al.* (2010) ou dans notre application à la fièvre aphteuse au Cambodge, une alternative est d'utiliser une enquête ponctuelle extérieure au système de surveillance.

Kivaria *et al.* (2010) ont utilisé les résultats d'un questionnaire conduit dans le cadre d'une étude longitudinale sur les mammites pour corriger la prévalence apparente et le taux de mortalité apparent de la theilériose en Tanzanie.

Pour Cameron (1999) et dans notre application, une nouvelle source de détection a été créée précisément dans l'objectif de corriger la prévalence apparente issue du système de surveillance existant de la fièvre aphteuse en Thaïlande et au Cambodge respectivement. Le problème d'une telle approche est le coût nécessaire à la mise en place d'une telle étude, et notamment le coût des analyses de laboratoire qu'il est indispensable de réaliser pour limiter au maximum la présence de faux positifs dans cette source de détection extérieure.

2.1.3.2. Elargissement de l'unité épidémiologique

L'autre alternative pour contourner le problème dû à l'absence de détections multiples des unités surveillées, est d'élargir l'unité épidémiologique à une échelle comprenant plusieurs unités surveillées liées entre elles par une forte cohésion épidémiologique. Une unité épidémiologique infectée est donc une unité épidémiologique contenant au moins une unité surveillée infectée, et une unité épidémiologique détectée est telle qu'au moins une de ses unités surveillée est détectée.

La première application ayant proposé cette représentation des données a été faite par McKendrick en 1926 (Dahiya et Gross, 1973 ; Scollnik, 1997). Le nombre de maisonnées infectées par le choléra dans une certaine région d'Inde a pu être estimé en considérant que chaque maisonnée était potentiellement détectée plusieurs fois à travers ses occupants infectés détectés.

Del Rio Vilas *et al.* (2005) ont rapidement compris que cette représentation était sans doute la plus adaptée au contexte de la tremblante classique au Royaume-Uni, et plus généralement à la surveillance des maladies infectieuses animales : un élevage infecté peut être détecté plus d'une fois dès lors que plus d'un animal infecté de cet élevage est détecté par le système de surveillance ; un élevage infecté peut être détecté par plus d'un protocole de détection dès lors qu'au moins un animal infecté est détecté par un protocole et qu'au moins un autre animal infecté du même élevage est détecté par un autre protocole.

Dans notre travail, exactement la même démarche nous a conduits à considérer des aires géographiques pour permettre les détections multiples de la circulation de l'IAHP H5N1 en Thaïlande et en Egypte, à travers la détection des foyers situés dans chacune des aires géographiques considérées.

En surveillance des maladies infectieuses animales, les **possibilités de détections multiples des unités surveillées semblent peu courantes**. Les alternatives consistent donc soit à créer une nouvelle source de détection de cas indépendantes de la source existante ce qui pose des problèmes de coût, soit à élargir l'unité épidémiologique pour lui permettre de contenir plusieurs unités surveillées ce qui peut poser des problèmes d'interprétation.

2.2. Hétérogénéité d'abondance de la maladie

Définir l'unité épidémiologique à une échelle supérieure à l'unité surveillée semble être l'approche la plus appropriée et la moins coûteuse pour permettre les détections multiples. Cependant, cette démarche introduit un biais spécifique, encore non signalé (à notre connaissance) dans les applications de capture-recapture en surveillance des maladies infectieuses animales : le biais provenant de l'hétérogénéité des unités épidémiologiques liée à l'abondance de l'infection, que l'on appellera par la suite « l'hétérogénéité d'abondance ». Ce phénomène viole vraisemblablement l'hypothèse de population fermée (Royle *et al.*, 2005).

2.2.1. Définition

En écologie, cette hétérogénéité a déjà été signalée sous le terme anglais d'« *abundance induced heterogeneity* » dans le domaine des modèles d'occupation des sites (Royle et Nichols, 2003 ; MacKenzie *et al.*, 2006), d'où la traduction française proposée. Ce phénomène signifie que dans les sites naturels où la densité d'une espèce animale est élevée, la probabilité de la détecter à chaque séance d'observation est plus grande que dans des sites où cette espèce est présente mais avec une densité moindre.

Dans le domaine de la surveillance des maladies animales, il est possible de transposer cette définition en remplaçant (par exemple) « site » par « élevage » et « densité d'une espèce » par « prévalence d'une maladie ». Ainsi, cela revient à avancer que dans les unités épidémiologiques où beaucoup d'unités surveillées sont infectées, la probabilité de détecter au moins une unité surveillée infectée est plus grande que dans les unités épidémiologiques où peu d'unités surveillées sont infectées. Le nombre de cas d'une maladie infectieuse contagieuse par unité épidémiologique étant généralement déterminé par des processus stochastiques produisant une forte variabilité entre les unités (Lloyd-Smith *et al.*, 2005 ; Lloyd-Smith, 2007), cette hétérogénéité d'abondance est très vraisemblablement courante.

2.2.2. Conséquences sur l'applicabilité des méthodes de capture-recapture

A notre sens, ce phénomène a une influence capitale sur le processus d'estimation des méthodes de capture-recapture (lorsqu'elles sont appliquées à une échelle supérieure à l'unité surveillée), risquant de produire des biais de l'estimation du nombre total d'unités épidémiologiques infectées (Royle et Nichols, 2003), et donc de la sensibilité du système de surveillance.

2.2.2.1. Conséquence sur les approches multilistes

Le principe des approches multilistes est fondé sur la détection des unités épidémiologiques par des protocoles différents. Nous avons vu *supra* qu'il existait de nombreuses conditions d'application de ces méthodes, dont la condition d'*indépendance indirecte*. Cette condition affirme que si les protocoles de détection détectent de manière hétérogène les unités épidémiologiques, les facteurs sous-tendant ces hétérogénéités ne doivent pas être corrélés (Hook et Regal, 1995, 1997).

En surveillance des maladies infectieuses animales, l'hétérogénéité d'abondance intervient vraisemblablement sur chacun des protocoles de détection, et ce de la même manière : les unités épidémiologiques contenant peu d'unités surveillées infectées ont une probabilité plus faible d'être détectées par chacun des protocoles de détection que les unités contenant beaucoup d'unités surveillées infectées.

Ce phénomène d'hétérogénéité d'abondance occasionne donc une *dépendance indirecte positive* entre les protocoles de détection, conduisant nécessairement à une sous-estimation du nombre total d'unités épidémiologiques infectées. C'est la raison pour laquelle nous suspectons une sous-estimation du nombre total de districts ayant connu une circulation de l'IAHP H5N1 en Egypte pendant chacune des périodes étudiées. La méthode proposée ne détecte vraisemblablement pas un certain nombre de districts où le virus a circulé en ne provoquant que peu de foyers.

2.2.2.2. *Conséquences sur les approches unilistes*

Dans les approches unilistes, le phénomène est sensiblement le même. Les unités épidémiologiques contenant peu d'unités infectées ont tendance à n'avoir que peu de détections multiples et vice-versa. Ceci produit vraisemblablement une surdispersion des données de comptage qui, si elle n'est pas modélisée de manière appropriée, conduit à des biais, notamment pour les petits effectifs ([Royle et Nichols, 2003](#)).

2.2.3. **Prise en compte de ce phénomène**

A moins de soutenir que le nombre d'unités surveillées infectées est le même dans toutes les unités épidémiologiques, il est important d'essayer de tenir compte de ce facteur d'hétérogénéité, même s'il semble difficile à prendre en compte car difficilement quantifiable ([Royle et Nichols, 2003](#)). Néanmoins quelques pistes de réflexion ont été proposées.

2.2.3.1. *Prise en compte de manière indirecte*

La manière la plus simple de prendre en compte cette hétérogénéité d'abondance est de la modéliser indirectement en introduisant de manière traditionnelle (stratification ou régression) des covariables déterminant ce type d'hétérogénéité ([Royle et Nichols, 2003](#)).

De manière générale, les nombres d'unités surveillées (évidemment seulement s'ils sont hétérogènes entre unités épidémiologiques) est une covariable intéressante à

inclure dans le modèle car plus le nombre d'unités surveillées est grand dans une unité épidémiologique, plus le nombre d'unités surveillée infectées peut être grand. Dans notre application à la tremblante classique ovine en France, nous avons essayé de modéliser cette hétérogénéité en introduisant dans le modèle de Poisson tronqué en zéro le nombre de brebis adultes présentes dans l'élevage. Malheureusement, nos données ne soutenaient pas une telle hypothèse et cette covariable n'a pas significativement amélioré l'inférence.

Plus particulièrement dans le cas de l'IAHP H5N1, la densité de canards en liberté ayant souvent été identifiée comme un facteur de risque de la maladie (Gilbert et Pfeiffer, 2012), cette information peut être introduite pour essayer de prendre en compte l'hétérogénéité d'abondance. Nous avons suivi cette approche dans notre application à l'IAHP H5N1 en Thaïlande en utilisant les densités de canard en liberté et de poulets natifs. En revanche, pour l'application multiliste en Egypte, la stratification par ce type de covariable diminuant de beaucoup les tailles d'échantillon dans chacune des sous-populations, il n'a pas été possible de procéder ainsi, et donc seule une limite inférieure à l'estimation réelle a pu être approchée.

2.2.3.2. Modèles hiérarchiques

Royle et Nichols (2003) ont proposé de modéliser explicitement l'hétérogénéité d'abondance par une distribution paramétrique discrète à inclure dans un modèle hiérarchique. Cette approche n'est évidemment valable que pour les approches unilistes (tronquées ou enflées en zéro).

Cependant, dans leur démarche, Royle et Nichols (2003) et Royle *et al.* (2005) ont considéré que c'était la distribution paramétrique de l'abondance qui déterminait la présence ou l'absence de l'espèce étudiée dans un site, retenant le postulat que cette présence/absence à l'échelle d'un site résultait de processus stochastiques indépendants de présence à l'échelle individuelle. Dans le contexte de l'étude des maladies infectieuses contagieuses, ce postulat ne semble pas valable : la présence d'une unité surveillée infectée dans une unité épidémiologique n'est pas indépendante du statut des autres unités surveillée de la même unité épidémiologique (phénomène de contagion). Nous proposons donc une adaptation de leur approche pour permettre cette spécificité.

Prenons l'exemple d'un modèle enflé en zéro (qui se rapproche le plus des modèles d'occupation des sites). Conditionnellement à la présence de la maladie dans l'unité épidémiologique i , il est possible de modéliser le nombre r_i d'unités surveillées infectées, par une distribution de comptage classique *tronquée en zéro* (par exemple une distribution de Poisson de paramètre λ tronquée en zéro), puis de modéliser le nombre de détections observées y_i par une distribution binomiale de paramètres r_i et p (p représentant la probabilité individuelle d'être détectée pour chaque unité surveillée

infectée). Un tel modèle peut être facilement étendu pour inclure des covariables sur les paramètres λ et p . D'autres distributions paramétriques peuvent être utilisées pour modéliser l'abondance, telle que la distribution binomiale négative (Royle et Nichols, 2003).

Bien que cette approche produise des estimations souvent instables en présence de petits effectifs, surtout si l'abondance est modélisée par une distribution binomiale négative (Royle et Nichols, 2003), il serait très intéressant d'essayer de l'utiliser dans l'application à l'IAHP H5N1 en Thaïlande (à l'échelle de l'ensemble du pays) pour laquelle un nombre assez conséquent de sites sont étudiés (plus de 7000 sous-districts), et un nombre assez conséquent de foyers sont détectés par site (de 0 à 18). Un intérêt évident d'une telle approche est qu'il serait alors possible d'estimer la distribution du nombre de foyers par sous-district, permettant alors de remonter à une estimation du nombre d'unités surveillées infectées, et par là d'estimer la sensibilité du système de surveillance à l'échelle de l'unité surveillée et non plus à l'échelle de l'unité épidémiologique.

2.2.3.3. Modèles binomiaux négatifs

A défaut de pouvoir *modéliser* l'hétérogénéité d'abondance, il est simplement possible d'*ajuster* le modèle en fonction. En effet, cette hétérogénéité produit vraisemblablement une surdispersion des données de comptage qui, comme on l'a vu *supra*, peut être prise en compte (de manière obscure) en modélisant les données de comptage par une distribution binomiale négative, ce qui permet d'ajuster indépendamment la moyenne et la variance des données de comptage. Cette approche permet de bien ajuster le modèle aux données observées mais ne garantit pas forcément une estimation exacte de la fréquence de *faux zéro* car elle résume deux processus (abondance et détection) en un seul possiblement non équivalent. Une étude par simulation serait nécessaire pour discuter la pertinence d'une telle approche. A notre sens, cette solution est la moins pertinente des trois et ne devrait être utilisée que si aucune des deux autres n'est applicable.

Cette approche a cependant été utilisée dans l'application à la tremblante classique ovine. En effet, le système de surveillance français de cette maladie produisait tellement peu de données de détection multiple qu'introduire des covariables dans le modèle et/ou utiliser les modèles hiérarchiques présentés dans le paragraphe précédent n'étaient pas envisageables. Utiliser une distribution binomiale négative était donc le seul moyen de prendre en compte l'ensemble de l'hétérogénéité présente dans les données.

Elargir l'unité épidémiologique pour lui permettre de contenir plusieurs unités surveillées introduit le concept **d'hétérogénéité d'abondance** qui, s'il n'est pas pris en compte, conduit à un biais de l'estimation du nombre total d'unités épidémiologiques infectées. L'hétérogénéité d'abondance peut être contrôlée par l'inclusion de covariables pertinentes, par le développement de modèles hiérarchiques modélisant explicitement cette abondance, ou simplement par l'utilisation de distributions s'ajustant directement à des données surdispersées telles que la distribution binomiale négative.

2.3. *Police sanitaire et dépendance négative des détections*

Le dernier problème que nous avons identifié pouvant limiter l'utilisation des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies infectieuses animales est dû à l'abattage total des troupeaux infectés, dans le cadre de la police sanitaire.

2.3.1. **Problématique**

Au-delà d'empêcher la détection multiple d'une unité surveillée infectée (cf. *supra*), l'application de la police sanitaire limite aussi les possibilités de détections multiples des unités épidémiologiques élargies. En effet, l'abattage total d'un troupeau consiste à éliminer l'ensemble des animaux du troupeau (ou l'ensemble des animaux à risque du troupeau) dès lors qu'au moins un animal infecté par le pathogène d'intérêt a été détecté dans ce troupeau. Ce problème est lié à l'hypothèse de population fermée : une fois que les mesures de police sanitaires ont été mises en place, l'unité d'intérêt (le troupeau infecté) n'est plus présente, empêchant les futures détections.

Les animaux étant souvent testés par lots (à l'abattoir ou à l'équarrissage), plusieurs animaux infectés peuvent être détectés en même temps. De plus, le délai entre la suspicion de l'infection chez cet animal (ou ce groupe d'animaux suspectés simultanément) et la confirmation de son (leur) infection n'étant pas nul, d'autres animaux infectés du même troupeau peuvent quand même être aussi détectés avant la mise en place des mesures de police sanitaire. Il est donc important de remarquer que les détections multiples d'un élevage infecté restent possibles.

Cependant, le délai entre la suspicion et la mise en place des mesures de police sanitaire étant court, la probabilité qu'un animal infecté soit détecté pendant ce délai est sans doute beaucoup plus faible que la probabilité qu'un animal infecté soit détecté en l'absence de mesures de police sanitaire (comme pour le premier animal détecté). Il en

résulte une dépendance négative des détections successives (la probabilité de la première série de détection est plus grande que la probabilité des détections suivantes) conduisant nécessairement à une surestimation du nombre total d'unités épidémiologiques infectées, comme lorsque l'hypothèse de population fermée est violée (Chao, 2001).

Ce problème intervient sans doute dans notre application à la tremblante classique ovine et se produit aussi probablement dans toutes les applications concernant des maladies où l'abattage total est pratiqué.

2.3.2. Piste de réflexion

Dans le domaine des méthodes de capture-recapture appliquées à l'écologie, certains modèles peuvent prendre en compte un changement de comportement des individus suite à leur première capture, voire à l'ensemble de leurs précédentes captures (Lebreton *et al.*, 1992 ; Chao, 2001).

Seulement, dans notre cas, l'ordre des détections successives n'a pas de sens car les données utilisées sont un nombre de détections, et non une succession de détection/non-détection au cours d'occasions de détection identiques pour toutes les unités épidémiologiques. De plus, les détections se font souvent de manière regroupée : un groupe d'animaux est envoyé à l'abattoir et parmi eux, certains sont détectés, puis un autre jour un autre groupe est envoyé, etc. La notion de succession de capture est donc difficilement transposable à notre contexte et la prise en compte de ce phénomène reste problématique.

La limite introduite par les **mesures de police sanitaire** semble encore difficilement surmontable. C'est la raison pour laquelle, dans l'état actuel des connaissances, les applications unilistes de capture-recapture à des maladies telles que la tremblante, où dès qu'un cas est détecté l'ensemble des animaux sensibles est abattu, devraient être utilisées avec précaution.

3. Perspectives

Ce travail a permis de mieux comprendre les intérêts et les limites des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies infectieuses animales. De ces réflexions découlent logiquement de nouvelles perspectives appliquées de surveillance, ainsi que des perspectives de recherche (surtout sur le plan méthodologique).

3.1. Perspectives de surveillance

3.1.1. Les méthodes de capture-recapture pour des enquêtes ponctuelles

Les méthodes de capture-recapture estimant la prévalence d'une maladie (à travers l'estimation du nombre total d'unités infectées), elles pourraient être utilisées comme une alternative aux méthodes classiques d'épidémiologie descriptive à des échelles locales. Une telle alternative pourrait éventuellement permettre de diminuer les nombres d'animaux échantillonnés et par là de diminuer les coûts des enquêtes ponctuelles.

3.1.1.1. Estimation de la prévalence à l'échelle de l'unité surveillée

Les enquêtes ponctuelles utilisées classiquement pour déterminer la prévalence d'une maladie sur un territoire à l'échelle des unités surveillées (par exemple à l'échelle individuelle) font appel à un échantillonnage aléatoire des unités qui sont toutes testées. La proportion de réponses positives au test et les caractéristiques du test (sensibilité et spécificité) sont alors utilisées pour en déduire la prévalence de la maladie à l'échelle des unités surveillées. La taille de l'échantillon est définie selon la prévalence attendue et la précision relative désirée du résultat (Toma *et al.*, 1999 ; Dohoo *et al.*, 2003).

Une alternative à cette approche pourrait être d'utiliser les méthodes de capture-recapture à deux sources en construisant deux protocoles de détection indépendants. Il serait alors possible d'utiliser l'estimateur de Chapman pour en déduire le nombre total d'unités surveillées infectées et par là, d'estimer la prévalence de la maladie à cette échelle. Une amélioration serait même de créer un premier protocole de détection complètement aléatoire, puis de créer un deuxième protocole de détection ciblant les individus les plus à risque, car, comme on l'a vu, cela ne viole pas l'hypothèse d'indépendance indirecte entre les protocoles.

3.1.1.2. Estimation de la prévalence à l'échelle des unités épidémiologiques élargies

Les enquêtes ponctuelles utilisées classiquement pour déterminer la prévalence d'une maladie à l'échelle des unités épidémiologiques élargies (par exemple à l'échelle des élevages) font appel à un échantillonnage à deux degrés : on procède d'abord à un échantillonnage aléatoire des unités épidémiologiques (la taille de cet échantillon est définie selon la prévalence attendue et la précision relative désirée du résultat), puis à un échantillonnage aléatoire des unités surveillées au sein des unités épidémiologiques (la taille de cet échantillon est définie en fonction du risque d'erreur toléré (en général 5 voire 1%) et de la prévalence attendue au sein de l'unité épidémiologique si la maladie est présente) (Toma *et al.*, 1999 ; Dohoo *et al.*, 2003).

Une alternative à cette approche pourrait être d'échantillonner moins (voire beaucoup moins) d'unités surveillées par unité épidémiologique élargie (donc de n'être plus sûr à 95% de détecter la maladie si elle est présente) et d'utiliser les modèles enflés en zéro avec les données de détection obtenues, pour estimer le nombre d'unités épidémiologiques infectés qui n'ont pas été détectés et par là, d'estimer la prévalence de la maladie à cette échelle, comme cela a déjà été fait à l'échelle des élevages (Benschop *et al.*, 2008 ; Trevennec *et al.*, 2011).

3.1.1.3. Etude du coût-efficacité de telles alternatives

Par simulation, il serait intéressant d'évaluer ces alternatives proposées tout d'abord en vérifiant qu'elles sont exactes (que la valeur estimée est « identique » à la valeur réelle), puis en comparant leurs performances avec celles des méthodes classiques. L'évaluation se ferait sur le rapport coût/efficacité en comparant les nombres d'individus échantillonnés pour atteindre la même précision de l'estimateur.

3.1.1.4. Les méthodes de capture-recapture intégrées à la surveillance

Une extension directe de ces alternatives serait d'intégrer complètement les méthodes de capture-recapture à la surveillance au moment même de la conception des protocoles de surveillance. En effet, jusqu'à présent, les méthodes de capture-recapture ont été utilisées *a posteriori* sur des données issues de systèmes de surveillance existants, dans l'objectif de corriger les prévalences apparentes. Il serait possible d'imaginer qu'elles soient considérées *a priori* (c'est-à-dire avant la mise en place des protocoles de détection), pour n'être plus utilisées comme un outil d'évaluation d'un système de surveillance existant, mais comme le principe même du protocole de surveillance.

3.1.2. Les méthodes de capture-recapture selon le gradient socio-économique Nord/Sud

Il nous paraît important mais assez difficile de discuter une généralisation de l'applicabilité des méthodes de capture-recapture en fonction du gradient socio-économique Nord/Sud, car extrapoler le fonctionnement des réseaux de surveillance selon ce gradient sans le faire de manière abusive nous semble délicat. Nous souhaitons donc insister sur le fait que l'applicabilité de ces méthodes doit se discuter selon le système de surveillance particulier à étudier. Quelques recommandations et perspectives peuvent quand même se dégager.

Les applications des méthodes de capture-recapture en santé publique appliquées dans les pays dédiant peu de ressources à la surveillance, ont souvent été décrites comme limitées du fait de l'absence de bases de données fiables et de la difficulté d'associer les individus d'une liste de cas à l'autre dans le cadre des approches multilistes (Black *et al.*, 1994 ; van Hest *et al.*, 2011). Dans le domaine des maladies infectieuses animales, les applications à l'échelle individuelles sont la plupart du temps inenvisageables dans les pays du Sud simplement parce que la grande majorité des animaux ne sont pas identifiés. Cependant, à une échelle supérieure (village, sous-district, district) ces problèmes majeurs disparaissent car les identifiants des unités épidémiologiques sont plus standardisés. Mais les données générées par les systèmes de surveillance peuvent parfois être insuffisantes pour procéder directement à une estimation de la sous-détection, du fait de l'absence de détections multiples. Il apparaît donc pertinent de créer ponctuellement des protocoles de détection rétrospectifs indépendants de la surveillance existante, pour accéder à une estimation de l'importance réelle de la maladie. Même si l'estimation finale est relativement imprécise, elle constitue déjà une information épidémiologique appréciable permettant de mieux déterminer l'importance de la sous-détection. C'est ce qui a été fait dans notre application à la fièvre aphteuse au Cambodge. Dans le contexte général de lutte intense contre cette maladie en Asie du sud-est dans un objectif d'éradication (OIE, 2007), il serait judicieux de procéder à d'autres enquêtes ponctuelles similaires dans d'autres pays de la région pour déterminer objectivement la situation actuelle, et l'importance réelle de cette maladie. La répétition de telles applications dans les mêmes zones pourrait permettre d'étudier et de mettre en évidence une variation éventuelle de l'exhaustivité de la surveillance au cours du temps. Ces approches sont par conséquent fortement encouragées, bien qu'exigeant nécessairement des missions de terrain relativement coûteuses.

