

# **1. Les paramètres de la transmission des infections vectorielles**

# Modes de transmission des agents infectieux

---

La transmission des agents infectieux résulte de l'interaction entre l'agent lui-même, l'environnement et l'hôte. Les modifications d'un des composants de cette triade ou de leur interaction pourront entraîner une augmentation de la transmission et de l'incidence de la maladie et une épidémie. On distingue la transmission directe, indirecte et la transmission par l'air (aérienne) (Heyman). La transmission directe a lieu par transfert d'un agent infectieux, sans élément intermédiaire, d'un hôte infectieux (humain ou animal) à une porte d'entrée d'un hôte humain susceptible (toucher, mordre, rapports sexuels, projection directe de gouttelettes pharyngées lors d'éternuements, la toux, crachat...). La transmission indirecte nécessite l'intervention d'un élément intermédiaire, au niveau duquel l'agent se multiplie ou pas, qui peut être un véhicule contaminé (eau, aliment, objet, produit biologique, sang, organe, ustensile médical, main contaminée d'un soignant...) ou un vecteur vivant qui peut assurer la transmission par transport mécanique ou biologique de l'agent avec dans ce dernier cas un cycle plus ou moins complexe de maturation avant que le vecteur devienne infectieux. De manière simple et opérationnelle, on peut aussi distinguer deux modalités de transmission : la transmission de personne à personne et la transmission à partir d'une source commune par un véhicule commun contaminé tels les aliments, l'eau ou l'air. La transmission vectorielle, correspondant à une transmission de personne à personne ou (d'animal à animal ou d'animal à l'homme) indirecte.

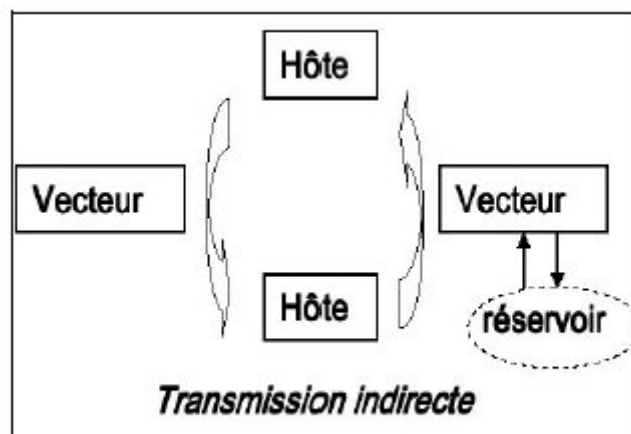
Les infections à transmission vectorielle sont celles pour lesquelles l'agent pathogène (virus, bactérie ou parasite) est transmis d'un individu infecté (un hôte vertébré : homme ou animal) à un autre par l'intermédiaire d'un arthropode (moustique, tique, pou, puce) hématophage. Elles contribuent fortement, le paludisme et la dengue au premier rang, à l'impact global humain des maladies infectieuses dans le monde (Rodhain *et al.*, 1985). L'impact en santé animale n'est pas moindre : trypanosomose

animale, la fièvre de la vallée du Rift ou la fièvre catarrhale ovine... Il en résulte un fardeau important non seulement sur la santé, mais aussi sur le développement des pays touchés. Sujets à des recrudescences, des épidémies et à leur implantation en zones auparavant indemnes (*West Nile* aux États-Unis, chikungunya à la Réunion et Italie, diffusion de la fièvre catarrhale ovine en Europe) elles font partie des maladies émergentes du fait de l'intense circulation mondiale des personnes et des biens qui facilitent rapidement le déplacement des hôtes infectieux et des vecteurs compétents. Les modifications des écosystèmes et de l'environnement liées aux activités humaines et les facteurs climatiques jouent un rôle important dans leur dynamique. De plus, la perspective des modifications écologiques conjuguées à celle du réchauffement climatique auront un impact sur la dynamique et la diffusion des infections vectorielles dans les décennies à venir.

