

Quelle est la contribution de l'évaluation des risques vectoriels à l'évaluation du risque épidémique ?

Coordinateurs : J.-C. DESENCLOS, D. FONTENILLE

Expert : T. BALENGHIEN

Avant-propos

Les quatre sous questions concernent :

- 1) Les objectifs, principes, méthodes et dispositif d'analyse du risque vectoriel
- 2) Une alerte entomologique implique-t-elle une alerte épidémiologique ?
- 3) Quel peut être l'apport de la modélisation ?
- 4) La question de la prédiction des épidémies, en particulier de l'ampleur et la sévérité d'un risque d'épidémie

Une conférence téléphonique a été organisée le 31 juillet 2008 entre les membres du groupe pour discuter de la structuration et du contenu de la réponse sur la base d'un plan de discussion fourni préalablement par J.-C. Desenclos. Suite à cette conférence un 2^e plan de travail plus détaillé a été diffusé et complété et a servi à la rédaction d'un document détaillé par J.-C. Desenclos et M. Ledrans.

Le document, après un rappel de la notion de système vectoriel, traite des 4 questions ci-dessus. La question relative à la prédiction, étant très liée à celle de la modélisation, est traitée au sein de la discussion du chapitre dévolu à la modélisation.

Dans ce travail, nous avons fait une revue de la littérature assez approfondie (bien que non exhaustive du fait du temps limité) ce qui fait que certains chapitres sont développés de manière assez importante en particulier la modélisation.

1. Notion de système vectoriel

Avant d'aborder l'analyse des risques vectoriels dans une perspective d'évaluation du risque de transmission et d'épidémie d'une infection vectorielle (à l'homme ou à l'animal), il importe de replacer le vecteur dans son contexte. Dans cette perspective, il est nécessaire d'aborder le concept de système vectoriel, de le définir et l'illustrer.

Par souci pédagogique, ou par méconnaissance, on parle en général d'espèce (voire de genre) de vecteur qui transmet une espèce de parasite à un vertébré. Par exemple, on lit fréquemment que les anophèles transmettent le paludisme (comprendre des *Plasmodium*) à l'homme. Plutôt que de parler d'espèce vectrice, d'espèce d'agent pathogène et d'espèce de vertébré, il est préférable de parler de système vectoriel qui implique des populations de vecteurs, d'agents pathogènes et de vertébrés, dans un environnement donné. Une population est constituée d'un ensemble d'individus de la même espèce situés au même endroit au même moment et se reproduisant indifféremment entre eux (on dit en panmixie).

Le succès d'un système, c'est-à-dire la transmission d'un agent pathogène (virus, bactérie, protozoaire, nématode), est la résultante de la rencontre et de la compatibilité entre les différents partenaires du cycle : population de vecteurs, d'agents pathogènes et de vertébrés (Euzet *et al.*, 1980).

La rencontre dépend de la capacité d'individus d'une espèce à vivre dans un écosystème donné, caractérisé par ses composantes biotiques (autres espèces vivantes) et abiotiques, y compris climatiques. Ainsi la rencontre entre *Trypanosoma cruzi*, le protozoaire responsable de la maladie de Chagas en Guyane, et son vecteur, un triatome, ne peut se faire qu'en Amérique, les triatomes hématophages n'étant présents que sur ce continent. La rencontre dépend également du comportement de chacun des acteurs. Celui-ci n'est pas fixe à l'intérieur d'une espèce de vecteur, de parasite et d'hôte vertébré, mais il est en général spécifique d'une population.

Parmi les exemples les plus caractéristiques, on peut citer la filaire *Wuchereria bancrofti*, agent de la filariose lymphatique qui circule dans les capillaires superficiels de l'homme durant la journée en Polynésie où son vecteur est le moustique diurne *Aedes polynesiensis*, alors qu'à Mayotte, où son vecteur, *Anopheles gambiae*, est nocturne, ce parasite se trouve la nuit dans les vaisseaux cutanés.

Le comportement trophique des vecteurs est le plus souvent adapté à l'environnement. Les anophèles vecteurs de *Plasmodium* sont généralement

anthropophiles. Cependant, en l'absence d'homme accessible, des populations de moustiques peuvent être conduites à se nourrir sur des vertébrés alternatifs. C'est le cas d'*Anopheles arabiensis* à l'île de la Réunion, qui peut se nourrir sur des poules (Girod *et al.*, 1999). Les *Culex*, vecteurs du virus *West Nile* aux USA, voient leurs préférences trophiques évoluer de l'ornithophilie vers l'antropophilie au cours de l'été en fonction de la disponibilité en oiseaux. Ce changement de comportement peut en faire des vecteurs relais du virus des oiseaux à l'homme (Kilpatrick *et al.*, 2006).