Dans les régions du Nord, où les moyens de surveillance des maladies infectieuses majeures sont généralement plus importants et où des protocoles de surveillance active sont souvent mis en place, les systèmes de surveillance sont

globalement plus robustes, et l'importance des maladies d'intérêt peut souvent être évaluée assez précisément à l'échelle de l'unité surveillée (en général l'animal) par des méthodes plus traditionnelles (Morignat *et al.*, 2006). L'intérêt des méthodes de capture-recapture dans de tels contextes reviendrait à compléter ces inférences (obtenues à l'échelle individuelle) en proposant une estimation de l'importance des maladies d'intérêt à l'échelle de l'unité épidémiologique élargie (en général troupeau), en utilisant des approches unilistes (tronquées ou enflées en zéro). C'est ce qui a été fait dans notre application à la tremblante classique ovine en France. Cependant, la tremblante classique ovine n'est peut être par le meilleur modèle d'application du fait du très petit nombre de cas détectés dans chaque élevage détecté par le système de surveillance. L'application de ces méthodes à des maladies réglementées dont la surveillance ne repose que sur des déclarations spontanées semble aussi être particulièrement judicieux (Bronner *et al.*, 2012).

3.2. Perspectives méthodologiques

3.2.1. Validation des méthodes de capture-recapture par simulation

Pour les applications à l'échelle des unités surveillées, il est relativement facile de comprendre mathématiquement le cheminement des méthodologies pour discuter les résultats. Cependant, comme on l'a remarqué, les applications à cette échelle sont peu courantes, et il est souvent nécessaire de passer à l'échelle des unités épidémiologiques élargies.

Cet élargissement introduit dans les données une notion nouvelle, l'hétérogénéité d'abondance liée au processus de diffusion des maladies, dont les effets sur le processus d'estimation par les méthodes de capture-recapture est encore inconnu. Il semblerait logique qu'elle produise une sous-estimation du nombre total d'unités épidémiologiques infectées (notamment pour les approches multilistes), mais l'ampleur de cette sous-estimation reste inconnue.

Le problème est que les épizooties, constituant l'objet d'étude de nos modèles, sont non-observables dans leur ensemble (elles sont observables uniquement de manière imparfaite à travers les systèmes de surveillance). L'estimation de la sous-détection produite par nos modèles ne peut donc pas être confrontée à la vraie valeur et la pertinence des adaptations proposées ne peut pas être testée (notamment l'utilisation d'un modèle binomial négatif pour modéliser le nombre de détections dans les approches unilistes). De plus, les épizooties ne sont pas reproductibles. Il est donc très difficile de

valider l'efficacité réelle des méthodes de capture-recapture pour estimer l'importance de la sous-détection en se fondant uniquement sur des données réelles. Nous proposons donc d'utiliser la théorie de la modélisation et de la simulation à travers le cadre de travail proposé par Bonté (2011) pour répondre à la question suivante :

« Quelle validité accorder à une étude de capture-recapture en surveillance des maladies infectieuses à l'échelle d'une unité épidémiologique élargie ? »

Pour répondre à cette question, nous proposons donc de modéliser l'objet du modèle (une épidémie et sa surveillance, de manière à connaître l'étendue de la sous-détection), de lui appliquer les méthodes de capture-recapture étudiées et de comparer les estimations obtenues avec la vraie valeur artificiellement créée. Une comparaison avec les méthodes traditionnelles d'estimation de prévalence présentées dans le paragraphe précédent, pourrait aussi être envisagée concomitamment.

Deux situations différentes pourront être étudiées, correspondant l'une à la situation où les unités épidémiologiques élargies sont indépendantes les unes des autres (similaire à l'application à la tremblante classique ovine en France), et l'autre où les unités épidémiologiques sont dépendantes car équivalentes à des aires géographiques (similaire aux applications de l'IAHP H5N1 en Thaïlande et en Egypte).

3.2.1.1. Unités épidémiologiques indépendantes

Modéliser l'objet du modèle serait dans ce cas assez simple. Cela consisterait à :

- Déterminer le nombre N_{TOT} d'unités épidémiologiques,
- Modéliser le statut infecté de chaque unité épidémiologique selon une loi de Bernoulli de paramètre p ,
- Modéliser le nombre d'unités surveillées infectées par unité épidémiologique infectée selon une loi binomiale négative tronquée en zéro de paramètres m et α (Lloyd-Smith, 2007),
- Modéliser la détection individuelle des unités surveillées par k protocole(s) de surveillance étudié(s) selon une (des) loi(s) de Bernoulli de paramètre(s) p_k . De 1 à 3 protocoles de détection homogènes et mutuellement exclusifs à l'échelle de l'unité surveillée pourront être envisagés.

Trois approches de capture-recapture pourront être étudiées :

- Approche multiliste à trois sources de détection (modèles log-linéaires),
- Approche uniliste n'utilisant que les cas détectés par une source de détection (modèles de Poisson et binomial négatif),

- Approche uniliste utilisant l'ensemble des cas détectés par le système de surveillance (modèles de Poisson et binomial négatif).

3.2.1.2. Unités épidémiologiques dépendantes

Cette situation reproduirait des contextes dans lesquels les unités surveillées sont spatialisées (par exemple des villages), les unités épidémiologiques correspondent à des aires géographiques contiguës (par exemple des sous-districts), et la maladie se propage de proche en proche.

Modéliser l'objet du modèle serait ici plus compliqué que dans la situation précédente et consisterait à :

- Construire le graphe du monde dans lequel se propagera la maladie : créer les unités surveillées (les nœuds du graphe) et les relations (liens du graphe) entre les unités surveillées (de manière à construire un graphe libre d'échelle).
- Déterminer les unités épidémiologiques.
- Modéliser la diffusion de la maladie dans le graphe par des modèles dynamiques jusqu'à obtenir un état stable d'oscillation de l'incidence.
- Modéliser la surveillance de la maladie comme précédemment

Les trois mêmes approches de capture-recapture pourront être étudiées.

Pour chaque simulation, l'estimation ponctuelle de la sensibilité du système de surveillance sera déterminée, ainsi que l'intervalle de confiance associé. Plusieurs paramètres d'exactitude et de précision pourront ainsi être mesurés sur l'ensemble des simulations (biais relatif moyen, précision relative moyenne, couverture de l'intervalle de confiance à 95%...). De cette manière, l'influence des différents paramètres de construction de l'objet d'étude sur la précision et l'exactitude de l'estimation pourra être étudiée et discutée pour répondre à la question de recherche énoncée ci-dessus.

3.2.2. Modélisation des détections multiples générées par des protocoles de détection distincts

Comme énoncé *supra*, les données issues d'un système de surveillance complexe peuvent être analysées soit selon une approche multiliste, soit selon une approche uniliste. Le problème vient du fait que dans chacune des approches, une quantité d'information relativement grande n'est pas valorisée.

Selon l'approche multiliste, les potentielles détections multiples de l'unité épidémiologique par un même protocole de surveillance ne sont pas utilisées car l'information pour chaque protocole est réduite à un système binaire : *oui* le protocole a détecté ce cas, ou *non* il ne l'a pas détecté. C'est typiquement ce qu'il se passe dans Del Rio Vilas *et al.* (2005) ou dans notre application à l'IAHP H5N1 en Egypte : que un ou cinq moutons infectés d'un même élevage soient détectés à l'abattoir, l'information qui sera introduite dans le modèle multiliste sera seulement « l'élevage a été détecté par la surveillance à l'abattoir ».

Selon l'approche uniliste, c'est l'information contenue dans l'identité des protocoles qui n'est pas utilisée. En effet, l'ensemble de l'information est résumée par des fréquences de détection. C'est typiquement ce qu'il se passe dans Del Rio Vilas et Böhning (2008) et dans notre application à la tremblante classique ovine : que trois moutons infectés d'un même élevage soient détectés à l'abattoir, ou que un soit détecté à l'abattoir et deux à l'équarrissage, l'information qui sera introduite dans le modèle uniliste sera seulement « l'élevage a été détecté trois fois ».

La nécessité d'essayer de développer une méthode statistique permettant de prendre en compte à la fois les différents protocoles de détections distincts (potentiellement dépendants les uns des autres) et les possibles détections multiples que chacun peut produire résulte de ce constat.

CONCLUSION GENERALE

Les systèmes de surveillance des maladies animales ont constamment besoin d'être évalués pour améliorer leur fonctionnement et la qualité des données générées (German *et al.*, 2001). Certains outils offrent des possibilités d'évaluation semi-quantitative, permettant de mettre en évidence les composants du système de surveillance pouvant être améliorés (Dufour, 1999 ; Hendrikx *et al.*, 2005, 2011). Cependant, il est aussi important d'évaluer les systèmes de surveillance de manière quantitative en estimant leur sensibilité (capacité à détecter tous les cas d'une maladie présente sur le territoire surveillé) (German, 2000).

Si les méthodes de capture-recapture ont déjà fait leurs preuves en tant qu'outil d'évaluation de la surveillance dans le domaine de la santé publique, leur développement en surveillance des maladies animales n'en est encore qu'à ses débuts. Le travail engagé pendant cette thèse a permis d'augmenter quelque peu le nombre d'applications et surtout d'élargir notablement les champs d'utilisation de ces méthodes au contexte de l'évaluation des systèmes de surveillance des maladies animales. Ainsi, des possibilités d'application de ces méthodes ont pu être dégagées, et des limites spécifiques à la surveillance des maladies animales ont pu être identifiées.

Les méthodes de capture-recapture permettent à un moindre coût d'estimer effectivement l'importance de la sous-détection d'une maladie animale sur un territoire, voire d'étudier les facteurs impliqués dans le processus de détection. La diversité des approches disponibles permet de s'adapter à la diversité des systèmes de surveillance existants en proposant pour la plupart des situations une méthode adaptée.

Ainsi, les données provenant de systèmes de surveillance permettant des détections multiples peuvent être le plus souvent valorisées directement, en utilisant une méthode adaptée à la structure des données. En revanche, les données provenant de systèmes de surveillance ne permettant pas de détections multiples ne peuvent être utilisées pour estimer la sous-détection qu'à la condition de créer une nouvelle source de détection, ce qui nécessite évidemment des coûts supplémentaires.

Dans des contextes aux ressources limitées où la surveillance des maladies infectieuses contagieuses est souvent d'une faible efficacité, il est donc possible et souhaitable d'envisager ponctuellement la création d'un protocole de détection additionnel pour corriger la prévalence apparente de la maladie grâce à une approche capture-recapture à deux sources. Malgré le coût inhérent à cette méthode, elle apparaît d'une bonne pertinence pour les prises de décision sanitaire car elle permet d'évaluer la situation épidémiologique « réelle » des maladies contagieuses d'intérêt mondial en corrigeant les prévalences apparentes issues de systèmes de surveillance imparfaits.

Certaines spécificités de l'élevage des animaux de rente et des mesures de contrôle des maladies animales semblent parfois limiter la pertinence de ces méthodes de capture-recapture en tant qu'outil d'évaluation des systèmes de surveillance. Ainsi, la notion d'unité épidémiologique élargie (par exemple le troupeau, le sous-district), qui paraît très intéressante car elle permet les détections multiples, introduit la notion d'hétérogénéité d'abondance. Cette hétérogénéité, liée au nombre d'unités infectées hétérogène entre les unités épidémiologiques, provoque une hétérogénéité des probabilités de détection de ces unités épidémiologiques et son impact sur l'estimation finale reste encore à déterminer. Enfin, dans le cas où l'élevage est considéré comme l'unité épidémiologique, les mesures de police sanitaire (abattage total notamment) souvent mises en place pour limiter les phénomènes de contagion, provoquent une dépendance négative des détections multiples au sein des élevages, conduisant vraisemblablement à une surestimation du nombre total d'élevages infectés, et donc à une sous-estimation de la sensibilité de la surveillance.

Le travail conduit dans le cadre de cette thèse ne s'est intéressé qu'à l'utilisation des méthodes de capture-recapture en tant qu'outil d'évaluation des systèmes de surveillance des maladies animales. Ces méthodes ont jusqu'à présent été utilisées sur des données préexistantes de surveillance, dans l'objectif d'estimer la fraction non détectée. Il serait intéressant de commencer à réfléchir si, à l'avenir, ces méthodes ne pourraient pas être considérées comme des outils de surveillance à part entière, directement intégrées dans les systèmes de surveillance.

L'ensemble de ce travail n'est donc qu'une introduction au domaine riche et prometteur qu'est l'utilisation des méthodes de capture-recapture en surveillance des maladies infectieuses animales. Il constitue le tremplin d'importants développements méthodologiques qui seront à faire en mobilisant d'autres compétences, notamment en modélisation et en statistique.

REFERENCES

- Abdelwhab, E.M., Hafez, H.M., 2011. An overview of the epidemic of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in Egypt: epidemiology and control challenges. *Epidemiology and infection* 139, 647-657.
- Abdi, H., 2006. The Kendall Rank Correlation Coefficient. In: Salkind, N.J. (Ed.) *Encyclopedia of Measurement and Statistics* Sage Publication Inc.
- Agarwal, D.K., Gelfand, A.E., Citron-Pousty, S., 2002. Zero-inflated models with application to spatial count data. *Environ. Ecol. Stat.* 9, 341-355.
- Agresti, A., 1990. *Categorical data analysis*. New York: John Wiley and Sons.
- Agresti, A., 1994. Simple capture-recapture models permitting unequal catchability and variable sampling efforts. *Biometrics* 50, 494-500.
- Akaike, H., 1974. A new look at the statistical identification model. *IEEE Trans Automat Control* 19, 716-723.
- Aly, M.M., Arafa, A., Hassan, M.K., 2008. Epidemiological findings of outbreaks of disease caused by highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in poultry in Egypt during 2006. *Avian diseases* 52, 269-277.
- Amonsin, A., Payungporn, S., Theamboonlers, A., Thanawongnuwech, R., Suradhat, S., Pariyothorn, N., Tantilertcharoen, R., Damrongwattanapokin, S., Buranathai, C., Chaisingh, A., Songserm, T., Poovorawan, Y., 2006. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology* 344, 480-491.
- Amstrup, S., McDonald, T., Manly, B., 2005. *Handbook of capture-recapture analysis*. Princeton University Press.
- Anselin, L., 2003. *GeoDa 0.9 User's Guide*. Spatial Analysis Laboratory. Department of Agricultural and Consumer Economics, University of Illinois, IL, Canada.
- Arnasson, A.N., 1973. The estimation of population size, migration rates and survival in a stratified population. *Researches on population ecology* 15, 1-8.
- Astagneau, P., Ancelle, T., 2011 (Ed.). *Surveillance épidémiologique*. Lavoisier, Paris.
- Baksh, F., Böhning, D., Lerdsuwansri, R., 2011. An extension of an over-dispersion test for count data. *Computational Statistics and data analysis* 55, 466-474.
- Bassili, A., Grant, A.D., El-Mohgazy, E., Galal, A., Glaziou, P., Seita, A., Abubakar, I., Bierrenbach, A.L., Crofts, J.P., van Hest, N.A., Estimating tuberculosis case detection rate in resource-limited countries: a capture-recapture study in Egypt. *Int J Tuberc Lung Dis* 14, 727-732.
- Baumgarten, L., Heim, D., Fatzer, R., Zurbriggen, A., Doherr, M.G., 2002. Assessment of the Swiss approach to scrapie surveillance. *Vet Rec* 151, 545-547.
- Baussano, I., Abbona, F., Veljkovic, A., Bugiani, M., 2008. [Incidence of tuberculosis in Piedmont Region in the period 2001-2003]. *Epidemiol Prev* 32, 85-92.

- Bayes, T., 1763. An essay towards solving a problem in the Doctrine of Chances. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 53, 370-418.
- Bellet, C., Vergne, T., Grosbois, V., Holl, D., Roger, F., Goutard, F., Evaluating the efficiency of participatory epidemiology to estimate the incidence and impacts of foot-and-mouth disease among livestock owners in Cambodia. *Acta Trop.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.03.010>
- Benschop, J., Spencer, S., Alban, L., Stevenson, M., French, N., 2010. Bayesian zero-inflated predictive modelling of herd-level Salmonella prevalence for risk-based surveillance. *Zoonoses Public Health* 57 Suppl 1, 60-70.
- Bichet, H., 1995. Le réseau Vega. Réseau vétérinaire d'épidémiologie globale appliquée. *Epidemiologie et santé animale* 27, 11-29.
- Bivand, R., 2007. spdep: Spatial dependence: weighting schemes, statistics and models. URL: <http://postgresql.mirrorservice.org/sites/lib.stat.cmu.edu/R/CRAN/src/contrib/Descriptions/spdep.html>.
- Bivand, R., Pebesma, E., Rubio, V., 2008. *Applied Spatial Data Analysis with R. Use R Series* Springer, Heidelberg.
- Black, J., McLarty, D., Mtasiwa, D., 1994. Capture-recapture techniques. Difficult to use in developing countries. *BMJ* 308, 531.
- Blickenstorfer, S., Schwermer, H., Engels, M., Reist, M., Doherr, M.G., Hadorn, D.C., 2011. Using scenario tree modelling for combined targeted and random herd sampling to substantiate freedom from disease. *Epidémiol. et santé anim.* 59-60, 78-79.
- Böhning, D., Dietz, E., Schlattmann, P., 1997. Zero-inflated count models and their applications in public health and social science. In: Rost, J., Langeheine, R. (Eds.) *Applications of latent trait and latent class models in the social sciences.* Waxmann, Münster, pp.333-344.
- Böhning, D., Suppawattanabodee, B., Kusolvisitkul, W., Viwatwongkasem, C., 2004. Estimating the number of drug users in Bangkok 2001: a capture-recapture approach using repeated entries in one list. *European journal of epidemiology* 19, 1075-1083.
- Böhning, D., Dietz, E., Kuhnert, R., Schön, D., 2005. Mixture models for capture-recapture count data. *Statistical Methods and Applications.*
- Böhning, D., Del Rio Vilas, V., 2008. Estimating the hidden number of scrapie affected holdings in Great Britain using a simple, truncated count model allowing for heterogeneity. *J Agr Biol Envir Stat* 13, 1-22.
- Böhning, D., 2008a. Editorial--Recent developments in capture-recapture methods and their applications. *Biometrical journal* 50, 954-956.
- Böhning, D., Del Rio Vilas, V.J., 2009. On the question of proportionality of the count of observed scrapie cases and the size of holding. *BMC veterinary research* 5, 17.
- Böhning, D., Kuhnert, R., Del Rio Vilas, V.J., 2011. Capture-recapture estimation by means of empirical Bayesian smoothing with an application to the distribution of hidden scrapie in Great Britain. *J. R. Statist. Soc. C* 60, 723-741.

- Bonté, B., 2011. Modélisation et simulation de l'interdépendance entre l'objet, l'observateur et le modèle de l'objet dans la triade de Minsky : application à la surveillance épidémiologique en santé animale. Thèse de l'université Montpellier II.
- Bray, R.S., 2004. The armies of pestilence: The effects of pandemics in History. ISBN 13: 9780718829490, 258 p.
- Bronner, A., Gay, E., Vergne, T., Grosbois, V., Hendrikx, P., Calavas, D., 2012. Analyse du dispositif de déclaration obligatoire des avortements bovins en France sur la campagne 2010-2011 à partir des méthodes de capture-recapture unilistes. *Epidémiologie et santé animale*.
- Bronsvort, B.M., Toft, N., Bergmann, I.E., Sorensen, K.J., Anderson, J., Malirat, V., Tanya, V.N., Morgan, K.L., 2006. Evaluation of three 3ABC ELISAs for foot-and-mouth disease non-structural antibodies using latent class analysis. *BMC veterinary research* 2, 30.
- Buckland, S., 1980. A modified analysis of the Jolly-Seber capture-recapture model. *Biometrics* 36, 419-435.
- Burnham, K., White, G., Anderson, D., 1984. Estimating the effect of hunting on annual survival rates of adult mallards. *Journal of wildlife management* 48, 350-361.
- Burnham, K., Anderson, D., 1998. *Model Selection and Inference: a Practical Information-theoretic Approach*. New York: Springer.
- Calavas, D., Philippe, S., Ducrot, C., Schelcher, F., Andreoletti, O., Belli, P., Fontaine, J., Perrin, G., Savey, M., 1999. Bilan et analyse de trente mois de fonctionnement du Réseau français d'épidémiosurveillance de la tremblante des petits ruminants. *Epidemiologie et santé animale* 35, 43-50.
- Cameron, A., Trivedi, P., 1998. *Regression analysis of count data*. Economtric Society Monographs N°30. Cambridge University Press.
- Cameron, A.R., Baldock, F.C., 1998. A new probability formula for surveys to substantiate freedom from disease. *Preventive veterinary medicine* 34, 1-17.
- Cameron, A.R., 1999. *Survey Toolbox for livestock diseases: a practical manual and software package for active surveillance in developing countries*. <http://aciar.gov.au/publication/MN054>
- Cannon, R.M., Roe, R.T., 1982 (Ed.). *Livestock disease surveys: a field manual for veterinarians*. Australian Government Publishing Service, Canberra.
- Capua, I., Marangon, S., 2006. Control of avian influenza in poultry. *Emerging infectious diseases* 12, 1319-1324.
- Catley, A., 1999. *Methods on the move: A review of veterinary uses of participatory approaches and methods focussing on experiences in dryland Africa*. International Institute for Environment and Development.
- Catley, A., Mariner, J., 2002. *Where there is no data: Participatory approaches to veterinary epidemiology in pastoral areas of the Horn of Africa*. International Institute for Environment and Development 110.