Ainsi, le contrôle des maladies vectorielles constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique humaine et animale au Sud comme au Nord. La maîtrise passe par la compréhension des mécanismes et des paramètres de la transmission de l'infection, qui peuvent être complexes du fait du mode de transmission indirect (figure 1) faisant intervenir de nombreux acteurs : plusieurs vecteurs sont souvent impliqués dans le cycle de transmission, éventuellement plusieurs hôtes, ou la présence d'un réservoir animal (population, vertébrée ou invertébrée) assurant le maintien de l'agent infectieux dans la nature. Le cycle de l'infection à virus du Nil occidental en est une illustration (figure 2).

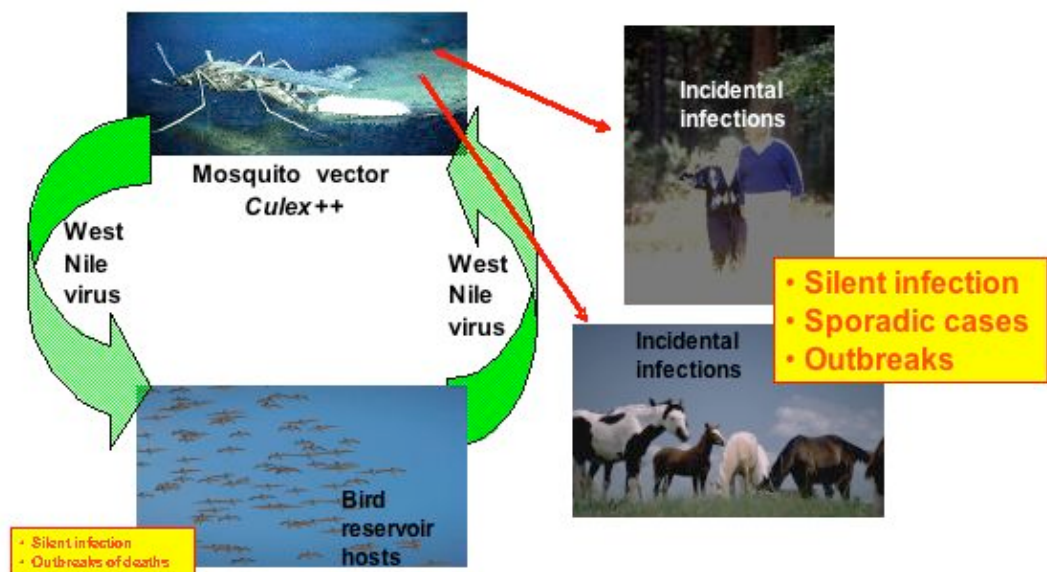
### Figure 1 : Représentation schématique de la transmission vectorielle

L'hôte peut être humain ou animal ou les deux (zoonose). Le réservoir de virus peut être exclusivement constitué de l'hôte infectieux (dengue, chikungunya, paludisme...). Il peut, cependant, exister un réservoir de virus vertébré ou invertébré qui assure le maintien de l'agent infectieux dans la nature tel que pour l'infection par le virus du Nil occidental, la fièvre de la vallée du Rift... (d'après Tran, Biteau-Coroller *et al.*, 2005).



### Figure 2 : Exemple d'un cycle de transmission

Exemple d'un cycle de transmission impliquant un réservoir et un hôte zoonotique : transmission du virus du Nil occidental. Les infections transmises à l'homme et au cheval par le vecteur sont dites « accidentelles » et ne contribuent pas à la transmission par le vecteur. Le réservoir du virus est constitué par les oiseaux chez lesquels la transmission est assurée par le moustique vecteur, *Culex* principalement (*adapted from CDC*).