La compatibilité est un mécanisme complexe qui implique des réponses de type tout ou rien, ou au contraire graduées. Les *Plasmodium* humains ne sont transmis que par des moustiques du genre *Anopheles* (qui représentent 15 % des moustiques). Les *Aedes*, *Culex*, *Culiseta*, *Mansonia*, *Haemagogus*, etc. constituent des impasses pour ces parasites. Parmi plus de 500 espèces d'anophèles décrites sur terre, seulement environ soixante sont de très bons vecteurs, mais aucune ne semble être totalement réfractaire dans la nature. À l'intérieur même d'une espèce, les niveaux de compétence sont très variables et dépendent, entre autres, de l'adaptation du couple vecteur-parasite ou virus. Cette adaptation est la résultante de la co-évolution entre les populations de parasites, de vecteurs et de vertébrés.

Ainsi les populations anophéliennes situées en France métropolitaine, qui étaient probablement bons vecteurs de *Plasmodium* européens au XIX^e siècle, sont faiblement compétentes pour les *Plasmodium* africains importés actuellement (Ponçon *et al.*, 2008). Les différentes populations mondiales d'*Aedes aegypti* (incluant celle des DFA, de l'île de la Réunion, de Mayotte, ou de Wallis-et-Futuna) ont des compétences à transmettre les différents virus dengue très différentes. Ces compétences peuvent être évaluées expérimentalement en laboratoire (Failloux *et al.*, 2002). La compétence vectorielle dépend de nombreux facteurs génétiques, en particulier concernant l'immunité des vecteurs vis-à-vis des agents pathogènes.

Les systèmes vectoriels ne sont pas figés. Au contraire, ils sont en perpétuelle évolution, chaque population des 3 acteurs « réagissant » aux changements. On a ainsi observé une évolution génétique des populations du virus chikungunya lorsqu'il a été transmis par *Aedes albopictus* à la Réunion, alors qu'il était auparavant transmis par *Aedes aegypti* aux Comores et en Afrique de l'Est (De Lamballerie *et al.*, 2008). La sélection de mécanismes de résistance aux insecticides par les vecteurs (ou aux médicaments par les parasites) n'est pas autre chose qu'une adaptation du système à un nouvel environnement.

Un changement d'une des composantes du système vectoriel, que ce soit un des trois acteurs ou l'environnement biotique ou abiotique qui les héberge, va inévitablement modifier le risque de transmission. C'est précisément un des objectifs de la lutte antivectorielle : agir sur le système vectoriel pour diminuer la probabilité de transmission.

2. Objectif, principes, méthodes et dispositif d'analyse du risque vectoriel

2.1. Principes

L'évaluation des risques est née aux États-Unis, à l'aube des années 1980. Elle a été développée par le *National Research Council* qui l'a défini en 1983 comme étant l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses.

Appliqué pour la première fois aux rayonnements ionisants, son champ d'application s'est rapidement étendu aux risques sanitaires pour l'homme ou l'animal de toutes origines, physiques, chimiques et microbiologiques et s'étend maintenant à l'étude des impacts sur les écosystèmes. Elle vise à caractériser le risque sanitaire dans des situations données d'exposition d'une population humaine ou animale à un agent physique, chimique ou microbiologique (en estimant, quand cela est possible, la probabilité de survenue d'effets ou d'événements sanitaires). Cette démarche permet d'étudier « des risques à venir » et des risques trop faibles pour être caractérisés par les outils classiques de l'épidémiologie.

Si les méthodes et le vocabulaire ont été adaptés à la nature des agents dangereux, des milieux ou voies d'exposition, le cadre conceptuel initial reste le même : il s'agit d'utiliser méthodiquement les résultats de la recherche pour une gestion « scientifique » du risque et de prendre en compte dans une démarche aussi structurée et quantifiée que possible les lacunes dans la connaissance scientifique. Ainsi les paramètres scientifiquement mal établis et pourtant nécessaires à la démarche font l'objet d'hypothèses formulées explicitement. La réalisation de différentes simulations selon des scénarios potentiels d'exposition et/ou des actions possibles de gestion améliore l'information des gestionnaires et leur permet d'ajuster leurs stratégies de préparation et de réponse.