- CDC, 1988. Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 37 Suppl 5, 1-18.
- Chao, A., 1987. Estimating the population size for capture-recapture data with unequal catchability. *Biometrics* 43, 783-791.
- Chao, A., 1988. Estimating animal abundance with capture frequency data. *J. Wildl. Manage.* 52, 295-300.
- Chao, A., 1989. Estimating population size for sparse data in capture-recapture experiments. *Biometrics* 45, 427-438.
- Chao, A., 2001. An overview of closed capture-recapture models. *J Agr Biol Envir Stat* 6, 158-175.
- Chao, A., Tsay, P.K., Lin, S.H., Shau, W.Y., Chao, D.Y., 2001. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Statistics in medicine* 20, 3123-3157.
- Chao, A., Bunge, J., 2002. Estimating the number of species in a stochastic abundance model. *Biometrics* 58, 531-539.
- Chapman, C., 1951. Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological censuses. *U California Public Stat*, 1 : 131 - 160.
- Chotpitayasunondh, T., Ungchusak, K., Hanshaoworakul, W., Chunsuthiwat, S., Sawanpanyalert, P., Kijphati, R., Lochindarat, S., Srisan, P., Suwan, P., Osotthanakorn, Y., Anantasetagoon, T., Kanjanawasri, S., Tanupattarachai, S., Weerakul, J., Chaiwirattana, R., Maneerattanaporn, M., Poolsavathitikool, R., Chokephaibulkit, K., Apisarnthanarak, A., Dowell, S.F., 2005. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerging infectious diseases* 11, 201-209.
- Christensen, J., Stryhn, H., Vallieres, A., El Allaki, F., 2011. A scenario tree model for the Canadian Notifiable Avian Influenza Surveillance System and its application to estimation of probability of freedom and sample size determination. *Preventive veterinary medicine* 99, 161-175.
- Cleland, P., Chamnanpood, P., Baldock, F., Gleeson, L., 1995. An investigation of 11 outbreaks of foot-and-mouth disease in villages in northern Thailand. *Preventive veterinary medicine* 22, 293-302.
- Cleland, P., Baldock, F., Chamnanpood, P., Gleeson, L., 1996. Village level risk factors for foot-and-mouth disease in northern Thailand. *Preventive veterinary medicine* 26, 253-261.
- Clouscard, C., Beaudry, P., Elsen, J., Milan, D., Dussaucy, M., Bounneau, C., Schelcher, F., Chatelain, J., Launay, J., Laplanche, J., 1995. Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *Journal of general virology* 76, 2097-2101.
- Cochran, W., 1978. Laplace's ratio estimator. In: David HA, ed. *Contributions to survey sampling and applied statistics* New York: Academic press, 3-10.
- Cojocaru, C., van Hest, N.A., Mihaescu, T., Davies, P.D., 2009. Completeness of notification of adult tuberculosis in Iasi County, Romania: a capture-recapture analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 13, 1094-1099.

- Conn, P.B., Cooch, E.V., 2009. Multistate capture-recapture analysis under imperfect state observation: an application to disease models. *Journal of applied ecology* 46, 486-492.
- Consul, P.C., 1990. On some properties and applications of the Quasi Binomial distribution. *Communications in Statistics: theory and methods* 19, 477-504.
- Corbière, F., Barillet, F., Andréoletti, O., Fidelle, F., Laphitz-Bordet, N., Schelcher, F., Joly, P., 2007. Advanced survival models for risk-factors analysis in scrapie. *J Gen Virol* 88, 696-705.
- Cormack, R.M., 1964. Estimates of survival from the sighting of marked animals. *Biometrika* 51, 429-438.
- Cormack, R.M., 1989. Loglinear models for capture-recapture. *Biometrics* 45, 395-413.
- Cormack, R.M., 1999. Problems with using capture-recapture in epidemiology: an example of a measles epidemic. *Journal of clinical epidemiology* 52, 909-914.
- Coull, B.A., Agresti, A., 1999. The use of mixed logit models to reflect heterogeneity in capture-recapture studies. *Biometrics* 55, 294-301.
- Cousins, D., 2001. *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. *Rev Sci Tech* 20, 71-85.
- Crofts, J.P., Pebody, R., Grant, A., Watson, J.M., Abubakar, I., 2008. Estimating tuberculosis case mortality in England and Wales, 2001-2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 12, 308-313.
- Cruyff, M.J., van der Heijden, P.G., 2008. Point and interval estimation of the population size using a zero-truncated negative binomial regression model. *Biometrical journal* 50, 1035-1050.
- Dahiya, R.C., Gross, A.J., 1973. Estimating the zero-class from a truncated Poisson sample. *Journal of the American Statistical Association* 68, 731-733.
- Del Rio Vilas, V.J., Sayers, R., Sivam, K., Pfeiffer, D., Guitian, J., Wilesmith, J.W., 2005. A case study of capture-recapture methodology using scrapie surveillance data in Great Britain. *Preventive veterinary medicine* 67, 303-317.
- Del Rio Vilas, V.J., Bohning, D., 2008. Application of one-list capture-recapture models to scrapie surveillance data in Great Britain. *Preventive veterinary medicine* 85, 253-266.
- Dijkhuizen, A., 1999. The 1997-1998 outbreak of Classical Swine Fever in the Netherlands. *Preventive veterinary medicine* 42, 135-137.
- Dohoo, I., Martin, W., Stryhn, H., 2003. *Veterinary Epidemiologic Research*. AVC Inc., Charlottetown, PEI, Canada.
- Dorazio, R.M., Royle, J.A., 2003. Mixture models for estimating the size of a closed population when capture rates vary among individuals. *Biometrics* 59, 351-364.
- Dormann, C., McPherson, J., Araujo, M., Bivand, R., Bolliger, J., Carl, G., Davies, R., Hirzel, A., al., e., 2007. Methods to account for spatial autocorrelation in the analysis of species distributional data: a review. *Ecography* 30, 609-628.
- Draper, D., 1995. Assessment and propagation of model uncertainty (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society (Series B)* 57, 45-97.

- Drewe, J.A., Hoinville, L.J., Cook, A.J., Floyd, T., Stark, K.D., 2012. Evaluation of animal and public health surveillance systems: a systematic review. *Epidemiology and Infection* 140, 575-590.
- Drouin, P., Toux, Guittet, Bennejean, 1995. Le réseau national d'observations épidémiologiques en aviculture RNOEA. *Epidémiologie et santé animale* 27, 45-58.
- Dubos, F., Marechal, I., Tilmont, B., Courouble, C., Leclerc, F., Martinot, A., 2009. [Incidence of invasive meningococcal diseases in children in Northern France: usefulness and limits of the discharge code database for correcting compulsory notification data]. *Arch Pediatr* 16, 984-990.
- Ducrot, C., Bed'hom, B., Beringue, V., Coulon, J.B., Fourichon, C., Guerin, J.L., Krebs, S., Rainard, P., Sarradin, P., Schwartz-Cornil, I., Torny, D., Vayssier-Taussat, M., Zientara, S., Zundel, E., 2010. Enjeux et spécificités de la recherche en santé animale. *INRA Prod. Anim.* 23, 359-368.
- Dudley, J.P., 2009. Age-specific infection and death rates for human A(H5N1) avian influenza in Egypt. *Euro Surveill* 14.
- Dufour, B., 1993. Naissance et développement de l'épidémiosurveillance animale en France. *Epidemiol. Santé anim.* 23, 83-100.
- Dufour, B., Audigé, L., 1997. A proposed classification of veterinary epidemiosurveillance networks. *Rev Sci Tech* 16, 746-758.
- Dufour, B., Ouagal, M., Idriss, A., Maho, A., Saboun, M., Bidjeh, K., Hagar, A.I., Delafosse, A., 1998. Evaluation du réseau d'épidémiosurveillance tchadien : le REPIMAT. *Epidémiologie et santé animale* 33, 133-140.
- Dufour, B., 1999. Technical and economic evaluation method for use in improving infectious animal disease surveillance networks. *Vet Res* 30, 27-37.
- Dufour, B., La Vieille, S., 2000. Epidemiological surveillance of infectious diseases in France. *Vet Res* 31, 169-185.
- Dufour, B., Pouillot, R., Toma, B., 2001. Proposed criteria to determine whether a territory is free of a given animal disease. *Vet Res* 32, 545-563.
- Dufour, B., Hendriks, P., Toma, B., 2006. [The design and establishment of epidemiological surveillance systems for high-risk diseases in developed countries]. *Rev Sci Tech* 25, 187-198.
- Dufour, B., Hendriks, P., 2011 (Ed.). *Surveillance épidémiologique en santé animale*. Quae editions, p. 341.
- Durusoy, R., Karababa, A.O., Completeness of hepatitis, brucellosis, syphilis, measles and HIV/AIDS surveillance in Izmir, Turkey. *BMC Public Health* 10, 71.
- Edwards, W.R., Eberhardt, L., 1967. Estimating cottontail abundance from livetrapping data. *Journal of wildlife management* 31, 87-96.

- Elbers, A.R., Stageman, A., Moser, H., Ekker, H., Smak, J., Pluimers, F., 1999. The classical swine fever epidemics 1997-1998 in the Netherlands: descriptive epidemiology. *Preventive veterinary medicine* 42, 157-184.
- Enserink, M., 2006. Emerging infectious diseases. During a hot summer, bluetongue virus invades northern Europe. *Science* 313, 1218-1219.
- FAO, 2009. La situation mondiale de l'alimentation et de l'agriculture : le point sur l'élevage. ISSN 0251-1460.
- FAO, 2011. EMPRES: H5N1 HPAI Global Overview April-June 2011. 28.
- FAO-OIE-WHO, 2010. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces: A tripartite concept note.
- Fediaevsky, A., Gasqui, P., Calavas, D., Ducrot, C., 2010. Discrepant epidemiological patterns between classical and atypical scrapie in sheep flocks under French TSE control measures. *The veterinary Journal* 185, 338-340.
- Ferguson, N.M., Donnelly, C.A., Anderson, R.M., 2001. Transmission intensity and impact of control policies on the foot and mouth epidemic in Great Britain. *Nature* 413, 542-548.
- Fienberg, S., 1972. The multiple-recapture census for closed populations and incomplete 2^k contingency tables. *Biometrika* 59, 591-603.
- Flores, O., Rossi, V., Mortier, F., 2009. Autocorrelation offsets zero-inflation in models of tropical saplings density. *Ecological modelling* 220, 1797-1809.
- Forman, S., Le Gall, F., Belton, D., Evans, B., Francois, J.L., Murray, G., Sheesley, D., Vandersmissen, A., Yoshimura, S., 2009. Moving towards the global control of foot and mouth disease: an opportunity for donors. *Rev Sci Tech* 28, 883-896.
- Fraser, C., Donnelly, C.A., Cauchemez, S., Hanage, W.P., Van Kerkhove, M.D., Hollingsworth, T.D., Griffin, J., Baggaley, R.F., Jenkins, H.E., Lyons, E.J., Jombart, T., Hinsley, W.R., Grassly, N.C., Balloux, F., Ghani, A.C., Ferguson, N.M., Rambaut, A., Pybus, O.G., Lopez-Gatell, H., Alpuche-Aranda, C.M., Chapela, I.B., Zavala, E.P., Guevara, D.M., Checchi, F., Garcia, E., Hugonnet, S., Roth, C., 2009. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science* 324, 1557-1561.
- Gallay, A., Nardonei, A., Vaillant, V., Desenclos, J.C., 2002. [The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application]. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 50, 219-232.
- Gelman, A., Carlin, J., Stern, H., Rubin, D., 2004. *Bayesian Data Analysis*, second edition. In: Chatfield, C., Tanner, M., Zideck, J. (Eds.) Boca Raton: CRC Press.
- German, R.R., 2000. Sensitivity and predictive value positive measurements for public health surveillance systems. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 11, 720-727.
- German, R.R., Lee, L.M., Horan, J.M., Milstein, R.L., Pertowski, C.A., Waller, M.N., 2001. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep* 50, 1-35; quiz CE31-37.

- Gilbert, M., Chaitaweesub, P., Parakamawongsa, T., Premashthira, S., Tiensin, T., Kalpravidh, W., Wagner, H., Slingenbergh, J., 2006. Free-grazing ducks and highly pathogenic avian influenza, Thailand. *Emerging infectious diseases* 12, 227-234.
- Gilbert, M., Xiao, X., Chaitaweesub, P., Kalpravidh, W., Premashthira, S., Boles, S., Slingenbergh, J., 2007. Avian influenza, domestic ducks and rice agriculture in Thailand. *Agric Ecosyst Environ* 119, 409-415.
- Gilbert, M., Pfeiffer, D., 2012. Risk factor modelling of the spatio-temporal patterns of highly pathogenic avian influenza (HPAIV) H5N1: A review. *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*.
- Gill, G.V., Ismail, A.A., Beeching, N.J., Macfarlane, S.B., Bellis, M.A., 2003. Hidden diabetes in the UK: use of capture-recapture methods to estimate total prevalence of diabetes mellitus in an urban population. *Journal of the Royal Society of Medicine* 96, 328-332.
- Goutard, F.L., Paul, M., Tavoranpanich, S., Housse, I., Chanachai, K., Thanapongtharm, W., Cameron, A., Stark, K.D., Roger, F., 2012. Optimizing early detection of avian influenza H5N1 in backyard and free-range poultry production systems in Thailand. *Preventive veterinary medicine*.
- Hald, A., 1998. A history of mathematical statistics from 1750 to 1930 (Eds.). *Wiley Series in Probability and Statistics*.
- Hanshaoworakul, W., Simmerman, J.M., Narueponjirakul, U., Sanasuttipun, W., Shinde, V., Kaewchana, S., Areechokechai, D., Levy, J., Ungchusak, K., 2009. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PLoS One* 4, e6051.
- Hendriks, P., Dufour, B., 2004. Méthode d'élaboration des indicateurs de performance des réseaux de surveillance épidémiologique des maladies animales. *Epidémiol. et santé anim.* 46, 71-85.
- Hendriks, P., Chazel, M., Buret, Y., Dufour, B., 2005. Development of performance indicators for the bovine clinical salmonellosis surveillance network in France. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 52, 465-475.
- Hendriks, P., Gay, E., Chazel, M., Moutou, F., Danan, C., Richomme, C., Boue, F., Souillard, R., Gauchard, F., Dufour, B., (2011). OASIS: an assessment tool of epidemiological surveillance systems in animal health and food safety. *Epidemiology and infection*, 1-11.
- Hilbe, J., 2007. *Negative Binomial Regression*. Cambridge (UK): Cambridge University Press.
- Hoinville, L.J., Hoek, A., Gravenor, M.B., McLean, A.R., 2000. Descriptive epidemiology of scrapie in Great Britain: results of a postal survey. *Vet Rec* 146, 455-461.
- Hood, G.M., Barry, S.C., Martin, P.A., 2009. Alternative methods for computing the sensitivity of complex surveillance systems. *Risk Anal* 29, 1686-1698.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1993. Effect of variation in probability of ascertainment by sources ("variable catchability") upon "capture-recapture" estimates of prevalence. *American journal of epidemiology* 137, 1148-1166.

- Hook, E.B., Regal, R.R., 1995. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiologic reviews* 17, 243-264.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1997. Validity of Methods for Model Selection, Weighting for Model Uncertainty, and Small Sample Adjustment in Capture-Recapture Estimation. *American journal of epidemiology* 145, 1138-1144.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1999. Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology. *Journal of clinical epidemiology* 52, 917-926; discussion 929-933.
- Howitz, M.F., Samuelsson, S., Molbak, K., 2008. Declining incidence of meningococcal disease in Denmark, confirmed by a capture-recapture analysis for 1994 and 2002. *Epidemiology and infection* 136, 1088-1095.
- Hunter, N., Cairns, D., Foster, J.D., Smith, G., Goldmann, W., Donnelly, K., 1997. Is scrapie solely a genetic disease? *Nature* 386, 137.
- IWGDMF, 1995a. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *American journal of epidemiology* 142, 1047-1058.
- IWGDMF, 1995b. Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *American journal of epidemiology* 142, 1059-1068.
- Jackman, S., 2008. *pscl: Classes and Methods for R Developed in the Political Science Computational Laboratory*, Stanford University. URL <http://CRAN.R-project.org/package=pscl>.
- Jolly, G.M., 1965. Explicit estimates from capture-recapture data with both death and immigration-stochastic model. *Biometrika* 52, 225-247.
- Joseph, L., Gyorkos, T.W., Coupal, L., 1995. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. *American journal of epidemiology* 141, 263-272.
- Kandeel, A., Manoncourt, S., Abd el Kareem, E., Mohamed Ahmed, A.N., El-Refaie, S., Essmat, H., Tjaden, J., de Mattos, C.C., Earhart, K.C., Marfin, A.A., El-Sayed, N., 2010. Zoonotic transmission of avian influenza virus (H5N1), Egypt, 2006-2009. *Emerging infectious diseases* 16, 1101-1107.
- Keawcharoen, J., Oraveerakul, K., Kuiken, T., Fouchier, R.A., Amonsin, A., Payungporn, S., Noppornpanth, S., Wattanodorn, S., Theambooniers, A., Tantilertcharoen, R., Pattanarangsarn, R., Arya, N., Ratanakorn, P., Osterhaus, D.M., Poovorawan, Y., 2004. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerging infectious diseases* 10, 2189-2191.
- Keeling, M.J., Rohani, P., 2008. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. Princeton University Press.
- Kivaria, F.M., Noordhuizen, J.P., 2009. Capture-recapture analysis of East Coast fever in smallholder dairy herds in the Dar es Salaam region of Tanzania. *Vet J* 184, 187-193.

- Kuhnert, R., Bohning, D., 2009. CAMCR: Computer-Assisted Mixture model analysis for Capture-Recapture count data. *AStA Adv Stat Anal* 93, 61-71.
- Ladhani, S., Garbash, M., Whitty, C.J., Chiodini, P.L., Aibara, R.J., Riordan, F.A., Shingadia, D., Prospective, national clinical and epidemiologic study on imported childhood malaria in the United Kingdom and the Republic of Ireland. *Pediatr Infect Dis J* 29, 434-438.
- Lambert, D., 1992. Zero-inflated Poisson regression with an application to defects in manufacturing. *Technometrics* 34, 1-14.
- Lambo, J.A., Khahro, Z.H., Memon, M.I., Lashari, M.I., Completeness of reporting and case ascertainment for neonatal tetanus in rural Pakistan. *Int J Infect Dis* 15, e564-568.
- Langmuir, A.D., 1963. The surveillance of communicable disease of national importance. *N. Eng. J. Med.* 268, 182-192.
- Laplace, S.P., 1786. Sur les naissances, les mariages et les morts. In: *Histoire de l'Académie Royale des Sciences Année 1783*, 693.
- Laporte, R.E., 1994. Assessing the human condition: capture-recapture techniques. *BMJ* 308, 5-6.
- Lebreton, J., Burnham, K., Clobert, J., Anderson, D., 1992. Modeling survival and testing biological hypothesis using marked animals : a unified approach with case studies. *Ecological monographs* 62, 67-118.
- Lebreton, J., Pradel, R., 2002. Multistate recapture models: modelling incomplete individual histories. *Journal of applied Statistics* 29, 353-369.
- Leforban, Y., 1999. Prevention measures against foot-and-mouth disease in Europe in recent years. *Vaccine* 17, 1755-1759.
- Le Petit Robert, 1992. *Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française*. Le Robert, Paris, France.
- Liese, J.G., Grote, V., Rosenfeld, E., Fischer, R., Belohradsky, B.H., v Kries, R., 2008. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 27, 119-124.
- Lincoln, F., 1930. Calculating waterfowl abundance on the basis of banding returns. Circular no. 118. Washington DC: US Department of Agriculture, 1-4.
- Lloyd-Smith, J.O., Schreiber, S.J., Kopp, P.E., Getz, W.M., 2005. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature* 438, 355-359.
- Lloyd-Smith, J.O., 2007. Maximum likelihood estimation of the negative binomial dispersion parameter for highly overdispersed data, with applications to infectious diseases. *PLoS One* 2, e180.
- Lockhart, C.Y., 2008. Surveillance for diseases of poultry with specific reference to avian influenza. PhD Thesis at Massey University, New Zealand.
- Long, J.S., 1997. Regression models for categorical dependent variables. Thousand Oaks, CA: Sage.

- Machado, M., 1968. An Industry in Crisis. Mexican-United States Cooperation in the Control of Foot-And-Mouth Disease. University of California Press, Berkeley, CA.
- MacKenzie, D.I., Nichols, J.D., Royle, J.A., Pollock, K.H., Bailey, L.B., Hines, J.E., 2006. Occupancy Estimation and Modeling: Inferring Patterns and Dynamics of Species Occurrence. Academic Press, Elsevier. San Diego, CA.
- Maia-Elkhoury, A.N., Carmo, E.H., Sousa-Gomes, M.L., Mota, E., 2007. [Analysis of visceral leishmaniasis reports by the capture-recapture method]. *Rev Saude Publica* 41, 931-937.
- Majeed, F.A., Voss, S., 1995. Performance indicators for general practice. *BMJ* 311, 209-210.
- Marquetoux, N., Paul, M., Wongnarkpet, S., Poolkhet, C., Thanapongtharm, W., Roger, F., Ducrot, C., Chalvet-Monfray, K., 2012. Estimating spatial and temporal variations of the reproduction number for highly pathogenic avian influenza H5N1 epidemic in Thailand. *Preventive veterinary medicine*.
- Martin, G.T., Wintle, A.B., Rhodes, J.R., Field, A.S., Low-Choy, J.S., Tyre, A.J., Possingham, P.H., 2005. Zero tolerance ecology: improving ecological inference by modelling the source of zero observations. *Ecology letters* 8, 1235-1246.
- Martin, P.A., Cameron, A.R., Greiner, M., 2007a. Demonstrating freedom from disease using multiple complex data sources 1: a new methodology based on scenario trees. *Preventive veterinary medicine* 79, 71-97.
- Martin, P.A., Cameron, A.R., Barfod, K., Sergeant, E.S., Greiner, M., 2007b. Demonstrating freedom from disease using multiple complex data sources 2: case study--classical swine fever in Denmark. *Preventive veterinary medicine* 79, 98-115.
- Moennig, V., 2000. Introduction to classical swine fever: virus, disease and control policy. *Vet Microbiol* 73, 93-102.
- Morignat, E., Cazeau, G., Biacabe, A.G., Vinard, J.L., Bencsik, A., Madec, J.Y., Ducrot, C., Baron, T., Calavas, D., 2006. Estimates of the prevalence of transmissible spongiform encephalopathies in sheep and goats in France in 2002. *Vet. Rec.* 158, 683-687.
- Morris, R.S., 1991. Information systems for animal health: objectives and components. *Rev Sci Tech* 10, 13-23.
- Murray, E.J., Morse, S.S., 2011. Seasonal oscillation of human infection with influenza A/H5N1 in Egypt and Indonesia. *PLoS One* 6, e24042.
- Navaratna, W.C., Del Rio Vilas, V.J., Bohning, D., 2008. Extending Zelterman's approach for robust estimation of population size to zero-truncated clustered Data. *Biometrical journal* 50, 584-596.
- Nichols, J.D., Hine, J.E., Pollock, K.H., Hinz, R.L., Link, W.A., 1994. A methodological framework for estimating breeding proportions and testing biological hypotheses about the cost of reproduction with capture-recapture data. *Ecology* 75, 2052-2065.
- Nicolle, C., 1939. *Destin des maladies infectieuses*. 3ème Edition, Paris, 303pp.