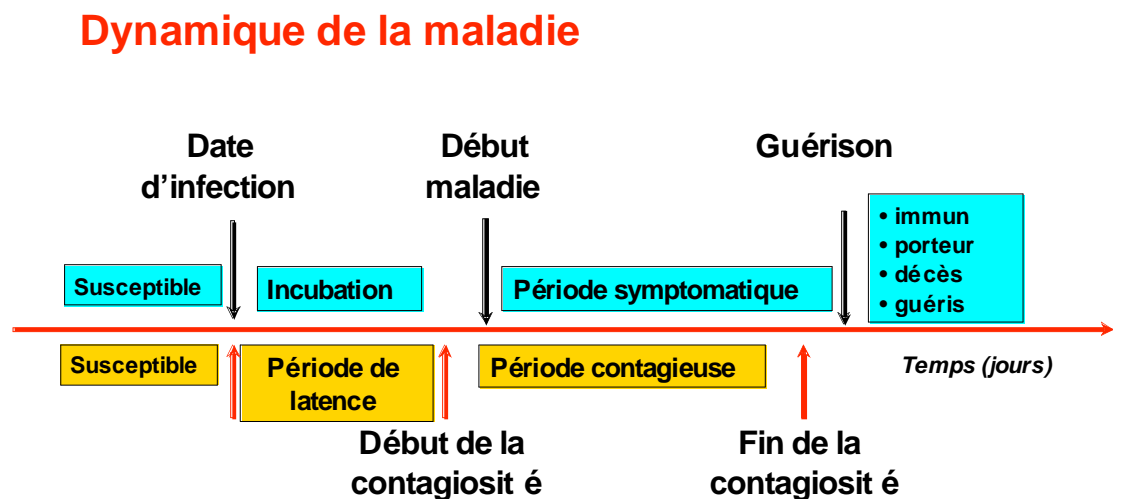
## La dynamique de la maladie *versus* celle de l'infectiosité

Pour une infection donnée, l'hôte (animal ou humain) est infecté après exposition efficace à l'agent infectieux. Si l'infection est symptomatique l'intervalle de temps qui sépare l'infection du début des signes de la maladie est la période d'incubation. La période de maladie évolue vers la guérison, le passage à une maladie chronique ou la mort. La dynamique de l'infectiosité ne suit pas nécessairement le même cheminement :

l'infectiosité peut débiter au même moment que les signes cliniques, avant ou après et se terminer avant la fin des symptômes ; dans certains cas l'infectiosité après une maladie aiguë peut persister de manière chronique et prolongée. Du point de vue de l'infectiosité on distingue : la période de latence qui sépare l'infection du début de l'infectiosité et la période infectieuse ou contagieuse (figure 3). Cette distinction a son importance pour la transmission des maladies infectieuses qu'elle fasse intervenir ou non un vecteur. En effet, la probabilité de transmission via un vecteur dépendra de la durée de l'infectiosité chez l'hôte : plus celle-ci est prolongée plus la probabilité d'être piqué par un vecteur et pour ce dernier de s'infecter augmente. De la même manière le fait que l'infectiosité soit présente avant les signes cliniques ou que la maladie soit totalement asymptomatique aura aussi son importance sur la transmission, le comportement de l'hôte étant différent selon qu'il est asymptomatique ou malade.

### Figure 3 : Dynamique de la maladie et de la contagiosité chez l'hôte

Le début de la contagiosité ne coïncide pas nécessairement avec le début de la maladie, la contagiosité pouvant survenir avant le début de la maladie (dengue et chikungunya, par exemple). Il existe par ailleurs des formes asymptomatiques (par exemple 80 % pour la dengue et 10 à 15 % pour le chikungunya). Dans d'autres infections, la période infectieuse de l'hôte pour le vecteur dure bien au-delà des manifestations cliniques (paludisme, leishmaniose...).



### Dynamique de la contagiosité

# Les deux paramètres de base de la transmission

---

La dynamique de la transmission de personne à personne qui inclut donc la transmission vectorielle peut être résumée par deux principaux paramètres : le taux de reproduction et l'intervalle sériel ou intergénérationnel (Anderson, May, 1991).