L'évaluation des risques présente les résultats de la caractérisation du ou des risques à l'étude assortie d'une discussion des incertitudes qui l'accompagnent. Lorsque le processus étudie également les actions de gestion possibles et leur impact sur le risque, cette démarche est dans le domaine du risque microbien alimentaire qualifié d'appréciation du risque. Formellement, l'analyse du risque regroupe l'ensemble des actions d'évaluation, de gestion et de communication autour des risques. En tout état de cause, l'approche, si elle est fondamentalement une démarche de santé publique, est nécessairement multidisciplinaire.

2.2. Application du concept à l'évaluation de la transmission d'une infection par un vecteur (risque vectoriel)

Il s'agit par l'analyse des indicateurs et caractéristiques du « système vectoriel » à l'intérieur d'un contexte complexe (hôtes, agent, environnement, société...) de comprendre la dynamique de transmission d'une infection donnée et les conséquences des modifications d'un ou de plusieurs éléments du système vectoriel et/ou de ses interactions. De manière complémentaire, il s'agit aussi de l'analyse des conséquences positives et également potentiellement négatives d'actions que l'on pourrait mettre en œuvre dans une perspective opérationnelle d'aide à la décision en amont des conséquences sanitaires (anticipation) ou au cours d'une alerte, voire épidémie (analyse des options de gestions).

Cette analyse de risque diffère de l'activité de surveillance (collecte systématique et continue d'information standardisée avec retour d'information rapide vers les décideurs dans une perspective d'action). Si l'analyse des risques vectoriels utilisera les données de surveillance ou pourra générer, suite à des recommandations, la mise en œuvre d'une surveillance spécifique, elle est plus large et implique la mise en commun par un processus scientifique rigoureux d'informations multiples au sein desquelles l'analyse portera sur le système vectoriel.

Cette analyse de risque s'applique à des situations variées :

- anticipation par l'analyse des conséquences potentielles de l'introduction d'un vecteur compétent dans un environnement donné ;
- analyse de l'introduction de sujets infectieux dans un environnement où les conditions théoriques de transmission sont ou pourraient être réunies ;
- analyse des conséquences à moyen ou long terme de modification d'un écosystème pouvant permettre l'extension d'une endémie ;
- analyse des facteurs et conditions permettant à un système vectoriel de générer une épidémie ;
- évaluation des options de gestion d'une épidémie sur son importance potentielle.

La transmission d'une infection vectorielle et le risque épidémique pouvant en résulter dépendent de la présence du vecteur qui est une condition nécessaire mais pas suffisante : il faut l'agent qui est indispensable, des conditions environnementales et écologiques favorables et une population susceptible (immunité). Pour chacun de ces éléments doivent être passés en revue de nombreux paramètres (cf. notion de système vectoriel ci-dessus). Il s'agit donc de l'analyse d'un processus complexe avec, pour certains des paramètres, des limites fortes voire des lacunes en termes de connaissances.

Bien que centrée sur le vecteur, l'analyse de risque vectorielle dans une perspective de santé publique n'est pas le fait d'une seule discipline, mais implique la multidisciplinarité et une finalité opérationnelle d'action en santé publique. Si elle se distingue de la recherche, elle doit être réalisée selon une méthodologie rigoureuse par une structure légitime (agence sanitaire) et indépendante du décideur et du gestionnaire du risque à partir de questions de santé publique dont la formalisation a son importance pour que l'analyse puisse être conduite de manière raisonnable. Elle doit s'appuyer sur les meilleures connaissances scientifiques et les chercheurs, mais génère aussi très souvent des nouvelles questions de recherche. Au-delà de l'évaluation des conséquences néfastes pour la santé humaine et/ou animale des modifications des systèmes vectoriels elle doit s'attacher à évaluer, tant que faire se peut, l'efficacité potentielle des options de gestion disponibles. Ce type d'analyse de risque doit, quand c'est nécessaire, pouvoir être mobilisé en urgence.