- Nocard, E., Leclainche, E., 1898. Les maladies microbiennes des animaux. 2ème Edition Masson G. Paris 956pp.
- Ntzoufras, I., 2009. Bayesian Modeling using WinBUGS. New York: John Wiley and Sons.
- Odega, C.C., Fatiregun, A.A., Osagbemi, G.K., Completeness of suspected measles reporting in a southern district of Nigeria. *Public Health* 124, 24-27.
- OIE, 2007. SEAFMD 2020: A roadmap for foot and mouth disease freedom with vaccination by 2020 in South-East Asia. <http://www.seafmd-rcu.oie.int/documents/SEAFMD%202020%20WEB%20Version.pdf>.
- OMC, 1995. Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures. In: The Results of the Uruguay Round of Multilateral trade negotiations: the legal text WTO, Geneva, 558 pp.
- Paranthaman, K., Kent, L., McCarthy, N., Gray, S.J., 2009. Invasive meningococcal disease: completeness and timeliness of reporting of confirmed cases in Thames Valley, 2006-2007. *Public Health* 123, 805-808.
- Paul, M., Tavoranpanich, S., Abrial, D., Gasqui, P., Charras-Garrido, M., Thanapongtharm, W., Xiao, X., Gilbert, M., Roger, F., Ducrot, C., Anthropogenic factors and the risk of highly pathogenic avian influenza H5N1: prospects from a spatial-based model. *Vet Res* 41, 28.
- Perrin, J.B., Ducrot, C., Vinard, J.L., Morignat, E., Calavas, D., Hendrikx, P., 2012. Assessment of the utility of routinely collected cattle census and disposal data for syndromic surveillance. *Preventive veterinary medicine* doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.015
- Petersen, C., 1896. The yearly immigration of young plaice into the Limfjord from the German sea. *Rep Dan Biol Stat* 6, 1-48.
- Peyre, M., Samaha, H., Makonnen, Y.J., Saad, A., Abd-Elnabi, A., Galal, S., Ettel, T., Dauphin, G., Lubroth, J., Roger, F., Domenech, J., 2009. Avian influenza vaccination in Egypt: Limitations of the current strategy. *J Mol Genet Med* 3, 198-204.
- Peyre, M., Hendrikx, P., Pahn Thi Thanh, H., Do Huu, D., Goutard, F., Desvaux, S., Roger, F., 2011. Evaluation of surveillance systems in animal health: the need to adapt the tools to the contexts of developing countries, results from a regional workshop in Southeast Asia. *Epidémiol. et santé anim.* 59-60, 415-417.
- Philippe, S., Ducrot, C., Roy, P., Remontet, L., Jarrige, N., Calavas, D., 2005. Sheep feed and scrapie, France. *Emerging infectious diseases* 11, 1274-1279.
- Pitard, A., Viel, J.F., 1997. Some methods to address collinearity among pollutants in epidemiological time series. *Statistics in medicine* 16, 527-544.
- Pledger, S., Phillpot, P., 2008. Using mixtures to model heterogeneity in ecological capture-recapture studies. *Biometrical journal* 50, 1022-1034.
- Pollock, K., 1975. A K-sample tag-recapture model allowing for unequal survival and catchability. *Biometrika* 62, 577-583.

- Porten, K., Sailor, K., Comte, E., Njikap, A., Sobry, A., Sihom, F., Meva'a, A., Eyangoh, S., Myatt, M., Nackers, F., Grais, R.F., 2009. Prevalence of Buruli ulcer in Akonolinga health district, Cameroon: results of a cross sectional survey. *PLoS Negl Trop Dis* 3, e466.
- Pradel, R., 2005. Multievent: an extension of multistate capture-recapture models to uncertain states. *Biometrics* 61, 442-447.
- Puza, B., Johnson, H., O'Neill, T., Barry, S., 2008. Bayesian truncated Poisson regression with application to Dutch illegal immigrant data. *Communications in Statistics: simulation and computation* 37, 1565-1577.
- R-Development-Core-Team, 2011. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.r-project.org>.
- Ribeiro, J., Diggle, P.J., 2012. geoR: Analysis of geostatistical data. URL: <http://cran.r-project.org/web/packages/geoR/index.html>.
- Rossi, S., Toigo, C., Hars, J., Pol, F., Hamann, J.L., Depner, K., Le Potier, M.F., 2011. New insights on the management of wildlife diseases using multi-state recapture models: the case of classical swine fever in wild boar. *PLoS One* 6, e24257.
- Rowe, G., Wright, G., 2001. Expert opinions in forecasting: the role of the Delphi technique. In: Armstrong, J. (Ed.), *Principles of Forecasting*. Boston, pp.125-144.
- Royle, J.A., Nichols, J.D., 2003. Estimating abundance from repeated presence-absence data data or point counts. *Ecology* 84, 777-790.
- Royle, J.A., Nichols, J.D., Kéry, M., 2005. Modelling occurrence and abundance of species when detection is imperfect. *Oikos* 110, 353-359.
- Rweyemamu, M., Roeder, P., Mackay, D., Sumption, K., Brownlie, J., Leforban, Y., Valarcher, J.F., Knowles, N.J., Saraiva, V., 2008. Epidemiological patterns of foot-and-mouth disease worldwide. *Transbound Emerg Dis* 55, 57-72.
- Salman, Stark, K.D., Zepeda, C., 2003. Quality assurance applied to animal disease surveillance systems. *Rev Sci Tech* 22, 689-696.
- Schnabel, Z.E., 1938. The estimation of the total fish population of a lake. *Am Math Mon*, 348-352.
- Schwarz, C.J., 1978. Estimating the dimension of a model. *Ann Stat* 6, 461-464.
- Schwarz, C.J., Schweigert, J.F., Arnasson, A.N., 1993. Estimating migration rates using tad-recovery data. *Biometrics* 49, 177-193.
- Scollnik, D., 1997. Inference concerning the size of the zero class from an incomplete Poisson sample. *Communications in Statistics: theory and methods* 26, 221-236.
- Seber, G.A., 1965. A note on the multiple recapture census. *Biometrika* 52, 249-259.
- Seber, G.A., 1970. The effects of trap response on tag recapture estimates. *Biometrics* 26, 13-22.
- Seber, G.A., 1992. A review of estimating animal abundance II. *Int Stat Rev* 60, 129-166.

- Songserm, T., Jam-on, R., Sae-Heng, N., Meemak, N., Hulse-Post, D.J., Sturm-Ramirez, K.M., Webster, R.G., 2006. Domestic ducks and H5N1 influenza epidemic, Thailand. *Emerging infectious diseases* 12, 575-581.
- Spiegelhalter, D., Best, N., Carlin, B., van der Linde, A., 2002. Bayesian measures of model complexity and fit. *J. R. Statist. Soc. B* 64, 583-639.
- Spiegelhalter, D., Thomas, A., Best, N., Lunn, D., 2003. WinBUGS User Manual Version 1.4. URL: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/manual14.pdf>.
- Ståhl, K., Kampa, J., Alenius, S., Persson Wadman, A., Baule, C., Aiumlamai, S., Belak, S., 2007. Natural infection of cattle with an atypical 'HoBi'-like pestivirus--implications for BVD control and for the safety of biological products. *Vet Res* 38, 517-523.
- Stärk, K.D., Regula, G., Hernandez, J., Knopf, L., Fuchs, K., Morris, R.S., Davies, P., 2006. Concepts for risk-based surveillance in the field of veterinary medicine and veterinary public health: review of current approaches. *BMC Health Serv Res* 6, 20.
- Stasinopoulos, D.M., Rigby, R.A., 2007. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. *J Stat Soft* 23.
- Stasinopoulos, D.M., Rigby, R.A., 2010. Gamlss.tr: Generating and fitting truncated (gamlss.family) distributions. R package version 4.0-4 <http://CRAN.R-project.org/package=gamlss.tr>.
- Steinfeld, H., Mooney, H.A., Schneider, F., Neville, L.E., 2010. *Livestock in a changing landscape: drivers, consequences and responses*. Volume 1. Chicago: Island Press. 416pp.
- Sutmoller, P., Barteling, S.S., Olascoaga, R.C., Sumption, K.J., 2003. Control and eradication of foot-and-mouth disease. *Virus Res* 91, 101-144.
- Teankam, K., Tantilertcharoen, R., Boomserm, T., Suadsong, S., Banlunara, W., 2006. Malignant Catarrhal fever in swamp buffaloes (*Bubalus bubalis*): a retrospective pathological study of outbreaks in Thailand. *Thai J. Vet. Med.* 36, 19-30.
- Thacker, S.B., Stroup, D.F., 1994. Future directions for comprehensive public health surveillance and health information systems in the United States. *American journal of epidemiology* 140, 383-397.
- Tiensin, T., Chaitaweesub, P., Songserm, T., Chaisingh, A., Hoonsuwan, W., Buranathai, C., Parakamawongsa, T., Premashthira, S., Amonsin, A., Gilbert, M., Nielen, M., Stegeman, A., 2005. Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerging infectious diseases* 11, 1664-1672.
- Tiensin, T., Nielen, M., Songserm, T., Kalpravidh, W., Chaitaweesub, P., Amonsin, A., Chotiprasatintara, S., Chaisingh, A., Damrongwatanapokin, S., Wongkasemjit, S., Antarasena, C., Songkitti, V., Chanachai, K., Thanapongtham, W., Stegeman, J.A., 2007. Geographic and temporal distribution of highly pathogenic avian influenza A virus (H5N1) in Thailand, 2004-2005: an overview. *Avian diseases* 51, 182-188.
- Tilling, K., Sterne, J.A., 1999. Capture-recapture models including covariate effects. *American journal of epidemiology* 149, 392-400.

- Tilling, K., Sterne, J.A., Wolfe, C.D., 2001. Estimation of the incidence of stroke using a capture-recapture model including covariates. *International journal of epidemiology* 30, 1351-1359.
- Toma, B., Bénet, J.J., Dufour, B., Eloit, M., Moutou, F., Sanaa, M., 1991(Ed.). *Glossaire d'épidémiologie animale*. Point vétérinaire, Paris.
- Toma, B., Dufour, B., Sanaa, M., Bénet, J.J., Moutou, F., Louza, A., Ellis, P., Shaw, A., 1999 (Ed.). *Applied veterinary epidemiology and the control of disease in populations*. AEEMA, France.
- Trevennec, K., Leger, L., Lyazrhi, F., Baudon, E., Cheung, C.Y., Roger, F., Peiris, M., Garcia, J.M., 2011. Transmission of pandemic influenza H1N1 (2009) in Vietnamese swine in 2009-2010. *Influenza Other Respi Viruses*. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00324.x
- Trijbels-Smeulders, M., de Jonge, G.A., Pasker-de Jong, P.C., Gerards, L.J., Adriaanse, A.H., van Lingen, R.A., Kollee, L.A., 2007. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in the Netherlands before and after introduction of guidelines for prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 92, F271-276.
- Tum, S., Sar, C., Bourn, D., 2011. Policy Implications of foot-and-mouth disease in Cambodia. *Epidémiologie et santé animale* 59-60, 441-443.
- Ungchusak, K., Auewarakul, P., Dowell, S.F., Kitphati, R., Auwanit, W., Puthavathana, P., Uiprasertkul, M., Boonnak, K., Pittayawonganon, C., Cox, N.J., Zaki, S.R., Thawatsupha, P., Chittaganpitch, M., Khontong, R., Simmerman, J.M., Chunsuttiwat, S., 2005. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 352, 333-340.
- Valarcher, J.F., Leforban, Y., Rweyemamu, M., Roeder, P.L., Gerbier, G., Mackay, D.K., Sumption, K.J., Paton, D.J., Knowles, N.J., 2008. Incursions of foot-and-mouth disease virus into Europe between 1985 and 2006. *Transbound Emerg Dis* 55, 14-34.
- van der Heijden, P.G., Bustami, R., Cruyff, M.J., Engbersen, G., Houwelingen, H., 2003. Point and interval estimation of the population size using the truncated Poisson regression model. *Statistical Modelling* 3.
- van Hest, R., 2007. *Capture-recapture methods in surveillance of tuberculosis and other infectious diseases (thesis)*. Rotterdam: Erasmus University.
- van Hest, N.A., Hoebe, C.J., Den Boer, J.W., Vermunt, J.K., Ijzerman, E.P., Boersma, W.G., Richardus, J.H., 2008a. Incidence and completeness of notification of Legionnaires' disease in The Netherlands: covariate capture-recapture analysis acknowledging regional differences. *Epidemiology and infection* 136, 540-550.
- van Hest, N.A., Grant, A.D., Smit, F., Story, A., Richardus, J.H., 2008b. Estimating infectious diseases incidence: validity of capture-recapture analysis and truncated models for incomplete count data. *Epidemiology and infection* 136, 14-22.
- van Hest, R., Grant, A., Abubakar, I., 2011. Quality assessment of capture-recapture studies in resource-limited countries. *Trop Med Int Health*.
- Vong, S., Goyet, S., Ly, S., Ngan, C., Huy, R., Duong, V., Wichmann, O., Letson, G.W., Margolis, H.S., Buchy, P., Under-recognition and reporting of dengue in Cambodia: a capture-recapture

- analysis of the National Dengue Surveillance System. *Epidemiology and Infection* 140, 491-499.
- Wahlström, H., Isomursu, M., Hallgren, G., Christensson, D., Cedersmyg, M., Wallansten, A., Hjertqvist, M., Uhlhorn, H., Davidson, R., Hopp, P., 2011. Demonstrating freedom from *Echinococcus multilocularis* in Sweden, Finland and mainland Norway using species specific design prevalences. *Epidémiol. et santé anim.* 59-60, 75-77.
- Walker, P., Cauchemez, S., Hartemink, N., Tiensin, T., Ghani, A.C., Outbreaks of H5N1 in poultry in Thailand: the relative role of poultry production types in sustaining transmission and the impact of active surveillance in control. *J R Soc Interface*. DOI: 10.1098/rsif.2012.0022
- Wilson, R., Collins, M., 1992. Capture-recapture estimation with samples of size one using frequency data. *Biometrika* 79, 543-553.
- Wittes, J., Sidel, V.W., 1968. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *J Chronic Dis* 21, 287-301.
- Wittes, J., 1972. On the bias and estimated variance of Chapman's two-sample capture-recapture population estimate. *Biometrics*, 28:592-597.
- Wittes, J., 1974. Applications of a multinomial capture-recapture model to epidemiological data. *J Am Stat* 69, 93-107.
- Xiao, X., Boles, S., Frohling, S., Li, C., Babu, J.Y., Salas, W., Moore, B., 2006. Mapping paddy rice agriculture in south and Southeast Asia using multi-temporal MODIS images. *Remote Sens. Environ.* 100, 95-113.
- Zepeda, C., Salman, M., Ruppner, R., 2001. International trade, animal health and veterinary epidemiology: challenges and opportunities. *Preventive veterinary medicine* 48, 261-271.
- Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., Tanner, M., From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Preventive veterinary medicine* 101, 148-156.

Annexe 1

A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia

G Model
PREVET-3083; No. of Pages 9

ARTICLE IN PRESS

Preventive Veterinary Medicine xxx (2012) xxx–xxx



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Preventive Veterinary Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/prevetmed



A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia

Timothée Vergne^{a,b,*}, Vladimir Grosbois^a, Benoît Durand^b, Flavie Goutard^a,
Camille Bellet^a, Davun Holl^c, François Roger^a, Barbara Dufour^d

^a Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD), Département ES, UR22, TA C22/E, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France

^b ANSES, Laboratoire de Santé Animale, Maisons-Alfort, 23 avenue du Général de Gaulle, Maisons Alfort Cedex F94706, France

^c National Veterinary Research Institute, Phnom Penh, Cambodia

^d EpiMAI/ENVA Maisons-Alfort, 23 avenue du Général de Gaulle, Maisons Alfort Cedex F94706, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 July 2011

Received in revised form

15 November 2011

Accepted 6 December 2011

Keywords:

Capture–recapture

Foot-and-mouth disease

Surveillance

Evaluation

Cambodia

Veterinary epidemiology

ABSTRACT

We performed a two-source capture–recapture analysis for estimating the true number of villages that experienced clinical cases of foot-and-mouth disease (FMD) in 2009 in Svay Rieng province, Cambodia, and assessing the completeness of the official case-reporting procedure. As a first source, we used the 2009 official dataset made up of the 15 FMD-infected villages that were reported to the provincial authorities, and enlarged this list by assuming that all the villages located at less than 4 km from one of these villages also experienced clinical cases in 2009. In addition, we created a retrospective detection protocol using participatory tools cross-checked against a serological survey that detected 13 infected villages. The capture–recapture analysis of these two detection sources led us to the conclusion that 315 (CI_{95%} 117–514) villages experienced clinical cases of foot-and-mouth disease in Svay Rieng province in 2009, corresponding to a village-level annual prevalence rate of 0.46 (CI_{95%} 0.17–0.74). The official reporting rate to provincial authorities could therefore be evaluated at 0.05 (CI_{95%} 0.03–0.13). An analysis of the sensitivity of the estimation of the number of cases to the radius used for enlargement of Source 1 was performed, indicating its low influence. This study clearly highlights the highly enzootic situation of Cambodia regarding foot-and-mouth disease and the substantial underreporting of clinically affected villages to veterinary authorities. We propose explanations for this low notification rate, stress the importance of accurate reporting procedures and, finally, discuss the potential of capture–recapture techniques as a tool for the quantitative evaluation of animal disease surveillance systems.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Foot-and-mouth disease (FMD) is one of the most contagious and widely distributed animal diseases. It specifically

affects the cloven-hoofed animals and has a high impact on the everyday life of farmers in countries where, as in South-East Asia, animals are used for field work, since clinical signs decrease their draft power (Forman et al., 2009). Moreover, it affects the international trade in live animals (cattle, buffaloes, pigs, sheep and goats) and related products. For these reasons, the World Organization for Animal Health (OIE) launched the South-East Asia and China Foot-and-Mouth Disease (SEACFMD) campaign with the objective of eradicating FMD in South-East Asia by 2020

* Corresponding author at: Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD), Département ES, UR22, TA C22/E, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier Cedex 5, France. Tel.: +33 4 67 59 38 68; fax: +33 4 67 59 37 99.

E-mail address: timothee.vergne@cirad.fr (T. Vergne).

using vaccination (SEAFMD, 2007). This goal has already been achieved in the Philippines, where, thanks to vaccination and the insular situation of the country, no cases have been reported since December 2005. However, in the other South-East Asian countries, FMD is still enzootic and outbreaks occur every year (SEAFMD, 2011). Therefore, national veterinary authorities need an appraisal of the epidemiological situation of FMD in order to implement efficient and adapted control strategies, and to monitor annual prevalence trends. However, thorough evaluations of the FMD epidemiological situation in South-East Asia are hampered by underreporting issues, whose extents are currently unknown (Tum et al., 2011). A quantitative assessment of the performances of these systems in terms of ability to detect infected villages would thus be of primary interest (German, 2000; CDC, 2001). To reach this goal, we propose the use of a capture–recapture (CR) analysis, a methodology used in the context of public health for quantitative evaluations of surveillance protocols (Gallay et al., 2000; van Hest et al., 2002; Jansson et al., 2005).

Over the last 20 years, CR techniques have been widely used in human epidemiology and sociology for the estimation of the size of elusive populations such as drug users (Böhning et al., 2004), HIV-infected persons (Mastro et al., 1994), stroke victims (Tilling et al., 2001) or diabetics (Gill et al., 2001, 2003). However, they are of very recent use in animal disease surveillance contexts. To our knowledge, the first application was undertaken in 1997 and aimed at estimating the completeness of foot-and-mouth disease case reports in northern Thailand (Cameron, 1997, pp. 155–163). There have subsequently been only four other published applications with a veterinary epidemiological perspective (Del Rio Vilas et al., 2005; Del Rio Vilas and Böhning, 2008; Kivaria and Noordhuizen, 2010; Böhning et al., 2011). In a disease surveillance context, CR analyses of at least two independently established lists of detected cases (i.e. *multilist* CR analyses) can be used to infer the total number of cases in an infected population within a given time period (including the cases that were not detected). An estimation of the sensitivity of the surveillance system that produced these lists of cases can then be derived (Hook and Regal, 1995; IWGDMF, 1995). These CR analyses can be undertaken using existing surveillance data, or a specifically designed detection protocol in addition to existing surveillance data. This latter option has the advantage of overcoming the biases that can arise from uncontrolled detection processes (Cormack, 1999). *Multilist* CR approaches identify for each detected case the list(s) in which it was reported, and, using the information on the overlap between the lists, estimate the number of cases reported in none of the lists (Hook and Regal, 1995). Alternative methods, known as *unilist* CR approaches, count the number of times each detected case has been registered, and model this count data with zero-truncated distributions for estimating the frequency of the zero class (i.e. the number of cases that have been registered zero times) (Böhning et al., 2004; van Hest et al., 2008).

The objective of the present study was to estimate the real number of clinically affected villages and the completeness of the official FMD reporting system for the Svay Rieng province of Cambodia in 2009 using a two-list

CR methodology. To do so, we created, in addition to the existing list of notified cases, a specifically designed retrospective protocol for detecting the villages that experienced clinical cases in 2009.

2. Materials and methods

2.1. The two-list capture–recapture framework and the Chapman estimate

Consider that a diseased population of size N is screened by two imperfect surveillance protocols: Protocol 1 detects $x = a + b$ cases, and Protocol 2 detects $y = a + c$ cases, of which a cases are also detected by Protocol 1. We assume that there remain a number of cases that are detected by none of the protocols. Under the assumption of independence between the two protocols, Chapman (1951), drawing on the work of Lincoln (1930) and Petersen (1896), derived an estimate \hat{N} of the true infected population size that is robust even when the overlap between the two protocols is low:

$$\hat{N} = a + b + c + \frac{b \times c}{a + 1}. \quad (1)$$

Seber (1970) formulated the variance of this estimate

$$\text{Var}(\hat{N}) = \frac{(a + b + c)(a + b + 1) \times b \times c}{(a + 1)^2(a + 2)}. \quad (2)$$

Assuming that \hat{N} is normally distributed, a 95% confidence interval can be obtained with $[\hat{N} - 1.96 \times [\text{Var}(\hat{N})]^{0.5}; \hat{N} + 1.96 \times [\text{Var}(\hat{N})]^{0.5}]$. Dividing the number of cases detected by Protocol 1 ($a + b$) by the Chapman estimate gives an estimation of the sensitivity of Protocol 1.

2.2. The context of the study: Svay Rieng province, Cambodia

In agreement with national veterinary authorities, we undertook this study in Svay Rieng province, which is located in the South-East of Cambodia, on the border with Vietnam. This province was chosen as it was one of those that reported the largest number of outbreaks in 2009 in the OIE's ARAHIS database (SEAFMD, 2011). Moreover, Svay Rieng province is one of the four provinces where the Ministry of Agriculture of Cambodia designated the development of livestock production as the top priority. Indeed, this province has one of the highest densities of cattle and buffaloes in the country with more than 100 animals per km² (Ear, 2005). Finally, Svay Rieng province is a small province for Cambodia, comprising 690 villages distributed in 68 communes over 3000 km², which provides convenient conditions for field work.

2.3. Data

2.3.1. Official notifications

Initially, the first list of cases consisted of villages from Svay Rieng province that were infected in 2009 and registered by the provincial veterinary authorities. This initial list was made up of 15 villages belonging to 6 out of the 7 districts of the province. These official notifications

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. PREVET (2012), doi:10.1016/j.pvetmed.2011.12.008

rely only on clinical case reports by the Village Animal Health Workers (VAHWs), who are farmers trained to provide animal health services to their own community: when confronted with clinical cases of FMD, VAHWs are encouraged to report their occurrence to local veterinary authorities immediately or during monthly meetings. The information is first transmitted to the provincial veterinary authorities, then to the National Veterinary Research Institute (NaVRI), and finally centralized at the Department of Animal Health and Production (DAHP) based in Phnom Penh. The NaVRI confirms the clinical suspicion with virus isolation on biological samples (wounds and saliva) and informs the DAHP, and the regional level of the surveillance system coordinated by the SEACFMD. In theory, a confirmed FMD outbreak leads to a restriction of animal movements and a vaccination ring around infected villages, but, in practice, due to limited resources, these control measures are rarely undertaken (Tum et al., 2011). Key informers within local surveillance systems admit that in practice under-notification of an infected village is likely to occur when the number of clinically affected animals is low in the village (Stratton, unpublished). Consequently, VAHWs notify infections mainly when villages experience large numbers of clinical cases. This list of 15 infected villages that were officially recorded and confirmed by the laboratory tests in the NaVRI was provided by provincial veterinary authorities.