## 1. Le taux de reproduction

Le taux de reproduction de base ( $R_0$  : nombre moyen de cas secondaires résultant, au sein d'une population susceptible et au niveau de laquelle aucune mesure de lutte n'est appliquée, du contact avec un sujet infectieux). Pour des valeurs de  $R_0$  inférieures à 1, correspondant à la situation où chaque cas donne naissance en moyenne à moins de 1 cas secondaire, le nombre de cas diminue à chaque génération de cas et la maladie finit par disparaître. *A contrario*, pour des valeurs de  $R_0$  supérieures à 1, chaque cas générant en moyenne plus de 1 cas secondaire, le nombre de cas à la génération  $n+1$  est supérieur à celui observé à la génération  $n$ , ce qui correspond à un potentiel épidémique qui persiste tant qu'il reste suffisamment de personnes réceptives à l'infection dans la population (figure 4).

Dans une population ayant un certain niveau d'immunité on parlera de taux de reproduction net ( $R$ ) qui correspond à  $R_0 * S$  ou  $S$  est la proportion de sujets susceptibles. L'estimation du  $R$  est en soit intéressante en termes de prévision du devenir d'une épidémie. En effet, son estimation permet d'évaluer la proportion de la population qui doit être immunisée contre la maladie pour que la transmission de celle-ci cesse. Pour que la transmission cesse, il suffit que  $R$  soit  $< 1$ .  $R$  étant  $= R_0 * S$  ou encore  $= R * (1-I)$ . La proportion de sujets immunisés ( $I$ ) nécessaire pour que  $R < 1$  est alors  $1 - 1/R_0$ . Si comme l'ont suggéré les travaux de Boelle *et al.* (2008), on a un  $R_0$  pour le chikungunya à la Réunion aux environs de 4 (estimation de  $R$  au tout début d'une l'épidémie alors que la population était complètement susceptible) la proportion de sujets immuns nécessaire pour que la transmission cesse serait donc, sur la base des formules ci-dessus, aux environs de 75 %.

À la fin de l'épidémie, on a estimé qu'environ 38 % des résidents de la Réunion avaient été contaminés par le chikungunya (Fianu *et al.*, 2006) et étaient donc protégés ce qui est très éloigné de la proportion de 75 % estimée ci-dessus. Dans d'autres épidémies récentes (Grande Comore et Kenya), de l'ordre de 70 % de la population a développé des anticorps à la fin de l'épidémie, ce qui correspond à un R entre 3 et 4 et est bien supérieur au taux de prévalence des anticorps de 38 % observé à la Réunion. Sous réserve que l'estimation du  $R_0$  n'est pas biaisée, ce résultat peut suggérer que la transmission du chikungunya à la Réunion aurait dû se poursuivre en l'absence de mesures de lutte antivectorielle et indirectement que les mesures de lutte antivectorielle mises en œuvre ont probablement limité la transmission. Une hypothèse alternative pour expliquer l'absence de reprise épidémique est que le taux d'attaque de la population la plus exposée pourrait avoir été beaucoup plus élevé que le taux d'attaque moyen calculé sur l'ensemble de la population. Ainsi l'immunoprotection qui en résulte dans les zones les plus à risque aurait été sous-estimée et aurait pu atteindre des niveaux suffisants pour que le taux de reproduction net, dans ces zones devienne  $< 1$ .

Le taux de reproduction est fonction du taux de contact (c) entre les sujets susceptibles et infectieux, du taux de transmission (t) pour un contact entre un sujet susceptible et un sujet infectieux et de la durée de la période infectieuse du sujet infecté selon la formule  $R_0 = c * t * d$ . Pour les épidémies de source commune le nombre de cas est une fonction de la dose infectieuse du germe impliqué, de la dose d'exposition émise par la source commune et du nombre d'exposés qui dépendra de la quantité émise par la source et de la durée d'émission.