En France, il n'y a pas de lieu dédié en termes d'agences, de ministères ou d'organismes pour l'analyse de ce risque. Cela n'a pas empêché, qu'à plusieurs reprises et, à chaque fois pour des raisons circonstanciées, une analyse de risque de ce type ait pu être réalisée. C'est ainsi que plusieurs plans de lutte ont vu le jour. Plan *West-Nile* dans le pourtour méditerranéen au début des années 2000, plan antidiffusion chikungunya – dengue en métropole en 2006 suite à l'épidémie de chikungunya à la Réunion et réactualisé sur la base de l'évaluation de risque suite à l'épidémie italienne de 2007 (DGS, 2008). Il est donc utile d'analyser plusieurs exemples pour lesquels une analyse de risque a ou n'a pas été mise en œuvre afin d'identifier en quoi elle a été utile ou aurait pu l'être et les limites de celle-ci. On basera notre analyse sur les exemples suivants.

2.2.1. Analyse de risque ayant amené à la création de plans de lutte ministériel : West-Nile, plan antidissémination dengue et chikungunya

En 2006, l'épidémie de chikungunya, qui a atteint la Réunion, a soulevé avec acuité la question d'une possible dissémination de ce virus à la fois en métropole et dans les autres territoires ultramarins indemnes pour le chikungunya (les départements français d'Amérique).

En raison du risque d'introduction des virus du chikungunya et de la dengue par des personnes virémiques infectées lors d'un séjour dans des zones dans lesquelles les virus circulent et de diffusion dans les zones indemnes dans lesquelles les vecteurs sont présents (France métropolitaine pour le chikungunya et la dengue, Antilles-Guyane pour le chikungunya) le ministre de la Santé a présenté le 17 mars 2006, dans le cadre de la lutte contre le chikungunya et la dengue, un plan antidissémination de ces maladies (DGS, 2006).

Ce plan prévoyait notamment de renforcer la surveillance épidémiologique et entomologique pour prévenir et évaluer les risques de dissémination. À cette fin, le ministre a demandé à l'Institut de veille sanitaire (InVS) de piloter une mission d'évaluation du risque d'introduction du chikungunya et de déclenchement de telles épidémies en France métropolitaine et dans les départements d'outre mer non touchés.

Une approche qualitative d'évaluation du risque a été mise en œuvre à défaut d'une approche quantitative (par modélisation du R_0 ou par analyse spatio temporelle des principaux facteurs déterminant le risque de diffusion de cette pathologie) car il existait de trop grandes lacunes dans les connaissances concernant la transmission, notamment, sur les capacités vectorielles des *Aedes* présents dans les territoires indemnes de transmission (InVS, 2006).

Une revue concernant les potentialités d'introduction du virus, les caractéristiques des populations vectorielles dans les territoires concernés et ce que l'on connaissait des interactions hôtes vecteurs a été faite au terme de laquelle un certain nombre de conclusions ont pu être tirées. En ce qui concerne la métropole, il était conclu : « à un risque de diffusion du virus en métropole en période estivale lié :

– à la présence avérée d'*Aedes albopictus* dans plusieurs communes côtières des Alpes-Maritimes et en Haute-Corse et à sa possible extension géographique le long des axes routiers. Cependant, la compétence et la capacité de ce vecteur vis-à-vis du chikungunya dans des conditions écologiques et climatiques différentes de celles de la Réunion ne sont pas connues à ce jour. La densité de vecteurs est un élément particulièrement important. On considère en effet qu'une espèce à compétence vectorielle élevée qui présente une faible densité est un vecteur peu efficace, alors qu'une espèce à compétence faible qui présente une forte densité est un vecteur efficace. La densité d'*Aedes albopictus* semble actuellement faible, mais il n'est pas exclu qu'elle augmente comme cela a été observé en Italie ;

– à la présence d'une population susceptible vis-à-vis du chikungunya. Cette absence d'immunité est évoquée comme une des raisons à l'origine de la diffusion très rapide du chikungunya qui a été observée à la Réunion et de l'importance de l'épidémie ;

– à la densité élevée de la population dans les Alpes-Maritimes en été et aux conditions de séjour (camping) pendant les vacances susceptibles de favoriser les contacts entre les hommes et les moustiques.