Robust estimates of the real number of infected villages in the province can be derived using a two-list CR methodology only if each list includes a reasonable fraction of the total number of infected villages, so that the proportion of infected villages detected by the two sources is not too small (Hook and Regal, 1995). For this reason, we decided to enlarge the first list to a reasonable extent, as we were often told that the villages notified in this list represented the core of local epizootics that in fact encompassed neighbouring villages that were also clinically affected. Given that FMD is one of the most contagious animal diseases in the world (Valarcher et al., 2008), that the farming practices in that part of Cambodia result in the mixing of buffaloes and cattle from neighbouring villages in common grazing areas and thus potentially in the transmission of FMD between neighbouring villages (Cleland et al., 1995), and above all that these officially recorded infected villages had large numbers of clinically affected animals (from 30 to 200), it was reasonable to assume that all the villages located close to a village officially recorded in 2009 also experienced clinical cases of FMD in 2009. We used the opinion of 5 FMD experts in the region to assess the highest plausible distance across which FMD is likely to spread in all the villages around a heavily infected village. We hereafter refer to this distance as ψ . We used a two-round Delphi technique for this expert opinion elicitation (Rowe and Wright, 2001). We then considered as clinically affected in 2009 all the villages located within this distance ψ from the 15 villages officially notified in 2009. This enlargement led to a definitive first list of N_1 villages.

2.3.2. A specifically designed second source

As a first step for creating our purpose-designed case detection protocol, we had to evaluate the number of

infected villages that should be detected in order to obtain an estimation of the total number of infected villages with a desired precision. Once the first source size is known, evaluating the second source size is possible using an expected total number of infected villages and the desired precision for the final result. Because this study is the first attempt to estimate an unbiased number of FMD-infected villages in a province of Cambodia, an estimation of the total number of infected villages with a relative precision around 50% would represent valuable information for surveillance officials. Moreover, the extent of the underreporting being unknown, we roughly appraised the expected number of infected villages based on informal discussions with surveillance officials to be around 350 (corresponding to a village-level annual prevalence rate of around 50%). Given that N_1 villages were detected by the first source ($N_1 = a + b$), and considering the expected number of clinically affected villages to be around 350 and the desired relative precision of the estimation at around 50%, it was possible to assess from Eqs. (1) and (2) the number of infected villages that would need to be detected by the second protocol ($N_2 = a + c$). Note that a rough evaluation of the total number of infected villages (350) is a prerequisite to sample size calculation that influences the precision of the final estimation of the total number of infected villages, but has no impact on the bias of this final estimation, exactly as in classical descriptive studies (Dohoo et al., 2003, pp. 39–47).

The second step for creating our purpose-designed case detection protocol was to determine the number of villages that we needed to visit in order to detect the target number of cases, N_2 . In order to detect N_2 villages, we needed to visit $N_2/P_{visited}$ villages, where $P_{visited}$ is the village-level annual prevalence rate of FMD among visited villages. We decided to target our case-detection protocol at villages presenting relatively high risks of FMD infection in 2009 (i.e. with relatively high $P_{visited}$ values) in order to minimize the required number of visited villages and reduce fieldwork costs. It can easily be demonstrated that targeted approaches produce unbiased results in a two-source CR analysis as long as the risk factors chosen for targeting the sampling are independent of the factors that underlie possible heterogeneities of detection by the other source (Hook and Regal, 1993). The risk factor chosen for targeting our sampling was the number of purchased animals (cattle and buffaloes) brought into the village in 2009, which is known to be one of the main risk factors of virus introduction (Cleland et al., 1996; Rweyemamu et al., 2008). We met the VAHWs of a sample of 138 villages (representing 20% of the villages of the province) who accepted to take part in the study. We asked them about the average number of animals that were purchased yearly and more specifically in 2009 in their village. The information obtained from these interviews could then be used to derive a rough prior evaluation of village-level FMD annual prevalence rate (P_{high}) in the stratum of the 25% of villages that bought the largest number of cattle and buffaloes in 2009. Indeed, still assuming that village-level annual prevalence rate is around 50% for villages with a median number of purchases in the general population, and extrapolating the work by Cleland et al. (1996) who assessed the change in the odds of virus introduction in northern Thailand to be 1.3 ($CI_{95\%}$ 1.0, 1.7) when

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. PREVET (2012), doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.008

the yearly number of introduced animals (cattle and buffaloes) is increased by 10, we can write:

$$\log\left(\frac{P_{high}}{1 - P_{high}}\right) = 0.1 \times (\tilde{M}_{high} - \tilde{M}) \times \log(1.3), \quad (3)$$

where \tilde{M} and \tilde{M}_{high} are the median number of purchases in the general population and in the high-purchase stratum, respectively. Subsequently, we can derive a rough prior estimation of P_{high} given by

$$P_{high} = \exp\left[\frac{[0.1 \times (\tilde{M}_{high} - \tilde{M}) \times \log(1.3)]}{1 + \exp[0.1 \times (\tilde{M}_{high} - \tilde{M}) \times \log(1.3)]}\right]. \quad (4)$$

To detect N_2 villages in this stratum, we had to sample at least N_2/P_{high} villages assuming a perfect detection test. Proportionally to the number of villages in each district, we selected the villages with the highest number of purchases among the 138 randomly selected villages. We visited these villages from June to August 2010.

To evaluate their FMD status in 2009, we performed semi-structured interviews in each village with key informants (village chiefs and VAHWs) and conducted focused group discussions with around 15–20 farmers. Tools from participatory epidemiology were used (Catley, 1999; Catley and Mariner, 2002), and discussions were held about the main diseases affecting their livestock, the clinical signs associated with these diseases, and the most recent occurrences of FMD. Because this approach could lack specificity, blood samples were also taken in these villages from cattle and buffaloes from 1 to 2 years old to detect FMD virus circulation since the beginning of 2009, trying not to sample animals that were purchased in another village. The sera were analyzed in the National Veterinary Research Institute (NaVRI) in Phnom Penh using the PrioCHECK® FMDV NS test, which can distinguish infected from vaccinated animals, although vaccination coverage is still low in Cambodia (Tum et al., 2011). The individual sensitivity and specificity of the test for juveniles were assumed to be respectively 92.6% and 96.1% (Bronsvooort et al., 2006). Assuming that animal-level seroprevalence in infected villages is around 30% in most parts of Cambodia (FAO, unpublished results), and considering the sensitivity and the specificity of the test given by Bronsvooort et al. (2006), the minimum number of animals that had to be sampled in order to detect the disease with a confidence of 95% was evaluated at 18 using the FreeCalc program of the Survey Toolbox version 1.0 (Cameron, 1999). Due to field constraints, the number of animals sampled ranged between 2 and 22. Because one of the important points in a CR analysis is that the lists of cases are free of false positives, the case definition had to be as specific as possible. The case definition we used to limit the number of false positives was as follows: the village interviews suggested the presence of clinically affected animals in the village in 2009, and the serological screening revealed the circulation of the virus since the beginning of 2009 with a confidence higher than 95%, assessed using the FreeCalc program of the Survey Toolbox version 1.0 (Cameron, 1999). Combining these two conditions appeared to be the only way to circumscribe the number of false positives in our retrospective second source, but at the price of lower sensitivity. All the visited

villages where these two conditions were met composed the second list of cases.

Case-matching between the two lists was done using the names of the villages, and of their communes and districts. The capture–recapture estimation of the total number of infected villages and its 95% confidence intervals ($CI_{95\%}$) were determined using the Chapman estimate and the associated variance. These statistics were computed using the CapRecap program of the Survey Toolbox version 1.0 (Cameron, 1999).

To assess the influence of the outcome of the expert elicitation for enlarging Source 1 on the estimated total number of infected villages, we performed a sensitivity analysis by computing the Chapman estimate considering that the radius could have been $\psi + 1$, $\psi - 1$ or $\psi - 2$ km.

3. Results

Following the Delphi methodology, all experts agreed that $\psi = 4$ km could be considered as the highest plausible figure, in Svay Rieng province, for the distance across which FMD is likely to spread around a heavily infected village to all neighbouring villages. Using this distance increased the number of villages listed in Source 1 from 15 to $N_1 = 112$ villages. Assuming that the expected number of infected villages was around 350, and choosing a target relative precision of 50%, Eqs. (1) and (2) and $N_1 = 112$ allowed us to compute the target size of the second source to be around 30.

The interviews with the VAHWs for the 138 randomly selected villages garnered information concerning the purchases of cattle and buffaloes in their villages. The distribution of the purchases in these villages in 2009 is presented in Fig. 1. The median in the general population (\tilde{M}) and the median in the last quartile (\tilde{M}_{high}) were 23 and 90 animals, respectively. This led to a rough evaluation of P_{high} of around 85%. We thus had to sample at least the $30/0.85 = 35$ villages with the highest number of purchases among the 138 villages. Because we knew that the case definition would lack sensitivity, we actually visited 51 villages.

According to the specific case definition chosen for the purpose-designed detection protocol, only 13 out of the 51 villages could be considered as infected in 2009, which was clearly lower than the 30 needed to obtain a desired relative precision of 50%. Among these 13 villages, 4 also belonged to the first list of cases. By computing the Chapman estimate with the two overlapping lists of cases, we were able to estimate at 315 ($CI_{95\%}$ 117–514) the total number of infected villages in 2009, corresponding to a village-level annual prevalence rate of 0.46 ($CI_{95\%}$ 0.17–0.74). Given that 15 infected villages were officially recorded, we could assess that the official notification rate was about 0.05 ($CI_{95\%}$ 0.03–0.13). However, assuming that local veterinary authorities knew that each notified village reflected a local epizootic, so that they were aware of around 112 infected villages (the number of villages included in the enlarged Source 1), we could conclude that local veterinary authorities were aware of around 36% ($CI_{95\%}$ 22–96) of the villages that experienced clinical cases of FMD in 2009, even though not all were reported.

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. PREVET (2012), doi:10.1016/j.pvetmed.2011.12.008

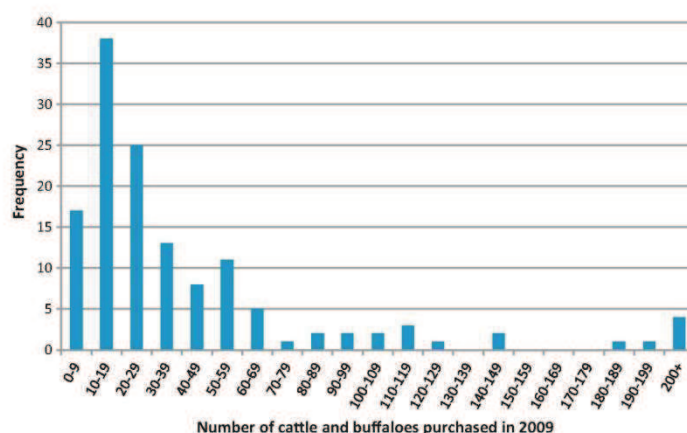


Fig. 1. Distribution of the number of purchased cattle and buffaloes in 2009 among the 138 selected villages of Svay Rieng province.

Table 1

Two-source CR analyses given the length of the radius used for enlarging Source 1.

Radius around officially infected villages used for enlarging Source 1 (km)	Number of villages in Source 1	Number of villages in Source 2	Overlapping fraction	Estimated number of infected villages [$CI_{95\%}$]
2	43	13	1	307 [0–622]
3	80	13	2	377 [56–690]
4	112	13	4	315 [117–514]
5	164	13	5	384 [172–596]

The sensitivity of the estimation of the total number of infected villages to the radius considered for enlarging Source 1 is presented in Table 1. It is clear that even if we had wanted to be more conservative by restricting the radius to 3 km or even to 2 km, the point estimate of the number of infected villages would not have noticeably changed. However, the overlapping fraction would have dwindled and the associated $CI_{95\%}$ would have widened considerably.

4. Discussion

As often advocated in public health contexts, capture–recapture methods can be useful tools for a quantitative evaluation of reporting rates, case detection probabilities and sensitivity of surveillance systems (Hook and Regal, 1995; Gallay et al., 2000). In our study, we used the framework based on two detection sources, one of which was a purpose-designed detection protocol, for estimating the number of FMD clinically affected villages in 2009 in Svay Rieng province, Cambodia. We estimated that 315 ($CI_{95\%}$ 117–514) villages experienced clinical cases in 2009, which represents 46% ($CI_{95\%}$ 17–74) of the total number of villages in the province. This high annual prevalence rate confirms the qualitative assessment emerging from the village interviews. Indeed, although this approach was not perfectly specific, most of the villages declared that they experienced clinical cases of FMD at least every other year, most often with a low number of clinically affected animals.

As illustrated by the present application, capture–recapture analyses can be hampered by low detection probabilities. Indeed, in order to implement an additional detection source for correcting an existing protocol that is suspected of detecting only a low proportion of cases, it is necessary to create a source that is efficient enough to identify a reasonably large number of cases, so that at least a few would also be detected by the pre-existing source. If this condition is not fulfilled, the estimation of the total number of cases is very imprecise, and can possibly be biased. In our case, with the initial 15 villages included in Source 1, around 200 infected villages would have had to be detected by the purpose-designed protocol in order to get an estimation of the total number of cases of around 350 with the desired relative precision of 50%. Detecting 200 infected villages was, technically and financially, hardly feasible. Nonetheless, it has to be kept in mind that, despite this inherent limitation, in situations where existing surveillance activities only generate scarce data (as is probably the case for most surveillance systems in resource-limited countries relying only on passive notifications), CR methodology can still provide a much less biased estimate of the incidence than an estimate obtained by simply considering the number of cases detected by the existing passive surveillance system.

This CR analysis is clearly not conventional as one of the two sources had been enlarged based on a given number of assumptions to ensure a sufficient overlapping fraction between the two sources. One might wonder why this enlargement had been based only on the officially

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. PREVET (2012), doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.008

notified villages, and not on the villages detected by the second source as well. The reason why we considered that enlarging List 1 was possible is that the number of clinically affected animals was assessed by direct observations during outbreak investigations by veterinary services in the 15 villages initially belonging to that list to be high, ranging from 30 to 200. These villages could thus be characterized by a high infectiousness. Clearly, this condition could not be assessed for every village belonging to List 2 because of the retrospective aspect of the purpose-designed protocol. One might also wish to extrapolate the initial enlargement of List 1 by applying the 4-km radius to successive villages until virtually all the villages of the province were included. But this would also be a misunderstanding of the reasons for enlargement, as the assumption of a large amount of clinically affected animals (and consequently of "infectiousness") clearly could not be assumed for all these villages.

Our final estimate of the total number of infected villages is less precise (relative precision of 67%) than expected (desired relative precision of 50%). In order to demonstrate the presence of 315 infected villages (i.e. the estimated number of infected villages) with a relative precision of 50%, the second source would have had to detect around 20 infected villages, whereas only 13 had been effectively detected by this second source. One possible reason for such a discrepancy could be the low sensitivity of the second detection protocol. Another plausible explanation could be that the prevalence, and thus the number of infected villages in the population and/or in the stratum of the population targeted by the purpose-designed protocol, were lower than our prior estimations. A sampling strategy that would not require any prior assumption would have been to continue sampling villages until the desired relative precision of the final estimate was reached. However, such an approach would have prevented precise resource planning, always a critical aspect of field investigations. In any case, we consider that the relative precision obtained is sufficient for a first evaluation of the annual prevalence of a disease in a resource-limited country producing scarce surveillance data.

Ensuring that the purpose-designed CR protocol generates a reasonable number of detections without violating the assumptions underlying the application of CR methods can be quite challenging. To obtain unbiased estimates, two major assumptions must be met (Hook and Regal, 1995; IWGDMF, 1995). The first assumption, often the most difficult to assess, is that the two sources are independent. A dependence problem can arise due to two distinct phenomena: direct dependence and indirect dependence. The direct dependence issue arises when the probability that a case is recorded by one source varies according to whether or not it has already been recorded by the other source. If this probability decreases, the number of cases detected by both sources will be artificially low and the number of cases detected by only one source artificially high, leading to overestimates, and vice versa (see Eq. (1)). Indirect dependence can occur if both sources suffer from heterogeneity of detection (some strata of the population are detected more easily than others), and if the factors driving these heterogeneities are somehow correlated. Depending on the

sign of this correlation (positive or negative), the resulting estimate of the true value would be an underestimate or an overestimate respectively (Hook and Regal, 1993). Because villages that were sampled to create the second source were chosen without knowing the names of the villages belonging to Source 1, we can rule out the possibility of a direct dependence between the two sources. Concerning indirect dependence, the risk factor for targeting the sampling of Source 2 (number of animals purchased) was deliberately chosen because there was no obvious connection between this factor and the factors potentially driving the heterogeneity of detection by Source 1 (number of clinically affected animals and distance from an officially notified village). However, it can be argued that villages that buy large numbers of cattle and buffaloes are likely to be villages with large populations of animals and therefore to experience big outbreaks, producing a positive indirect dependence between the second source and the 15 notified villages. Similarly, heavily infected villages are more easily detected by serology screening, again producing a potential positive indirect dependence. However, because Source 1 was enlarged to 112 villages that did not necessarily experience heavy infection, we believe that these positive indirect dependence issues had a very limited impact.

The second major assumption is that there must be no false positives, i.e. the cases detected by each source must be real cases. For the first source, each village that was officially notified to provincial authorities was confirmed by virus isolation, and the positive status of the villages located at less than 4 km were assumed to be true according to the expert elicitation. Moreover, the sensitivity analysis showed that being more conservative by restricting this radius to 3 km or 2 km would not significantly have changed the estimation of the total number of infected units. However, it is possible that sometimes a village located at less than 4 km from an officially notified village may escape infection, introducing into the first source a small number of false positives. For the second source, a village was considered as positive if group interviews suggested the presence of clinical cases in 2009 and if the serology screening concluded with a confidence greater than 95% that the virus had been in circulation at some point since the beginning of 2009. It was not possible to base the case definition only on clinical recognition by farmers as other vesicular diseases involved in the differential diagnosis of FMD could have produced false positives: indeed malignant catarrhal fever or bovine viral diarrhoea, although never reported in Cambodia, have been detected in neighbouring countries such as Thailand or Yunnan province in China (Teankam et al., 2006; Ståhl et al., 2007). Neither could we rely solely on serological screening for case definition, because animals infected in early 2010 would also have reacted positively, and because we could not definitely exclude the possibility of having tested purchased animals that were potentially sero-positive because of an infection prior to the purchase. We therefore based the case definition on the occurrence of both conditions. This method appeared to be the only way to enhance the specificity of the retrospective detection protocol. Although it could not be stated with 100% confidence, the presence of false positives in the second

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture-recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *PREVET* (2012), doi:10.1016/j.pvetmed.2011.12.008

source is quite unlikely. In the event of the presence of a few false positives in List 1, our estimation of 315 (CI_{95%} 117–514) infected villages in 2009 would slightly overestimate the epidemiological situation of FMD in Svay Rieng province. Yet, this figure still reveals the high circulation of FMD viruses and the very enzootic situation in that part of Cambodia, confirming what was already qualitatively suggested elsewhere (Tum et al., 2011).

The consequence of the need to be as specific as possible for the purpose-designed source is clearly a drop in the sensitivity of detection, and therefore a substantial number of false negatives: the second detection protocol is likely to consider many villages as free of FMD although they actually experienced clinical cases. That is why the apparent annual prevalence rate estimated by the second detection protocol is as low as 13/51 = 25% despite having been estimated in the high risk stratum of the population. But it has to be kept in mind that low sensitivities (and consequently the presence of false negatives) are of no importance in CR analyses as these approaches are based only on the information contained in the positive cases, and are typically used to estimate these very sensitivities. The only limitation of too low sensitivities is that it can result in small overlapping fraction(s), leading to a very wide confidence interval of the final estimate, as met in the present study and in the first application in Thailand (Cameron, 1997).

The present study confirms and quantifies the underreporting of FMD cases. Indeed, it suggests that only 5% of the villages infected were officially notified and recorded by provincial authorities. Three main reasons can be proposed. First, discussions with participants in the surveillance system allowed us to hypothesize that only the most highly infected villages, where infection could not be curbed by the VAHW without any assistance from the district vet and other VAHWs, were reported to district and provincial authorities. Note that usually, VAHWs try to limit infection spread by encouraging farmers to keep affected animals in their yard (what is often difficult as animals are essential for field work), and by curing them using antibiotics and traditional treatments (personal observations). Therefore all the villages with a low number of affected animals had very low probabilities of being officially notified. Second, it has been mentioned that if several neighbouring villages were known to be infected, only the most strongly affected village(s) would be recorded. It is therefore likely that, although only 15 villages were officially recorded, provincial veterinary authorities were aware that many more villages experienced clinical cases. That is the reason why we considered that a more faithful representation of the information held by the provincial veterinary authorities could be the 112 villages included in the enlarged Source 1. Still, this figure represents only 36% (CI_{95%} 22–96) of the true number of infected villages in 2009. While provincial authorities may have a fairer image of the epidemiological situation, the fact that they do not officially record all the infected villages they are aware of can hamper national and regional efforts to combat and eradicate the disease. These reflections highlight the need for more accurate notification protocols. Finally, the third reason for under-notification is that reporting produces very few control measures because of the limited resources available

for organizing efficient ring vaccination and movement restrictions around infected villages (Tum et al., 2011). Consequently, VAHWs are not motivated to report infections to veterinary authorities, all the more so since foot-and-mouth disease is not perceived as a major animal health problem by Cambodian farmers as compared to haemorrhagic septicaemia (Bellet et al., 2011).

Finally, it would have been very interesting to stratify the analysis according to factors that can drive heterogeneity in reporting probabilities (number of clinical cases in infected villages, number of animals present in infected villages, frequency of district veterinarian visits, frequency of participation of the VAHW in the monthly meetings, etc.) to investigate whether some strata of the population were associated with lower notification rates than others. Unfortunately, two important issues prevented us from undertaking such a stratified analysis: the very low number of detected villages would have prevented the computation of robust estimates in each stratum, and the villages located less than 4 km away from an officially notified village had unknown status regarding these discriminating factors. Consequently, further studies are still needed for getting a precise assessment of FMD surveillance systems in Cambodia, but, paradoxically, this goal can only be achieved with an enhancement of the notification rate which would generate a larger number of officially notified villages.

5. Conclusion

Animal disease surveillance systems need constant evaluation with the aim of improving their functioning and enhancing the quality of the data generated (CDC, 2001). Some of the available protocols offer semi-quantitative evaluations, providing a diagnosis of the system to highlight any components of the surveillance that are of low efficacy and could be improved (Dufour, 1999; Hendrikx et al., 2005, 2011). Nevertheless, it is also important to evaluate surveillance networks in a quantitative way by computing their ability to detect all cases (German, 2000). In resource-limited countries, where the amount of data is often low, CR methodology provides an interesting tool to reach this goal. But looking for several existing sources to apply these methods in a reliable fashion is frequently unrealistic in these challenging environments (van Hest et al., 2011). Consequently, creating a source designed specifically for the circumstance is often the best alternative for correcting detection processes that are often based on low-efficacy passive declarations. Although such analyses can be jeopardized by field constraints (too low prevalence rates, too low sensitivities of detection, etc.), this method provides quantitative data on surveillance efficiency that would otherwise have been absent.