Pour les agents à transmission vectorielle le  $R_0$  est déterminé par la facilité avec laquelle il est transmis de l'hôte au vecteur et inversement pour chaque piqûre, l'abondance du vecteur vis-à-vis de l'hôte ; la durée de présence de l'infectiosité chez l'hôte et le vecteur, la durée de vie du vecteur ; le comportement de l'hôte (exposition au vecteur) ; la bio-écologie du vecteur (fréquence et lieux de piqûre, préférences trophiques, taux de survie, taux d'infectivité, etc.). Ces paramètres, et en particulier ceux concernant les comportements de l'hôte et du vecteur, sont très liés aux conditions géo-climatiques locales et sont peu extrapolables d'une situation à une autre.

Le  $R_0$  peut être calculé par la formule ci-dessous basée sur les travaux de Ross (1911) et de George MacDonald (1957) développé initialement pour le paludisme (Fine, 2003 ; Ross, 1911). Ce modèle s'applique aux autres infections transmises par les vecteurs :

$$R_0 = (m \cdot a^2 \cdot p^n / -\ln p) \cdot b \cdot c / r$$

– m = nombre de vecteurs en relation avec un sujet donné

– a = nombre de piqûres par jour sur l'homme par 1 moustique donné ( $1/a$  = durée moyenne entre chaque piqûre)

– p = taux de survie quotidien pour un moustique donné

– n = durée de développement de l'agent pathogène chez les moustiques

– b = proportion de moustiques qui répliquent et peuvent transmettre l'agent pathogène (capacité vectorielle)

– c = probabilité de transmission du virus d'un sujet virémique au moustique pour 1 piqûre

– r = taux de disparition de l'infectiosité de l'hôte ( $1/r$  = durée moyenne en jour de la période infectieuse)

L'expression  $(m \cdot a^2 \cdot p^n / -\ln p)$  correspond à la capacité vectorielle (CV) pour un système vectoriel donné.

Les paramètres m, a, p et n dépendent tous de l'environnement et du climat : nature, abondance des gîtes larvaires liée à la pluviométrie, densité des moustiques et vitesse de développement du parasite ou du virus dépendant de la température, contact entre l'homme et le vecteur en fonction de l'environnement anthropique.

La LAV va pouvoir intervenir à différents niveaux :

– en réduisant m et a (suite à une lutte antilarvaire, lutte adulticide, lutte antivectorielle communautaire...);

– en réduisant par traitement adulticide...;

– en réduisant a par l'évitement du contact entre l'homme et le vecteur (éviter de sortir aux heures d'activité d'un vecteur exophile), l'utilisation de répellent, de protection vestimentaire, de moustiquaires...;

– en réduisant c par protection des sujets infectieux des piqûres de moustiques (moustiquaires, répellent...).

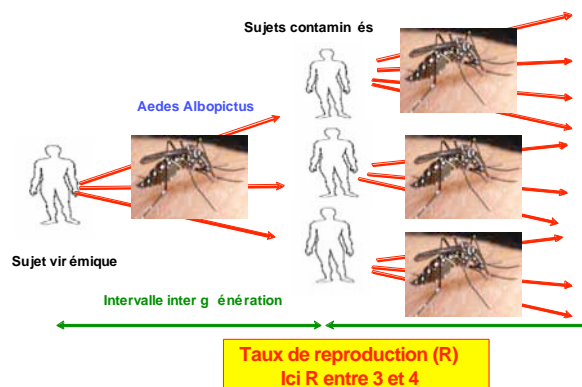
Les mesures médicales de traitement de l'infection (antiparasitaire notamment) chez l'homme qui réduisent la durée de la virémie ou de la parasitémie ( $1/r$ ) réduiront R et affecteront négativement la transmission. Par contre la prophylaxie médicamenteuse intervient en réduisant l'efficacité de la transmission du moustique infectieux à l'homme susceptible (altération du paramètre a).