Finally, for an objective of prevalence monitoring, instead of trying to enhance the completeness of surveillance protocols which can be very costly, capture–recapture methods could be considered in terms of “CR-based surveillance”, where independent surveillance protocols could be defined to allow real-time computation of capture–recapture estimates of the total infected population size. In that case, the surveillance

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *PREVET* (2012), doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.008

system should be very careful not to delete repeated case detections but to record the different protocols that detected each case as precisely as possible. Further research on the economic benefits of CR methods is required to support these proposals.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgements

This study was carried out in the framework of the DGAI-funded FRIA-08-009 REVASIA project. We thank the CIRAD and ANSES for jointly providing us with additional support. We also warmly thank Dr. Sorn San, director of the National Veterinary Research Institute in Cambodia, for technical support, and the Svay Rieng province veterinary services for their valuable help with our field work. We finally thank Dr. Ronelo Abila, coordinator of the SEACFMD programme, and Dr. Alexandre Bouchot, technical advisor of the SEACFMD programme, for their useful advice, and all colleagues who agreed to provide their opinions during the expert elicitation.

References

- Bellet, C., Vergne, T., Grosbois, V., Holl, D., Roger, F., Goutard, F., 2011. Use of participatory appraisal to evaluate relative incidence and impacts of foot-and-mouth disease among livestock owners of Svay Rieng province in Cambodia (poster presentation). Proceedings of the International Conference on Animal Health Surveillance. *Epidemiol. Santé Anim.* 59–60, 276–278.
- Böhning, D., Suppawattanabodee, B., Kusolvisitkul, W., Wiwatwongkasem, C., 2004. Estimating the number of drug users in Bangkok 2001: a capture–recapture approach using repeated entries in one list. *Eur. J. Epidemiol.* 19, 1075–1083.
- Böhning, D., Kunhert, R., Del Rio Vilas, V.J., 2011. Capture–recapture estimation by means of empirical Bayesian smoothing with an application to the geographical distribution of hidden scrapie in Great Britain. *Appl. Stat.* 60, 723–741.
- Bronsvort, B.M., Toff, N., Bergmann, I.E., Sørensen, K.J., Anderson, J., Malirat, V., Tanya, V.N., Morgan, K.L., 2006. Evaluation of three 3ABC ELISAs for foot-and-mouth disease non-structural antibodies using latent class analysis. *BMC Vet. Res.* 2, 30.
- Cameron, A.R., 1997. Active Surveillance and GIS as Components of an Animal Health Information System for Developing Countries – Thailand and Laos as Examples. University of Queensland. URL: http://www.ausvet.com.au/content.php?page=book_activessurveillanceandgis.
- Cameron, A.R., 1999. Survey Toolbox for Livestock Diseases: A Practical Manual and Software Package for Active Surveillance in Developing Countries. URL: <http://aciarc.gov.au/publication/MN054>.
- Catley, A., 1999. Methods on the Move: A Review of Veterinary Uses of Participatory Approaches and Methods Focussing on Experiences in Dryland Africa. International Institute for Environment and Development. URL: <http://www.smallstock.info/research/reports/R7164/R7164-methmove.pdf>.
- Catley, A., Mariner, J., 2002. Where There is no Data: Participatory Approaches to Veterinary Epidemiology in Pastoral Areas of the Horn of Africa. International Institute for Environment and Development. URL: <http://pubs.iied.org/pdfs/9179IIED.pdf>.
- CDC, 2001. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 50, 1–40.
- Chapman, C., 1951. Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological censuses. *Univ. Calif. Public Stat.* 1, 131–160.
- Cleland, P., Chamnanpood, P., Baldock, F., Gleeson, L., 1995. An investigation of 11 outbreaks of foot-and-mouth disease in villages in northern Thailand. *Prev. Vet. Med.* 22, 293–302.
- Cleland, P., Baldock, F., Chamnanpood, P., Gleeson, L., 1996. Village level risk factors for foot-and-mouth disease in northern Thailand. *Prev. Vet. Med.* 26, 253–261.
- Cormack, R.M., 1999. Problems with using capture–recapture in epidemiology: an example of a measles epidemic. *J. Clin. Epidemiol.* 52, 909–914.
- Del Rio Vilas, V.J., Sayers, R., Sivam, K., Pfeiffer, D., Guitian, J., Wilesmith, J.W., 2005. A case study of capture–recapture methodology using scrapie surveillance data in Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 67, 303–317.
- Del Rio Vilas, V.J., Böhning, D., 2008. Application of one-list capture–recapture models to scrapie surveillance data in Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 85, 253–266.
- Dohoo, I., Martin, W., Stryhn, H., 2003. Veterinary Epidemiologic Research. AVC Inc., Charlottetown, PEI, Canada.
- Dufour, B., 1999. Technical and economic evaluation method for use in improving infectious animal disease surveillance networks. *Vet. Res.* 30, 27–37.
- Ear, S., 2005. The Political Economy of Pro-Poor Livestock Policy in Cambodia. Pro-poor Livestock Policy Initiative Working Paper 26 Rome: Food and Agriculture Organization. URL: <http://www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/pplpi/docarc/wp26.pdf>.
- FAO, 2004. Report on Analysis of Serological Survey of Foot-and-Mouth Disease in Upper and Lower Mekong Zones. Food and Agriculture Organization, Regional Office for Asia and the Pacific, Bangkok (Unpublished results).
- Forman, S., Le Gall, F., Belton, D., Evans, B., Francois, J.L., Murray, G., Sheesley, D., Vandersmissen, A., Yoshimura, S., 2009. Moving towards the global control of foot and mouth disease: an opportunity for donors. *Rev. Sci. Technol.* 28, 883–896.
- Gallay, A., Vaillant, V., Bouvet, P., Grimont, P., Desenclos, J.C., 2000. How many foodborne outbreaks of Salmonella infection occurred in France in 1995? Application of the capture–recapture method to three surveillance systems. *Am. J. Epidemiol.* 152, 171–177.
- German, R.R., 2000. Sensitivity and predictive value positive measurements for public health surveillance systems. *Epidemiology* 11 (6), 720–727.
- Gill, G.V., Ismail, A.A., Beeching, N.J., 2001. The use of capture–recapture techniques in determining the prevalence of type 2 diabetes. *Q. J. Med.* 94, 341–346.
- Gill, G.V., Ismail, A.A., Beeching, N.J., Macfarlane, S.B., Bellis, M.A., 2003. Hidden diabetes in the UK: use of capture–recapture methods to estimate total prevalence of diabetes mellitus in an urban population. *J. R. Soc. Med.* 96, 328–332.
- Hendrikx, P., Chazel, M., Buret, Y., Dufour, B., 2005. Development of performance indicators for the bovine clinical salmonellosis surveillance network in France. *J. Vet. Med. B* 52, 465–475.
- Hendrikx, P., Gay, E., Chazel, M., Moutou, F., Danan, C., Richomme, C., Boue, F., Souillard, R., Gauchard, F., Dufour, B., 2011. OASIS: an assessment tool of epidemiological surveillance systems in animal health and food safety. *Epidemiol. Infect.* 139, 1486–1496.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1993. Effect of variation in probability of ascertainment by sources (variable catchability) upon capture–recapture estimates of prevalence. *Am. J. Epidemiol.* 137, 1148–1166.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1995. Capture–recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol. Rev.* 17, 243–264.
- IWGD MF, 1995. Capture–recapture and multiple-record systems estimation I: history and theoretical development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am. J. Epidemiol.* 142, 1047–1058.
- Jansson, A., Arneborn, M., Ekdahl, K., 2005. Sensitivity of the Swedish statutory surveillance system for communicable diseases 1998–2002, assessed by the capture–recapture method. *Epidemiol. Infect.* 133, 401–407.
- Kivaria, F.M., Noordhuizen, J.P., 2010. Capture–recapture analysis of East Coast fever in smallholder dairy herds in the Dar es Salaam region of Tanzania. *Vet. J.* 184, 187–193.
- Lincoln, F., 1930. Calculating Waterfowl Abundance on the Basis of Banding Returns. Circular No. 118. US Department of Agriculture, Washington, DC, pp. 1–4.
- Mastro, T.D., Kitayaporn, D., Weniger, B.G., Vanichseni, S., Laosunthorn, V., Uneklabh, T., Uneklabh, C., Choopanya, K., Limpakarnjanarat, K., 1994. Estimating the number of HIV-infected injection drug users in Bangkok: a capture–recapture method. *Am. J. Public Health* 84, 1094–1099.

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *PREVET* (2012), doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.008

- Petersen, C., 1896. The yearly immigration of young plaice into the Limfjord from the German sea. *Rep. Dan. Biol. Stat.* 6, 1–48.
- Rowe, G., Wright, G., 2001. Expert opinions in forecasting: the role of the Delphi Technique. In: Armstrong, J. (Ed.), *Principles of Forecasting*. Boston, pp. 125–144.
- Rweyemamu, M., Roeder, P., Mackay, D., Sumption, K., Brownlie, J., Leforban, Y., Valarcher, J.F., Knowles, N.J., Saraiva, V., 2008. Epidemiological patterns of foot-and-mouth disease worldwide. *Transbound. Emerg. Dis.* 55, 57–72.
- SEAFMD, 2007. SEAFMD 2020: A Roadmap for Foot and Mouth Disease Freedom with Vaccination by 2020 in South-East Asia. URL: <http://www.seafmd-rcu.oie.int/documents/SEAFMD%202020%20WEB%20Version.pdf>.
- SEAFMD, 2011. Monthly FMD Maps and Country Reports. URL: <http://www.arahis.oie.int/reports.php?site=seafmd> (accessed 23.05.11).
- Seber, G.A., 1970. The effects of trap response on tag recapture estimates. *Biometrics* 26, 13–22.
- Stahl, K., Kampa, J., Alenius, S., Persson Wadman, A., Baule, C., Aiumlaimai, S., Belak, S., 2007. Natural infection of cattle with an atypical 'HoBi'-like pestivirus—implications for BVD control and for the safety of biological products. *Vet. Res.* 38, 517–523.
- Teankam, K., Tantilertcharoen, R., Boonserm, T., Suadsong, S., Banlunara, W., 2006. Malignant catarrhal fever in swamp buffaloes (*Bubalus bubalis*): a retrospective pathological study of outbreaks in Thailand. *Thai J. Vet. Med.* 36, 19–30.
- Tilling, K., Sterne, J.A., Wolfe, C.D., 2001. Estimation of the incidence of stroke using a capture–recapture model including covariates. *Int. J. Epidemiol.* 30, 1351–1359.
- Tum, S., Sar, C., Bourn, D., 2011. Policy implications of Foot and Mouth Disease in Cambodia (poster presentation). Proceedings of the International Conference on Animal Health Surveillance. *Epidémiol. Santé Anim.* 59–60, 441–443.
- Valarcher, J.F., Leforban, Y., Rweyemamu, M., Roeder, P.L., Gerbier, G., Mackay, D.K., Sumption, K.J., Paton, D.J., Knowles, N.J., 2008. Incursions of foot-and-mouth disease virus into Europe between 1985 and 2006. *Transbound. Emerg. Dis.* 55, 14–34.
- van Hest, N.A., Smit, F., Verhave, J.P., 2002. Underreporting of malaria incidence in The Netherlands: results from a capture–recapture study. *Epidemiol. Infect.* 129, 371–377.
- van Hest, N.A., Grant, A.D., Smit, F., Story, A., Richardus, J.H., 2008. Estimating infectious diseases incidence: validity of capture–recapture analysis and truncated models for incomplete count data. *Epidemiol. Infect.* 136, 14–22.
- van Hest, R., Grant, A., Abubakar, I., 2011. Quality assessment of capture–recapture studies in resource-limited countries. *Trop. Med. Int. Health* 16, 1019–1041.

Please cite this article in press as: Vergne, T., et al., A capture–recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *PREVET* (2012), doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.008

Annexe 2

A Bayesian zero-truncated approach for analysing capture–recapture count data from classical scrapie surveillance in France

Author's personal copy

Preventive Veterinary Medicine 105 (2012) 127–135



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Preventive Veterinary Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/prevetmed



A Bayesian zero-truncated approach for analysing capture–recapture count data from classical scrapie surveillance in France

Timothée Vergne^{a,b,*}, Didier Calavas^c, Géraldine Cazeau^c, Benoît Durand^a, Barbara Dufour^d, Vladimir Grosbois^b

^a ANSES, Laboratoire de Santé Animale, Maisons-Alfort, 23 avenue du Général de Gaulle, Maisons Alfort cedex, 94706, France

^b Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD), Département ES, UR AGIRs, TA C22/E, Campus international de Baillarguet, 34398 Montpellier cedex 5, France

^c ANSES-Lyon, Unité Epidémiologie, 31 avenue Tony Garnier, F69364 Lyon, France

^d EpiMAI / ENVA Maisons-Alfort, 23 avenue du Général de Gaulle, Maisons Alfort cedex, 94706, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 November 2010

Received in revised form 26 January 2012

Accepted 17 February 2012

Keywords:

Capture–recapture

Zero-truncated

Bayesian inference

Scrapie

Surveillance

Epidemiology

ABSTRACT

Capture–recapture (CR) methods are used to study populations that are monitored with imperfect observation processes. They have recently been applied to the monitoring of animal diseases to evaluate the number of infected units that remain undetected by the surveillance system. This paper proposes three Bayesian models to estimate the total number of scrapie-infected holdings in France from CR count data obtained from the French classical scrapie surveillance programme. We fitted two zero-truncated Poisson (ZTP) models (with and without holding size as a covariate) and a zero-truncated negative binomial (ZTNB) model to the 2006 national surveillance count dataset. We detected a large amount of heterogeneity in the count data, making the use of the simple ZTP model inappropriate. However, including holding size as a covariate did not bring any significant improvement over the simple ZTP model. The ZTNB model proved to be the best model, giving an estimation of 535 (CI_{95%}: 401–796) infected and detectable sheep holdings in 2006, although only 141 were effectively detected, resulting in a holding-level prevalence of 4.4% (CI_{95%}: 3.2–6.3) and a sensitivity of holding-level surveillance of 26% (CI_{95%}: 18–35). The main limitation of the present study was the small amount of data collected during the surveillance programme. It was therefore not possible to build complex models that would allow depicting more accurately the epidemiological and detection processes that generate the surveillance data. We discuss the perspectives of capture–recapture count models in the context of animal disease surveillance.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Classical scrapie is a progressive, contagious, neurodegenerative disease of small ruminants whose host susceptibility is genetically determined (Hunter, 1996). Its

incidence has been monitored in France since 1990 through passive clinical surveillance. This passive surveillance programme was initially restricted to small ruminants in southern France aged one year and over and presenting neurological symptoms. Like the clinical surveillance system for bovine spongiform encephalopathy, the classical scrapie surveillance system was extended to all of France when the disease became notifiable in 1996 (Calavas et al., 1999). Several studies subsequently highlighted the poor sensitivity of classical scrapie clinical surveillance in Europe (Hoinville et al., 2000; Baumgarten

* Corresponding author at: ANSES, Laboratoire de Santé Animale, 23 avenue du Général de Gaulle, Maisons-Alfort, 94706 Maisons Alfort cedex, France. Tel.: +33 4 67 59 38 68; fax: +33 4 67 59 37 99.

E-mail address: timotheevergne@yahoo.fr (T. Vergne).

et al., 2002), leading to a European-wide programme for the development of active scrapie surveillance in abattoirs and rendering plants. Despite this improvement, because passive surveillance is known to have low and undetermined sensitivity and because active surveillance is non-exhaustive, holdings that are detected as infected by scrapie are assumed to represent only a fraction of the whole population of scrapie-infected holdings. The crude annual estimations of prevalence and incidence at the holding level are thus negatively biased, a recurrent issue in disease surveillance systems (German, 2000).

As often advocated in public health surveillance, incidence underestimations made from surveillance protocols can be corrected using capture–recapture (CR) methodologies, and the sensitivity of the surveillance system (i.e. the probability of detecting a case) can thus be evaluated (Hook and Regal, 1995; IWGDMF, 1995; Gallay et al., 2000). The true size of the infected population (which is unknown due to underdetection) can be estimated using two types of CR analyses: multilist CR methods and unilist CR methods. The former methods consist in comparing lists of cases collected by several independent detection protocols, determining the overlapping fractions by matching the common cases across protocols, and modelling the frequencies associated with each possible detection history (Fienberg, 1972; Hook and Regal, 1995; IWGDMF, 1995; Chao, 2001). These multilist methods cannot be applied in all contexts of animal disease surveillance because preventive culling measures result in overlapping fractions that are too small between the distinct detection sources (Del Rio Vilas et al., 2005; Böhning and Del Rio Vilas, 2008). Unilist CR methods provide an interesting alternative in such situations (Del Rio Vilas and Böhning, 2008). Although these methods have been applied only recently to animal health surveillance, they have long been used in public health contexts. For example, one of the first unilist approaches was developed by McKendrick in 1926 for estimating the size of a cholera epidemic in India (Dahiya and Gross, 1973; Scollnik, 1997). Unilist CR methods focus on the frequency of detection of the units of interest. The data analysed in such approaches are referred to as *repeated counting data*. They consist of the frequency f_1 of units detected exactly once, the frequency f_2 of units detected exactly twice, and so on. In statistical terms, the frequency distribution obtained is a *zero-truncated distribution* as the frequency of undetected units (f_0) is unknown. The simplest model for estimating the frequency f_0 is the zero-truncated Poisson model (Dahiya and Gross, 1973), where the mean of the count distribution equals its variance. This model relies on two major assumptions: all the units of interest have the same probability of being detected (homogeneity assumption), and this probability is independent of previous detections of the unit (independence assumption). Any violation of these assumptions usually leads to over-dispersion in the count data and to biased estimates of f_0 (Chao et al., 2001). When there is over-dispersion, an interesting alternative is the use of zero-truncated negative binomial models where the mean and the variance of the count distribution can be fitted separately (Cameron and Trivedi, 1998; Hilbe, 2011).

In the context of infectious disease surveillance in the animal production sector, the target population is the population of holdings infected by the focal pathogen, and the frequencies f_i are the number of holdings where exactly i infected animals have been detected. Therefore, the unit of interest is a holding where at least one infected animal can be detected by routine screening or diagnostic tests (thus excluding holdings in early stages of infection). Each detectable infected animal in a holding represents a potential detection opportunity, and the maximum number of possible detections in an infected holding is the number of detectable infected animals in that holding. It can therefore be noted that the two main differences with the capture–recapture approaches that are widely used in ecological applications for estimating animal abundance (see Schwarz and Seber, 1999) are that, in the present case, the number of capture occasions is not identical for all units in the population of interest, and that, because the available data is only the detection count data, the order of successive detections is meaningless. As a consequence, models used in ecology and based on behavioural dependency over time are inappropriate.

Our objectives in the present study were to use parametric models to estimate the number of French holdings that had at least one detectable scrapie-infected sheep in 2006, and to discuss the use of unilist CR approaches in the context of disease surveillance in the animal production sector. Along the lines of Cruyff and van der Heijden (2008), we compared a zero-truncated Poisson model (with or without holding size as a covariate) with a zero-truncated negative binomial model. These models can be fitted using either a frequentist or a Bayesian approach. However, as the French scrapie surveillance program produces only a small amount of data, the inclusion of additional prior information was necessary to overcome identifiability issues. For this reason, we implemented our analysis within a Bayesian framework, in which important prior information can be included.

2. Materials and methods

2.1. Repeated counting dataset for classical scrapie

As classical scrapie has an epidemiological pattern different from that of atypical scrapie (Fediaevsky et al., 2010), we did not consider atypical scrapie in the present study. We did not consider infected goat holdings either, because epidemiological patterns of classical scrapie in goats differs from those in sheep. Thus, the material presented here relates exclusively to sheep holdings infected with classical scrapie and the term “scrapie” hereafter refers exclusively to classical scrapie.

In 2006, French classical scrapie surveillance followed a two-step protocol: detection of *index* cases and detection of *additional* cases. Index cases were detected through passive clinical surveillance involving all French holdings, and/or through the active surveillance in abattoirs and rendering plants on samples of slaughtered and dead-on-farm animals. The central nervous system (obex) of all tested animals was sampled and underwent certified tests (such as the Prionics WB® or Bio-Rad® tests) for detecting the

Table 1
Zero-truncated count distribution of French scrapie-infected holdings in 2006.

Number of scrapie index cases detected	0	1	2	3	4	Total
Frequency of holdings	–	121	13	5	2	141

presence of the pathogenic protein (Morignat et al., 2006). Once index cases were detected in an infected holding, culling measures were set up: the farmer could choose to cull and test the whole flock, or to genotype the whole flock and cull and test only the genetically susceptible animals. These culling measures lead to the detection of other cases, referred to as additional cases (Fediaevsky et al., 2010). It is important to note that because culling measures are not instantaneous after the detection of the first index case, it is possible to detect more than one index case per infected holding through the active and passive surveillance protocols.

For our study, the epidemiological unit of interest is a French holding with at least one detectable scrapie-infected sheep in 2006. Table 1 presents the distribution of detection frequencies among holdings where at least one infected animal was detected, where f_x = the number of holdings in which exactly x infected sheep were detected as index cases. In France in 2006, the active and passive surveillance protocols detected 170 sheep infected with scrapie, belonging to 141 holdings. To avoid large underestimation of the true number of infected holdings, we considered in our repeated counting dataset only the index cases in each infected holding rather than all the detected cases. Indeed, once index cases have been detected in an infected holding, additional cases are actively screened for and are thus more likely to be detected than index cases. This is likely to produce strong positive local dependencies of detection in an infected holding and, consequently, a large underestimation of f_0 (Chao et al., 2001).

2.2. Statistical framework

2.2.1. Over-dispersion diagnostic

Count data are said to be over-dispersed if the variance of the counts exceeds the mean. Different tests for detecting over-dispersion in count data have been thoroughly discussed in Cameron and Trivedi (1998, pp. 139–188) and Hilbe (2011, pp. 141–184). However, most of these tests are not applicable to zero-truncated count data. Here, we used the test recently developed by Baksh et al. (2011). We computed the test statistic \tilde{T} :

$$\tilde{T} = \frac{S' - S(\tilde{\lambda} + 1)}{\sqrt{2S\tilde{\lambda}(1 - e^{-\tilde{\lambda}})}}, \quad (1)$$

where $S' = \sum_{i=1}^{N_{\text{obs}}} Y_i^2$; $S = \sum_{i=1}^{N_{\text{obs}}} Y_i$; $\tilde{\lambda} = (S - f_1)/N_{\text{obs}}$; Y_i is the number of detected animals in infected holding i , and N_{obs} is the number of detected holdings (in our application $N_{\text{obs}} = 141$). Under the assumption of equi-dispersion (where the variance equals the mean after accounting for truncation), this test statistic has an asymptotic standard normal distribution even when sample sizes are small. Therefore, for a one-tailed test, whenever the test statistic \tilde{T} is greater than 1.65, it can be concluded that the

zero-truncated count data are significantly over-dispersed (Baksh et al., 2011).

2.2.2. Bayesian zero-truncated approach

2.2.2.1. Model specification. Let Y_i be the random variable counting the number of detected animals y_i ($y_i = 0, 1, 2, \dots$) in each infected holding i . Assuming that Y_i is modelled by a discrete distribution g of parameters θ such that $\Pr(Y_i = y_i) = g(y_i|\theta)$, we can write the associated zero-truncated count distribution as

$$\Pr(Y_i = y_i | y_i > 0, \theta) = \frac{g(y_i|\theta)}{1 - g(0|\theta)}. \quad (2)$$

For the distribution g , we selected two distributions that are widely used for modelling count data: the Poisson distribution and the negative binomial distribution used for dealing with continuous heterogeneity in the population of interest (Cameron and Trivedi, 1998).

Under the ZTP model, the probability of having y_i detections in holding i is generated by a Poisson process of homogeneous parameter λ . Therefore, Eq. (2) can be written as follows:

$$\Pr(Y_i = y_i | y_i > 0, \lambda) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^{y_i} / y_i!}{1 - e^{-\lambda}}. \quad (3)$$

A generalisation can be used when *observed* heterogeneity is driven by covariates, as long as covariate information is available to modulate the Poisson parameter λ_i as $\log(\lambda_i) = x_i \beta^T$ where $x_i = (1, x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ik})$ is a vector of covariate values for unit i , and $\beta = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k)$ is the corresponding parameter vector (Cameron and Trivedi, 1998). Examples can be found in Cruyff and van der Heijden (2008), Puza et al. (2008) and Böhning and Del Rio Vilas (2009). In our case, we used the holding size (*i.e.* the number of adult sheep in the holding) as a covariate through the log-linear relationship $\log(\lambda_i) = \beta_0 + \beta_1 \log(h_i)$ where h_i is the size of holding i , as it is a logical source of heterogeneity in the number of infected animals and thus in the number of animals detected in an infected holding. In the case of *unobserved* heterogeneity, modelling count data with a Poisson distribution is no longer adequate and can lead to serious underestimations of population size (Chao, 1987).

As an alternative, the negative binomial distribution (also known as the Poisson–Gamma distribution) is often advocated, because the mean and the variance of the distribution can be fitted separately (Cameron and Trivedi, 1998; Hilbe, 2011). This distribution is derived from the Poisson distribution whose parameter is allowed to vary randomly according to a Gamma distribution. Under the ZTNB model, Eq. (2) can therefore be written as follows:

$$\Pr(Y_i = y_i | y_i > 0, \lambda_i) = \frac{e^{-\lambda_i} \lambda_i^{y_i} / y_i!}{1 - e^{-\lambda_i}}, \quad (4)$$

where λ_i is a realisation of a Gamma(μ^2/ρ , μ/ρ) distribution, with μ being the mean number of expected detections

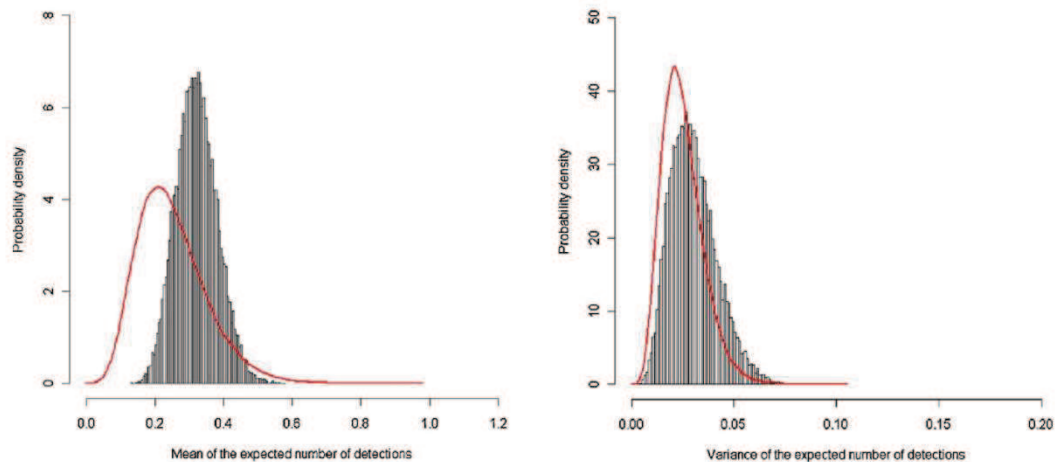


Fig. 1. Prior distributions (solid line) and marginal posterior distributions (bar chart) of the mean of the expected number of detections in an infected holding (left), and of the variance of the expected number of detections in an infected holding (right) (ZTNB model).

in each infected holding, and ρ being the variance of these expected detections.

2.2.2.2. Parameter estimation and inference of the total number of scrapie-infected holdings. For estimating the parameters of the three different models (ZTP, ZTP with holding size as a covariate and ZTNB), we used a Bayesian framework in which prior knowledge could be included in the parameter estimation process. To run the Bayesian simulations, we used the free software WinBUGS (Spiegelhalter et al., 2003), in which the likelihood of hierarchical models such as the negative binomial model could be easily specified, and we embedded WinBUGS in R software (R Development Core Team, 2008) using the R2WinBUGS package (Sturtz et al., 2005). For specifying zero-truncated distributions, which are not directly implemented in WinBUGS, we used the zero-trick as proposed by Spiegelhalter et al. (2003). To determine the prior distribution of the parameters of the Poisson and of the negative binomial models, we conducted an expert opinion elicitation based on five French specialists in the field of scrapie epidemiology and surveillance. For constructing the prior distributions, we used the *ParameterSolver* software, a free software package available on line¹, and assigned each parameter a relatively vague prior with a mode on the most likely value determined from the expert opinion elicitation. For the ZTP model with holding size as a covariate, we used non-informative normal prior distributions centred on zero for the regression parameters β_0 and β_1 as we had no previous knowledge on the relationship between holding size and the number of detected scrapie cases. We ran two simulation chains of 20,000 iterations whose convergence was

assessed using the Gelman–Rubin convergence diagnostic. The first 1000 iterations were discarded from the analyses.

Estimations of model parameters were then used to derive an estimation of the total number of scrapie-infected holdings N_{inf} . To do so, we used an extension of the Horwitz–Thomson estimate proposed by van der Heijden et al. (2003):

$$\widehat{N}_{\text{inf}} = \sum_{i=1}^{N_{\text{obs}}} \frac{1}{1 - \Pr(Y_i = 0)}. \quad (5)$$

For the ZTP model with no covariate, Eq. (5) can be written as $\widehat{N}_{\text{inf}} = N_{\text{obs}} / (1 - e^{-\lambda})$, for the ZTP model with holding size as a covariate, Eq. (5) can be written as $\widehat{N}_{\text{inf}} = \sum_{i=1}^{N_{\text{obs}}} (1 / e^{-e^{\beta_0 + \beta_1 \log(h_i)}})$, and finally for the ZTNB model, Eq. (5) can be written as $\widehat{N}_{\text{inf}} = N_{\text{obs}} / (1 - (\hat{\mu} / (\hat{\mu} + \hat{\rho}))^{\hat{\mu}^2 / \hat{\rho}}$. Therefore, from the posterior distributions of the model parameters, we could simulate the posterior distribution of \widehat{N}_{inf} for each model (see Appendices A, B and C for codes). We summarised this posterior distribution using the median and the 95% credible interval (CI_{95%}) defined as the interval containing 95% of the posterior values of \widehat{N}_{inf} . Finally, model selection was undertaken using the deviance information criterion (DIC) as proposed by Spiegelhalter et al. (2002): the best model is the one associated with the lowest DIC.

2.2.2.3. Sensitivity analysis. To investigate the sensitivity of the posterior inference to the prior information, we fitted the selected model using different prior distributions, as suggested by Gelman et al. (2004, pp. 157–196). We assessed the relative changes in the median and standard deviation of the N_{inf} posterior distribution for relative variations of –40%, –20%, +20% and +40% in the prior mean(s).

¹ <https://biostatistics.mdanderson.org/SoftwareDownload/SingleSoftware.aspx?SoftwareId=6>.

Table 2
Summary of the prior distributions used for the three different models.

Zero-truncated model	Parameter	Mode	95th percentile	Prior distribution
Poisson (no covariate)	λ	0.2	0.6	Gamma(2.5, 10)
Poisson (holding size as a covariate)	β_0	0	2000	Normal(0, 1000)
	β_1	0	2000	Normal(0, 1000)
Negative binomial	μ	0.2	0.5	Gamma(6.25, 25)
	ρ	0.02	0.05	Gamma(6.25, 250)

3. Results

The over-dispersion test statistic ($\hat{T} = 3.4$) was significantly too high to assume equi-dispersion ($p < 0.001$), demonstrating the presence of a large amount of heterogeneity in our zero-truncated count dataset. Consequently, a simple ZTP model may not be adequate.

The prior distributions used for implementing the Bayesian models are summarised in Table 2. As reported in Table 3, the DIC associated with the ZTP model (DIC = 162) was higher than the one associated with the ZTNB model (DIC = 154), and, as expected because of the heterogeneity, the associated estimation of N_{inf} was much lower. In addition, using holding size as a covariate did not improve the model: the $\text{CI}_{95\%}$ of the coefficient β_1 associated with holding size ranged from -0.43 to 0.39 with a median around -0.03 , and was therefore not significantly different from 0 (see Table 3). Consequently, the ZTNB model appeared to be the best parametric model among those we studied for depicting the scrapie zero-truncated counting data.

Fig. 1 shows the prior distributions along with the marginal posterior distributions for the parameters of the ZTNB model. The prior and marginal posterior distributions of the total number of infected holdings according to the ZTNB model are given in Fig. 2.

The sensitivity of the posterior inference of the total number of infected holdings to the priors used for the

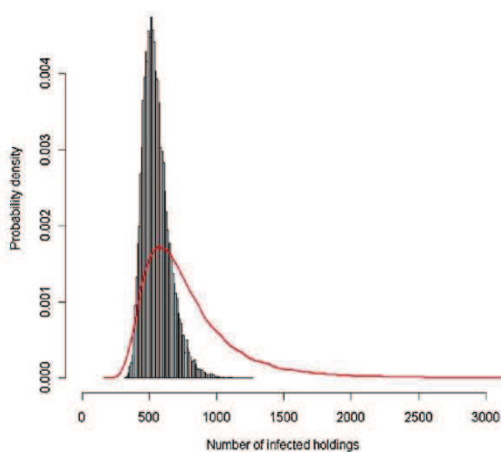


Fig. 2. Prior distribution (solid line) and marginal posterior distribution (bar chart) of the total number of scrapie-infected holdings according to the ZTNB model.

parameters μ and ρ of the ZTNB model is illustrated in Fig. 3. It is clear that there was a slight, systematic variation in the posterior mean and standard deviation of N_{inf} when the prior mean of μ or ρ was shifted. However, these changes in the posterior distribution were very limited. For example, even for a shift in prior means by 40%, the point estimate of N_{inf} did not change by more than 10%. Therefore, unless expert elicitation generated highly biased prior information, the estimation obtained for the total number of infected holdings was quite reliable.

According to the ZTNB model, the number of holdings with at least one detectable scrapie-infected sheep was evaluated at 535 ($\text{CI}_{95\%}$ 401–796), leading to a holding-level prevalence of 4.2‰ ($\text{CI}_{95\%}$ 3.2–6.3) and a surveillance sensitivity of 26% ($\text{CI}_{95\%}$ 18–35).

4. Discussion

The CR approach developed here suggests that the number of scrapie-infected holdings in 2006 in France was probably around 535 ($\text{CI}_{95\%}$ 401–796), leading to a holding-level prevalence of around 4.2‰ ($\text{CI}_{95\%}$ 3.2–6.3).

4.1. Heterogeneity in detection probabilities

Using the test recently developed by Baksh et al. (2011), we detected strong over-dispersion in the French scrapie surveillance count data. This result is far from surprising given that the animal sampling ratios in abattoirs and rendering plants has been shown to be geographically heterogeneous (Calavas et al., 1999), that sampling can potentially be non-random and that the two tests used for detecting the pathogen can have different sensitivities (Morignat et al., 2006). Moreover, it is obvious that a holding with many infected animals is much more likely to be detected than a holding with just a few infected animals. This phenomenon, referred to as “abundance-induced heterogeneity” in ecology (MacKenzie et al., 2006, pp. 133–153), depends on many factors such as holding size, age and genetic susceptibility of the animals of the holding (Clouscard et al., 1995; Hunter, 1996), infection pressure within the holding, the scrapie strain, farming practices (Philippe et al., 2005; Corbière et al., 2007), or even the delay between contamination and testing that results in variation among holdings in the time available for the disease to spread within the holding before culling is undertaken (Fediaevsky et al., 2010). The interplay of these factors is likely to produce large and complex variability among infected animals and among infected holdings in their probability of being detected as scrapie-infected. In an attempt to model this heterogeneity, we included holding

Table 3

Summary of posterior inference from zero-truncated models for the parameters of the detection frequency distribution and the number of French holdings that had at least one detectable scrapie-infected sheep in 2006.

Zero-truncated model	Parameter	Posterior distributions				DIC
		Median	Standard deviation	2.50%	97.50%	
Poisson (no covariates)	λ	0.39	0.067	0.28	0.54	162
	N_{inf}	459	69.9	355	628	
Poisson (holding size as a covariate)	β_0	-0.83	0.91	-2.74	0.87	164
	β_1	-0.03	0.21	-0.43	0.39	
	N_{inf}	456	74.66	347	637	
Negative binomial	μ	0.32	0.06	0.21	0.45	154
	ρ	0.03	0.01	0.01	0.06	
	N_{inf}	535	102	401	796	

size as a covariate in the ZTP model through a conventional log-linear model. Our data and modelling results do not lend support to any influence of holding size on the number of detections in an infected holding. Therefore, to tackle the heterogeneity issue in a more general way, we fitted a ZTNB model as proposed by Cruyff and van der Heijden (2008), and demonstrated that this latter option was the most appropriate parametric model. Nonetheless, the final inference of the total number of scrapie-infected holdings did not differ significantly between the ZTP and the ZTNB models.

4.2. Negative dependence of multiple detections

Even when only index cases are considered, the assumption of independence between successive detections within a given infected holding is probably violated. Given that the detection of a first index case triggers the application of culling measures within a short period of time, and given that the detection of other index cases has to occur within this short time period, the probability of detection of other index cases is low, probably much lower than the probability of detection of the first index case. We therefore suspect some negative dependence between the detection of a first index case within a holding and the detection of other index cases in the same holding.

This negative dependence may skew the distribution of the number of index cases downwards, which could potentially result in overestimating the total number of infected holdings. An interesting perspective would be to build statistical models that can explicitly account for this negative dependence (such as zero-truncated quasi-binomial models (Consul, 1990; Scollnik, 1997)) as well as for other types of heterogeneity in detection probabilities (such as ZTNB models or zero-truncated beta-binomial models).

4.3. Inference robustness

Within the Bayesian framework, the ZTNB posterior inference produced a realistic credible interval (see Fig. 3), provided that appropriate prior distributions can be defined for the parameters of the ZTNB distribution (μ and ρ). Although we initially suspected that because of scarce data (only 14.2% of the detected holdings were detected at least twice), posterior distribution would be primarily influenced by prior information, two observations suggest that the data were also important in determining posterior distributions. First, Fig. 1 shows that the marginal posterior distributions of the parameters differed noticeably from the prior distributions (mainly for the parameter μ). Second, the mean and standard deviation of the posterior distribution of the total number of infected holdings were

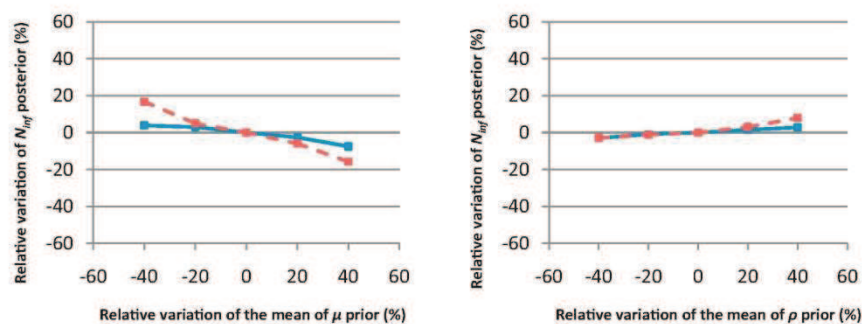


Fig. 3. Effects of the relative variation of the prior mean of μ when the prior distribution of ρ is fixed ($\rho \sim \text{Gamma}(6.25, 250)$) (left), and of the prior mean of ρ when the prior distribution of μ is fixed ($\mu \sim \text{Gamma}(6.25, 25)$) (right), on the relative variations of the posterior median (solid lines) and standard deviation (dotted lines) of N_{inf} .

only moderately sensitive to changes in prior distributions (see Fig. 3).

4.4. Count data quality and consequences for inference

The type of data produced by animal disease surveillance systems that can be used to estimate the total number of infected epidemiological units are often counts of the number of cases detected in each unit of interest. For example, we can count the number of infected animals that are detected in infected holdings (as in our study), or the number of infected holdings that are detected in infected administrative districts. However, because detection rates of animal disease surveillance systems are often low and/or because the disease of interest is rather rare, only scarce count data is available, with most units revealing only one detection, as in this French scrapie example. As discussed above, this issue can hamper the estimation of the total number of infected holdings unless reliable prior information is available and used in a Bayesian framework. Such scarce data can also hinder the development of more complex models that would explicitly account for the processes that underlie heterogeneity in detection probability. For example, it would be particularly interesting to explicitly consider a detection protocol that includes a passive clinical surveillance component and an active surveillance component, and/or to model the *observed* heterogeneity in the probability of detection as a function of the time elapsed between the detection of the first index case and the initiation of the culling measures. Another interesting possibility would be to take into account the number of additional cases in each detected holding, as these cases provide some more information on the number of infected animals in each infected holdings. However, with levels of detection as low as the ones produced from the French scrapie surveillance programme, elaborating the ideal model, *i.e.* modelling the design of data collection and the associated heterogeneity, is hardly attainable. Therefore in our case, models dealing with detection heterogeneity in the simplest and vaguest way (the ZTNB model) seem to be the only available parametric alternative. Note that inferring the size of the zero-class (f_0) in zero-truncated models that include the effects of covariates would not be straightforward. Covariate information is by definition unavailable for the undetected units. Therefore, to draw inference on the zero-class, the covariates in the undetected population would have to be assumed to be distributed either in the same way as in the detected population (van der Heijden et al., 2003), or in the same way as in the population detected only a few times (once or twice) (Böhning and Del Rio Vilas, 2008).

4.5. Non-parametric estimates

As an alternative to the parametric modelling approach used in this paper, non-parametric estimates of f_0 have been developed in the context of zero-truncated count data. Del Rio Vilas and Böhning (2008) assessed the number of scrapie-infected holdings in the UK with a non-parametric estimate developed by Chao (1987). This estimate is convenient and easy to compute since it is

derived from only the number of units that are detected exactly once and twice (f_1 and f_2), which, to some extent, makes it robust to over-dispersion (Wilson and Collins, 1992). However, this estimate is controversial because it uses only a small fraction of the available data (number of units detected exactly once and twice) and can potentially be biased if heterogeneity in detection probabilities is too large (Wilson and Collins, 1992). Moreover, when the maximum number of detection is low, although it behaves better than other non-parametric estimates, Chao's estimate lacks precision and accuracy (Chao, 1987; Wilson and Collins, 1992). In our case, because of the scarcity of French scrapie surveillance data, and because the complex epidemiology of scrapie and the characteristics of scrapie surveillance in France produce a very high amount of heterogeneity in detection probabilities, we decided not to use this non-parametric approach. Another interesting non-parametric estimate has been developed by Chao and Bunge (2002) in the context of Poisson–Gamma count data. An important characteristic is that this estimate uses all the information available in the count data (not only the number of units detected exactly once and twice), but it requires a sufficiently high proportion of cases detected at least twice to be computed (Chao and Bunge, 2002). For our French scrapie dataset, this condition was not fulfilled and the Chao–Bunge estimate could not be used.

5. Conclusion

The present study confirms the potential of CR methods for quantitatively evaluating disease surveillance strategies in the context of veterinary epidemiology (Vergne et al., 2012), and should encourage researchers to apply these methods to other types of case studies. Future modelling efforts should strive to include not only the potential factors driving the number of infected cases, but also the potential factors driving the detection efficiency itself. Ideally, surveillance systems should routinely record these latter covariates when detecting cases, in addition to epidemiological factors.

Although it is often believed that the goal of the French scrapie surveillance is to control and eradicate the disease through culling measures – in which case the surveillance programme is obviously not adequate as it appears to have detected only 26% of the infected holdings – its primary objective is to monitor the prevalence at the individual level and follow its trends over time (Morignat et al., 2006). Doing so helps estimate the efficiency of the implemented control and preventive measures (e.g. the genetic selection programme that aims to increase resistance in the sheep population). This paper provides a useful complement to this objective by describing a method for monitoring the prevalence at the holding level using the available surveillance data.

As highlighted above, the scarcity of the data generated by the scrapie surveillance programme limited the number of modelling options. Improvements in the inference of the number of infected holdings primarily involve modifying sampling strategies, especially ones that would reduce the heterogeneity of detection processes. For example, in accordance with the guidelines offered

Author's personal copy

134

T. Vergne et al. / Preventive Veterinary Medicine 105 (2012) 127–135

by Morignat et al. (2006), it would be useful to improve the geographical homogeneity of the sampling ratio and the randomness of sampling in abattoirs and rendering plants. Since 2011, only one detection test has been used in France, thereby eliminating heterogeneity due to testing techniques. Another possibility for improving inferences would be to include the information contained in the units that are not detected (*i.e.* all the units that are not infected and those which are infected but not detected). Modelling such data with zero-inflated count models (Böhning et al., 1997; Hilbe, 2011, pp. 370–386) would help distinguish the disease occurrence process from the detection process.

Finally, focusing on diseases that are more likely to produce larger number of detections per infected unit, such as diseases that are more communicable than classical scrapie (for example tuberculosis or avian influenza) or more effectively monitored, would offer an exciting challenge in terms of statistical modelling, especially if additional information on factors that influence incidence or detection probabilities are available. In particular, it may be possible to use these CR methods as a diagnostic tool to determine which geographic areas (or which strata of the population) suffer from low detection probabilities (Böhning et al., 2011). In doing so, recommendations could be formulated for improving surveillance policies.

Conflict of interest

The authors state that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

This study was carried out in the framework of the DGAL-funded FRIA-08-009 REVASIA project. We thank the CIRAD and ANSES for jointly providing us with additional support. We thank Pr Dankmar Böhning for his general advice and comments on the unilist capture–recapture approach, and Dr Olivier Gimenez for his critical review on the first version of the manuscript. We are also grateful to Dr Jean-Dominique Lebreton for providing useful comments that significantly improved the manuscript.

Appendix A.

WinBUGS code for the zero-truncated Poisson model.

```
Model
{
  for (i in 1:141)
  {
    zeros[i] <- 0
    zeros[i] ~ dpois(nu[i])
    nu[i] <- lambda
  }
  y[i] * log(lambda) + logfact(y[i]) + log(1 - exp(-lambda))
  lambda ~ dgamma(2.5, 10)
  Ninf <- 141 / (1 - exp(-lambda))
}
```

Appendix B.

WinBUGS code for the zero-truncated Poisson model with holding size as a covariate.

```
Model
{
  for (i in 1:141)
  {
    zeros[i] <- 0
    zeros[i] ~ dpois(nu[i])
    nu[i] <- lambda[i]
  }
  y[i] * log(lambda[i]) + logfact(y[i]) + log(1 - exp(-lambda[i]))
  lambda[i] <- exp(beta0 + beta1 * log(hs[i]))
  beta0 ~ dnorm(0, 0.001)
  beta1 ~ dnorm(0, 0.001)
  for (j in 1:141)
  {
    lambdastar[j] <- exp(beta0 + beta1 * log(hs[j]))
    Ninfstar[j] <- 1 / (1 - exp(-lambdastar[j]))
  }
  Ninf <- sum(Ninfstar[])
}
```

Appendix C.