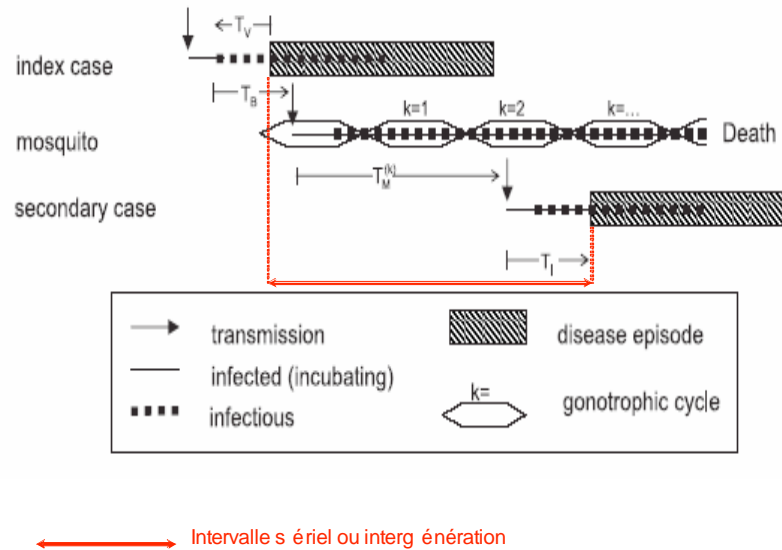
## 2. L'intervalle sériel ou intergénérationnel

L'intervalle sériel explore une autre dimension de la transmission, à savoir la rapidité de survenue des cas résultant du contact avec une personne infectieuse (figure 4). Ainsi, pour un  $R_0$  aux environs de 3, et un intervalle sériel d'environ 6 à 9 jours pour une maladie donnée et de 2 à 4 jours pour une autre, le nombre de cas secondaires pour une période de 9 jours sera en moyenne de 3 pour la première alors qu'il sera de  $3 + 3^2 (9) + 3^3 (27) = 39$  pour la deuxième. Ainsi, la maîtrise de la transmission de la première infection est plus facilement accessible à des mesures de contrôle que la 2<sup>e</sup>. Dans une chaîne de transmission, l'intervalle sériel dépend du temps de latence et de la durée de l'infectiosité chez le sujet index, de la période d'incubation chez le cas secondaire et de l'intervalle de temps entre le moment où l'agent infectieux quitte l'hôte infectieux et le moment où il pénètre un hôte susceptible (MacDonald, 1957). Pour une infection transmise par un vecteur ce dernier intervalle de temps dépend du vecteur et de l'interaction de l'agent infectieux avec ce dernier. La figure 5 empruntée à Boelle *et al.* (Anderson, May, 1991) représente l'intervalle sériel d'une infection transmise de personne à personne par un vecteur (ici le chikungunya transmis par *Aedes albopictus*) décomposé en ses différents éléments.

**Figure 4 : Représentation de la dynamique de la transmission interhumaine faisant intervenir un vecteur (exemple du chikungunya à la Réunion)**



**Figure 5 : L'intervalle intergénération dans une infection transmise d'homme à homme par un vecteur** (d'après P. Y. Boelle *et al.*).



L'intervalle intergénération (IG) est matérialisé par la flèche rouge : il débute avec le début de la maladie chez le cas index et se termine avec le début de la maladie chez le cas secondaire :

$$IG = -T_V + T_B + T_M + T_I$$

Où

$T_V$  : intervalle de temps entre l'apparition de l'infectiosité et le début des symptômes chez l'hôte (correspond à la période de virémie pré symptomatique chez l'hôte susceptible). Pour le chikungunya, il est estimé entre 1 à 2 jours.

$T_B$  : intervalle de temps entre l'apparition de l'infectiosité chez l'hôte et la piqûre par un moustique compétent. Selon la date de la piqûre, il varie selon la durée de l'infectiosité. Pour le chikungunya de 1 à 6 jours.