WinBUGS code for the zero-truncated negative binomial model.

```
Model
{
  for (i in 1:141)
  {
    zeros[i] <- 0
    zeros[i] ~ dpois(nu[i])
    nu[i] <- lambda[i]
  }
  y[i] * log(lambda[i]) + logfact(y[i]) + log(1 - exp(-lambda[i]))
  lambda[i] ~ dgamma(alpha, beta)
  alpha <- mu * mu / rho
  beta <- mu / rho
  mu ~ dgamma(6.25, 25)
  rho ~ dgamma(6.25, 250)
  p0 <- pow(beta / (beta + 1), alpha)
  Ninf <- 141 / (1 - p0)
}
```

References

- Baksh, F., Böhning, D., Lerdsuwansri, R., 2011. An extension of an over-dispersion test for count data. *Comput. Stat. Data Anal.* 55, 466–474.
- Baumgarten, L., Heim, D., Fatzer, R., Zurbriggen, A., Doherr, M.G., 2002. Assessment of the Swiss approach to scrapie surveillance. *Vet. Rec.* 151, 545–547.
- Böhning, D., Dietz, E., Schlattmann, P., 1997. Zero-inflated count models and their applications in public health and social science. In: Rost, J., Langeheine, R. (Eds.), *Applications of Latent Trait and Latent Class Models in the Social Sciences*. Waxmann, Münster, pp. 333–344.
- Böhning, D., Del Rio Vilas, V.J., 2008. Estimating the hidden number of scrapie affected holdings in Great Britain using a simple, truncated count model allowing for heterogeneity. *J. Agric. Biol. Environ. Stat.* 13, 1–22.
- Böhning, D., Del Rio Vilas, V.J., 2009. On the question of proportionality of the count of observed scrapie cases and the size of holding. *BMC Vet. Res.* 5, 17.
- Böhning, D., Kuhnert, R., Del Rio Vilas, V.J., 2011. Capture–recapture estimation by means of empirical Bayesian smoothing with an application to the distribution of hidden scrapie in Great Britain. *J. R. Stat. Soc. C* 60, 723–741.
- Calavas, D., Philippe, S., Ducrot, C., Schelcher, F., Andreoletti, O., Belli, P., Fontaine, J., Perrin, G., Savey, M., 1999. Bilan et analyse de trente mois de fonctionnement du Réseau français d'épidémiologie de la tremblante des petits ruminants. *Epidémiol. et santé anim.* 35, 43–50.
- Cameron, A., Trivedi, P., 1998. *Regression analysis of count data*. In: *Econometric Society Monographs* No. 30. Cambridge University Press.
- Chao, A., 1987. Estimating the population size for capture–recapture data with unequal catchability. *Biometrics* 43, 783–791.
- Chao, A., 2001. An overview of closed capture–recapture models. *J. Agric. Biol. Environ. Stat.* 6 (2), 158–175.

Author's personal copy

T. Vergne et al. / Preventive Veterinary Medicine 105 (2012) 127–135

135

- Chao, A., Tsay, P.K., Lin, S.H., Shau, W.Y., Chao, D.Y., 2001. The applications of capture–recapture models to epidemiological data. *Stat. Med.* 20, 3123–3157.
- Chao, A., Bunge, J., 2002. Estimating the number of species in a stochastic abundance model. *Biometrics* 58, 531–539.
- Clouscard, C., Beaudry, P., Elsen, J., Milan, D., Dussaucy, M., Bounneau, C., Schelcher, F., Chatelain, J., Launay, J., Laplanche, J., 1995. Different allelic effects of the codons 136 and 171 of the prion protein gene in sheep with natural scrapie. *J. Gen. Virol.* 76, 2097–2101.
- Consul, P.C., 1990. On some properties and applications of the Quasi Binomial distribution. *Commun. Stat. Theory Methods* 19, 477–504.
- Corbière, F., Barillet, F., Andréoletti, O., Fidelle, F., Laphitz-Bordet, N., Schelcher, F., Joly, P., 2007. Advanced survival models for risk-factors analysis in scrapie. *J. Gen. Virol.* 88, 696–705.
- Cruyff, M.J., van der Heijden, P.G., 2008. Point and interval estimation of the population size using a zero-truncated negative binomial regression model. *Biom. J.* 50, 1035–1050.
- Dahiya, R.C., Gross, A.J., 1973. Estimating the zero-class from a truncated Poisson sample. *J. Am. Stat. Assoc.* 68, 731–733.
- Del Rio Vilas, V.J., Sayers, R., Sivam, K., Pfeiffer, D., Guitian, J., Wilesmith, J.W., 2005. A case study of capture–recapture methodology using scrapie surveillance data in Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 67, 303–317.
- Del Rio Vilas, V.J., Böhning, D., 2008. Application of one-list capture–recapture models to scrapie surveillance data in Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 85, 253–266.
- Fediaevsky, A., Gasqui, P., Calavas, D., Ducrot, C., 2010. Discrepant epidemiological patterns between classical and atypical scrapie in sheep flock under French TSE control measures. *Vet. J.* 185, 338–340.
- Fienberg, S., 1972. The multiple-recapture census for closed populations and incomplete 2^k contingency tables. *Biometrika* 59, 591–603.
- Gallay, A., Vaillant, V., Bouvet, P., Grimont, P., Desenclos, J.C., 2000. How many foodborne outbreaks of Salmonella infection occurred in France in 1995? Application of the capture–recapture method to three surveillance systems. *Am. J. Epidemiol.* 152, 171–177.
- Gelman, A., Carlin, J., Stern, H., Rubin, D., 2004. In: Chatfield, C., Tanner, M., Zideck, J. (Eds.), *Bayesian Data Analysis*, second ed. CRC Press, Boca Raton.
- German, R.R., 2000. Sensitivity and predictive value positive measurements for public health surveillance systems. *Epidemiology* 11, 720–727.
- Hilbe, J.M., 2011. *Negative Binomial Regression*, second ed. Cambridge University Press, Cambridge, England.
- Hoinville, L.J., Hoek, A., Gravenor, M.B., McLean, A.R., 2000. Descriptive epidemiology of scrapie in Great Britain: results of a postal survey. *Vet. Rec.* 146, 455–461.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1995. Capture–recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol. Rev.* 17, 243–264.
- Hunter, N. (Ed.), 1996. *Prion Diseases*. Humana Press Inc, Totowa, New Jersey, pp. 211–221.
- IWGDMF, 1995. Capture–recapture and multiple-record systems estimation I: history and theoretical development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am. J. Epidemiol.* 142, 1047–1058.
- MacKenzie, D.L., Nichols, J.D., Royle, J.A., Pollock, K.H., Bailey, L.B., Hines, J.E., 2006. *Occupancy Estimation and Modeling: Inferring Patterns and Dynamics of Species Occurrence*. Academic Press, Elsevier, San Diego, CA.
- Morignat, E., Cazeau, G., Biacabe, A.G., Vinard, J.L., Bencsik, A., Madec, J.Y., Ducrot, C., Baron, T., Calavas, D., 2006. Estimates of the prevalence of transmissible spongiform encephalopathies in sheep and goats in France in 2002. *Vet. Rec.* 158, 683–687.
- Philippe, S., Ducrot, C., Roy, P., Remontet, L., Jarrige, N., Calavas, D., 2005. Sheep feed and scrapie, France. *Emerg. Infect. Dis.* 11, 1274–1279.
- Puza, B., Johnson, H., O'Neill, T., Barry, S., 2008. Bayesian truncated Poisson regression with application to Dutch illegal immigrant data. *Commun. Stat. Simul. Comput.* 37, 1565–1577.
- R-Development-Core-Team, 2008. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.r-project.org>.
- Schwarz, C.J., Seber, G.A.F., 1999. A review of estimating animal abundance III. *Stat. Sci.* 14, 427–456.
- Scollnik, D., 1997. Inference concerning the size of the zero-class from an incomplete Poisson sample. *Commun. Stat. Theory Methods* 26, 221–236.
- Spiegelhalter, D., Best, N., Carlin, B., van der Linde, A., 2002. Bayesian measures of model complexity and fit. *J. R. Stat. Soc. B* 64, 583–639.
- Spiegelhalter, D., Thomas, A., Best, N., Lunn, D., 2003. *WinBUGS Version 1.4. User Manual*. URL: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/manual14.pdf>.
- Sturtz, S., Ligges, U., Gelman, A., 2005. R2Winbugs: a package for running WinBUGS from R. *J. Stat. Software* 12, 1–16.
- van der Heijden, P.G., Bustami, R., Cruyff, M.J., Engbersen, G., Houwelingen, H., 2003. Point and interval estimation of the population size using the truncated Poisson regression model. *Stat. Model. Int.*, 3.
- Vergne, T., Grosbois, V., Durand, B., Goutard, F., Bellet, C., Holl, D., Roger, F., Dufour, B., 2012. A capture–recapture analysis in a challenging environment: assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *Prev. Vet. Med.*, doi:10.1016/j.prevetmed.2011.12.008.
- Wilson, R., Collins, M., 1992. Capture–recapture estimation with samples of size one using frequency data. *Biometrika* 79, 543–553.

Annexe 3

Article 3: Consequences of highly pathogenic avian influenza (H5N1) poultry vaccination on spontaneous case reporting in Egypt

Article soumis à la revue *Emerging Infectious Diseases* dans le format *Dispatch* le 25 mai 2012

ABSTRACT

The influence of poultry vaccination on spontaneous notifications of highly pathogenic avian influenza (H5N1) outbreaks among poultry in Egypt was investigated using a capture-recapture methodology. The probability of spontaneous notification dropped significantly during mass vaccination of household poultry, even though the probability of infection remained the same.

TEXT

Egypt declared its first occurrence of highly pathogenic avian influenza (H5N1) among poultry on February 16th 2006 (Aly et al., 2008), and the first human case on March 20th 2006. To date, Egypt remains the most affected country outside Asia (FAO, 2011). Apart from poultry vaccination (begun in March 2006), other measures were implemented to control the disease, but outbreaks in poultry and humans were still regularly reported from various governorates. In July 2009, vaccination in household poultry was stopped (Peyre et al., 2009). The objective of this study was to assess the effect of household vaccination on the spontaneous reports of highly pathogenic avian influenza (HPAI) cases in poultry. The completeness of the spontaneous reports of poultry cases at district level both during and after the mass vaccination was estimated using a four-source capture-recapture methodology (Hook and Regal, 1995).

The study

Two time periods of the same duration but different vaccination activities were selected: Period 1 (December 2008 to June 2009) was associated with household poultry vaccination and Period 2 (December 2009 to June 2010) with no vaccination (Figure 1). It should be noted that commercial poultry in Egypt were still being vaccinated for avian influenza (AI) throughout the study period. The epidemiological unit of interest was the district where HPAI (H5N1) virus was circulating among poultry, as it was the smallest administrative unit used for defining surveillance and control strategies. The estimated occurrence of HPAI (H5N1) during these two periods was thus measured at district level.

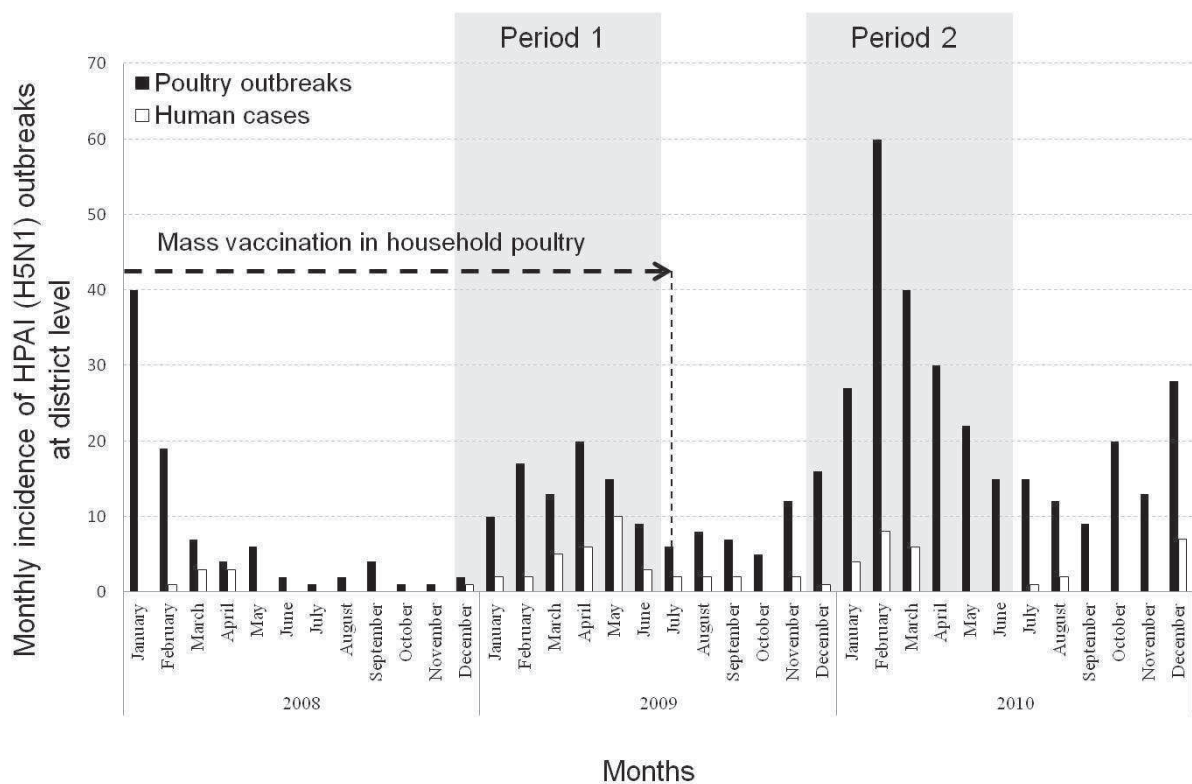


Figure 1: Number of districts where HPAI (H5N1) virus was found to be circulating among poultry (dark bars) and humans (white bars) in Egypt between January 2008 and December 2010.

H5N1 virus (HPAI) could clearly be detected through the national surveillance of poultry coordinated by the General Organization for Veterinary Services (GOVS) in conjunction with the Central Laboratory for Quality control of Poultry production (CLQP) based in Cairo. During the two periods, poultry surveillance could be schematically divided into three distinct surveillance protocols: (i) passive surveillance relying on spontaneous disease reporting by farmers; (ii) active surveillance targeting pre-slaughter poultry and high-risk areas (high-risk areas being defined by the GOVS poultry department based on specific criteria such as poultry density, previous HPAI (H5N1) human cases and HPAI (H5N1) poultry cases detected in previous months); (iii) community-based animal health outreach, a participatory surveillance relying on traditional information networks to track down and confirm HPAI (H5N1) outbreaks in areas where the virus is suspected to be circulating. Data from these complementary protocols were provided by the ECTAD Unit of the Food and Agriculture Organization (FAO) in Egypt based on data from GOVS and CLQP.

Additionally, as most human cases are assumed to be linked to infections in poultry (Dudley, 2009; Abdelwhab and Hafez, 2011; Murray and Morse, 2011), it was postulated that a human case in a district revealed virus circulation among poultry within that district. It was therefore hypothesized that a human could not get the infection from outside the district of residence. The surveillance protocol of human cases is based on spontaneous reporting of suspicions in district hospitals followed by confirmation by the Central Public Health Laboratory in Cairo and the US Medical Research Unit No. 3 (NAMRU-3) (Kandeel et al., 2010). Data on human cases were provided by the ECTAD Unit. From this list, one case from Period 2 was excluded as its link to exposure to sick or dead poultry was not confirmed.

Capture-recapture methods were introduced in ecology for estimating the size of wild populations and subsequently adapted to surveillance of infectious diseases in humans and animals (Hook and Regal, 1995; Del Rio Vilas et al., 2005; Vergne et al., 2012). Briefly, after accounting for the small sample size of our study (Hook and Regal, 1997), cross-detection frequency data (Table 1) were modelled with log-linear models (Fienberg, 1972). It is crucial to assume that there is no four-

way interaction (Hook and Regal, 1995). The best model was selected based on the Akaike Information Criterion (AIC) and projected onto the *no detection* history to estimate the frequency of districts where the virus was circulating but not detected (Hook and Regal, 1995).

Table 1

Detection history of HPAI (H5N1)-infected districts in Egypt for Period 1 (December 2008-June 2009, AI vaccination in household poultry) and Period 2 (December 2009-June 2010, no AI vaccination in household poultry)

Detection protocol				Number of districts	
AS*	PS†	Part.S‡	SH§	Period 1	Period 2
1	0	0	0	13	6
0	1	0	0	22	38
0	0	1	0	4	5
0	0	0	1	15	4
1	1	0	0	3	7
1	0	1	0	1	1
1	0	0	1	7	1
0	1	1	0	1	20
0	1	0	1	2	3
0	0	1	1	1	1
1	1	1	0	1	2
1	1	0	1	2	1
1	0	1	1	0	0
0	1	1	1	0	5
1	1	1	1	1	2
0	0	0	0	?	?

*Active surveillance of poultry, †Passive surveillance of poultry, ‡Participatory surveillance of poultry, §Surveillance in humans

For Period 1, the best model was the independent model that assumed no interaction between any of the four detection sources. For Period 2, a significant positive interaction was detected between passive surveillance and participatory surveillance. Inferences based on these two selected models are reported in Table 2. The extent of the two epidemics appeared similar at district level. Indeed, the real number of infected districts was estimated to be around 126 and 133 for Period 1 and Period 2 respectively (Table 2). Therefore, it is obvious from Figure 1 that surveillance suffered heavily from underreporting during Period 1. Indeed, the completeness of poultry surveillance at district level

increased significantly, rising from 46% to 69% between the two periods. Moreover, the completeness of spontaneous disease reporting by poultry farmers during Period 2 was estimated to be more than twice as high as during Period 1.

Table 2

Estimated surveillance parameters of interest for Period 1 (December 2008-June 2009) and Period 2 (December 2009-June 2010)

Estimated parameters	Period 1		Period 2	
	Point estimates	95% CI*	Point estimates	95% CI*
Number of infected districts	126	107-159	133	118-160
Completeness of the four detection sources	0.58	0.46-0.68	0.72	0.60-0.81
Completeness of the surveillance among poultry	0.46	0.36-0.54	0.69	0.58-0.78
Completeness of the passive surveillance	0.25	0.20-0.30	0.59	0.49-0.66

*95% confidence interval

For Period 2, the significant dependence between passive surveillance and participatory surveillance may be explained by the fact that the latter usually targets zones where HPAI (H5N1) virus circulation had been informally reported, potentially overlapping spontaneous reports and thus producing a direct positive dependence on passive surveillance. In addition, it is worth noting that no positive dependence between surveillance of humans and active or participatory surveillance of poultry was detected, even though it could have been predicted because of possible investigations into poultry cases following human cases. This finding highlights an ongoing limitation in information exchange between public health and veterinary services in Egypt.

The assumption of no four-way interaction between the four detection sources is the most critical aspect of this application. Indeed, it is possible that all four sources detected heavily-infected districts with a higher probability than little-infected districts. As a consequence, for each period, this *indirect* four-way interaction is likely to underestimate the true number of districts where HPAI

(H5N1) virus was circulating among poultry (Hook and Regal, 1995), missing some districts with only few outbreaks. The consequence of such an underestimation is a slight overestimation of the completeness of each source. However, it should not influence the overall trend estimated between the two periods.

Conclusions

This study confirms the hypothesis of a potential negative impact of mass AI vaccination of household poultry on spontaneous reporting of cases (Peyre et al., 2009). This phenomenon could be due to changes in the clinical features of the disease linked to vaccination (lower mortality rate, limited clinical symptoms). However, these changes should be considered negligible due to the limited efficacy of this vaccination strategy in the field (Peyre et al., 2009). A disproportionate trust in the benefits of AI vaccination may be more plausible. This factor could lead to a misdiagnosis of the disease by the community who could think that if poultry are vaccinated, they could no longer be infected by HPAI (H5N1).

The results of this study have a major impact on the outcome of the evaluation of Egypt's HPAI (H5N1) control program. Indeed, the effectiveness of AI vaccination could easily be overestimated if only the number of reported outbreaks between the two periods is taken into consideration. This study highlights the critical importance of the quality of data used in the evaluation of animal and public health control programs.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was carried out in the framework of the DGAL-funded FRIA-08-009 REVASIA project. We thank Delphine Claybrough for reviewing the English.

REFERENCES

- Abdelwhab, E.M., Hafez, H.M., 2011. An overview of the epidemic of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in Egypt: epidemiology and control challenges. *Epidemiology and Infection* 139, 647-657.
- Aly, M.M., Arafa, A., Hassan, M.K., 2008. Epidemiological findings of outbreaks of disease caused by highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in poultry in Egypt during 2006. *Avian Diseases* 52, 269-277.
- Del Rio Vilas, V.J., Sayers, R., Sivam, K., Pfeiffer, D., Guitian, J., Wilesmith, J.W., 2005. A case study of capture-recapture methodology using scrapie surveillance data in Great Britain. *Preventive Veterinary Medicine* 67, 303-317.
- Dudley, J.P., 2009. Age-specific infection and death rates for human A(H5N1) avian influenza in Egypt. *Euro Surveill* 14.
- FAO, 2011. EMPRES: H5N1 HPAI Global Overview April-June 2011. 28.
- Fienberg, S., 1972. The multiple-recapture census for closed populations and incomplete 2^k contingency tables. *Biometrika* 59, 591-603.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1995. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiologic Reviews* 17, 243-264.
- Hook, E.B., Regal, R.R., 1997. Validity of Methods for Model Selection, Weighting for Model Uncertainty, and Small Sample Adjustment in Capture-Recapture Estimation. *American Journal of Epidemiology* 145, 1138-1144.
- Kandeel, A., Manoncourt, S., Abd el Kareem, E., Mohamed Ahmed, A.N., El-Refaie, S., Essmat, H., Tjaden, J., de Mattos, C.C., Earhart, K.C., Marfin, A.A., El-Sayed, N., 2010. Zoonotic transmission of avian influenza virus (H5N1), Egypt, 2006-2009. *Emerging Infectious Diseases* 16, 1101-1107.
- Murray, E.J., Morse, S.S., 2011. Seasonal oscillation of human infection with influenza A/H5N1 in Egypt and Indonesia. *PLoS One* 6, e24042.
- Peyre, M., Samaha, H., Makonnen, Y.J., Saad, A., Abd-Elnabi, A., Galal, S., Ettel, T., Dauphin, G., Lubroth, J., Roger, F., Domenech, J., 2009. Avian influenza vaccination in Egypt: Limitations of the current strategy. *J Mol Genet Med* 3, 198-204.
- Vergne, T., Grosbois, V., Durand, B., Goutard, F., Bellet, C., Holl, D., Roger, F., Dufour, B., 2012. A capture-recapture analysis in a challenging environment: Assessing the epidemiological situation of foot-and-mouth disease in Cambodia. *Preventive Veterinary Medicine*.

Just because you can't see it, doesn't mean it isn't there

Just because you can't see it, doesn't mean it isn't there



Paul Richards © 2011