$T_M$  : intervalle de temps entre la piqûre responsable de la contamination initiale du moustique et la piqûre de ce moustique qui transmettra l'infection à un hôte susceptible. Cet intervalle de temps est un multiple de la durée moyenne du cycle gonotrophique (Pialoux *et al.*, 2006). Pour le chikungunya, il est de 4 à 6 jours.

$T_I$  : intervalle de temps entre la date d'infection et la survenue des symptômes chez l'hôte ; durée d'incubation qui, pour le chikungunya, varie de 2 à 7 jours.

# Le rôle de l'immunité

---

Les épidémies de chikungunya surviennent par cycle (vingtaine d'années) (MacDonald, 1957). En l'absence de mesures de protection, une proportion très importante de la population susceptible est touchée (75 %) et développe une immunité en quelques mois ce qui contribue à contrôler la transmission par le fait que le nombre de susceptibles dans la population devient insuffisant pour que la transmission persiste, le taux de reproduction net devenant alors inférieur à 1. Il faudra attendre la reconstitution de nombreuses générations de personnes susceptibles pendant de nombreuses années pour que la transmission puisse réapparaître et donner lieu à une épidémie. Pour la dengue, la circulation de plusieurs sérotypes permet, selon le sérotype circulant, des épidémies plus rapprochées dans la mesure où l'immunité d'un sérotype ne protège pas contre un autre.

Enfin, pour le paludisme en zone d'endémie l'immunité et la protection (tolérance au parasite) qu'elle confère résulte d'un équilibre qui s'établit lentement entre le parasite et l'organisme (Heyman). Elle n'est que relativement efficace et qu'au bout de plusieurs années et disparaît en quelques mois si l'hôte n'est plus infecté. La protection ainsi acquise coexiste avec la présence d'une parasitémie faible ce qui permet en théorie à la transmission au vecteur de se maintenir. On parle alors de prémunition ou de semi-immunité. En pays où le paludisme sévit toute l'année, le sujet devient semi-immun. Il est alors à l'abri des formes graves, mais peut faire les autres formes cliniques de paludisme. Dans ces régions, ce sont les nourrissons, ou les nouveaux arrivants, qui sont alors à fort risque de formes graves. Dans les régions où le paludisme est saisonnier (Sahel avec saison des pluies unique et courte), cette prémunition est faible, car l'acquis au moment de la période de transmission intense est rapidement perdu.

## Bibliographie

ANDERSON R. M., MAY R. M., 1991 – Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford: Oxford Science Publications.

BOËLLE P. Y., THOMAS G. *et al.*, 2008 – Investigating transmission in a two-wave epidemic of Chikungunya fever, Reunion Island. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008 Apr;8(2):207-17.

FIANU A. *et al.*, 2006 – Enquête de séroprévalence Favier du chikungunya en population générale, la Réunion, hiver austral, 2006. Chikungunya et autres arboviroses émergente en milieu tropical, la Réunion, 3-4 déc. 2006. [http://www.invs.sante.fr/publications/2008/colloque\\_chik\\_dec\\_2007/26\\_perrau.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/colloque_chik_dec_2007/26_perrau.pdf)

FINE P. E., 2003 – The interval between successive cases of an infectious disease. *Am J. Epidemiol*; 158:1039–1047.

HEYMAN D., 2004 – Control of Communicable Diseases Manuel. American Public Health Association, 18th edition, Washington DC.

MACDONALD G., 1957 - The epidemiology and control of malaria. Oxford University Press.

PIALOUX G. *et al.*, 2006 – Chikungunya virus infection: review through an epidemic *Med Mal Infect.*;36:253-63.

RODHAIN F. *et al.*, 1985 – Précis d'entomologie médicale et vétérinaire, 443 p., éd. Maloine, Paris.

ROSS R., 1911 – The prevention of malaria, 2<sup>nd</sup> Edition, with an addendum on the theory of happenings. London John Murray.

TRAN A., BITEAU-COROLLER F. *et al.*, 2005 – Modélisation des maladies vectorielles. *Epidemiol Santé Animale* ; 47:35-51.