Par ailleurs, il faut également considérer le risque lié à l'implantation d'*Aedes albopictus* en Italie, en particulier à proximité de la frontière française. En raison de la densité élevée de la population de moustiques dans cette zone, le risque de dissémination du virus et de transmission autochtone pourrait être supérieur à celui de la France. Le nombre de cas

importés susceptibles d'introduire le virus est cependant probablement beaucoup plus faible en Italie qu'en France. La circulation des personnes entre l'océan Indien et l'Italie est en effet beaucoup plus faible qu'avec la France. La diffusion du chikungunya en Italie pourrait s'étendre à la zone frontalière française (Alpes-Maritimes) et en Corse où le moustique est également implanté puis diffuser secondairement plus largement par le déplacement de moustiques infectés. *A minima*, les *Aedes albopictus* implantés en quantité importante en Italie constituent une source d'entretien de la population d'*Aedes albopictus* en France.

Ce scénario indique que l'analyse de risque doit être globale au niveau européen et être conduite en étroite collaboration avec l'ECDC et les États membres de l'Union européenne, tout particulièrement l'Italie. »

Cette évaluation a permis de conforter et de renforcer les mesures de surveillance et d'alerte mises en œuvre dans le cadre du plan antidissémination. Elle s'est avérée prédictive, d'une part, du risque d'extension du moustique que l'on constate actuellement et, d'autre part, du risque important de dissémination du virus en Italie qui fut le pays européen où une circulation autochtone du virus fut observée pour la première fois en 2007.

2.2.2. Analyse de risque d'épidémie de chikungunya et de dengue dans les zones d'implantation d'*Aedes albopictus* en Europe

L'analyse réalisée au niveau national a été aussi conduite au niveau Européen par l'ECDC en 2006 et a apporté des conclusions qualitativement similaires en termes de potentiels d'introduction et de transmission autochtone du chikungunya dans les zones où *Aedes Albopictus* est implanté. L'épidémie italienne de 2006, tout comme en France a donné lieu à une mise à jour de cette évaluation de risque, notamment sur la base de travaux de modélisation du potentiel de diffusion et d'implantation d'*Aedes albopictus* au Royaume-Uni (Medlock 2007) qui ont été étendus au niveau européen (cf. chapitre modélisation). Cette nouvelle évaluation du risque a conduit, dans le cadre d'une collaboration entre l'ECDC l'InVS et l'*Instituto Superiore di Sanita* (Italie), à une estimation quantitative du risque d'introduction de personnes virémiques pour le virus du chikungunya et de la dengue en zone où *Aedes Albopictus* est présent (ECDC, InVS, ISS, 2008).

Le modèle estime le nombre de « jours de personnes virémiques » importés par les voyages internationaux dans les zones de présence d'*Aedes albopictus* en combinant la dynamique des épidémies internationales, la probabilité de voyager (sur la base des statistiques de voyage par avion vers l'Europe et les différents pays européens et les régions où *Aedes albopictus* est présent, la proportion de formes asymptomatique et la distribution de la

période virémique). Pour l'année 2006 il a été estimé que 565 « jours de personnes virémiques » pour le virus de la dengue ont été introduits dans les régions européennes infestées par *Aedes albopictus* dont 228 au premier trimestre. Dans cette analyse, l'Italie concentre en Europe la majorité du risque d'introduction de ces deux virus au moment où le vecteur est actif du fait qu'*Aedes albopictus* est actuellement implanté sur la majorité de son territoire (voir partie modélisation).

2.2.3. L'exemple de la fièvre catarrhale ovine (FCO) ou pour illustrer la difficulté de l'analyse de risque

Jusqu'à il y a peu, cette maladie, largement répandue dans le monde, avait épargné l'Europe (hors Chypre), même si des incursions avaient été observées ici ou là. Or, à partir de 1998, différents sérotypes sont transmis dans tout le bassin méditerranéen. En 2000, pour la première fois, une épizootie de FCO est détectée en France métropolitaine (Corse), peu de temps après que la présence de *Culicoides imicola* y a été confirmée. La transmission de ces sérotypes est associée à la remontée vers le Nord de la limite de distribution du vecteur, éventuellement liée aux changements des écosystèmes méditerranéens sous l'effet de l'augmentation globale des températures. Néanmoins, il apparaît clairement que la FCO est transmise par des vecteurs autochtones dans des zones où *C. imicola* est absent, comme dans les Balkans, ou rare, comme dans certaines zones d'Italie.

Dès 2002, un dispositif de surveillance entomologique a été mis en place dans le cadre d'une convention entre le ministère de l'Agriculture et le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad). Ce dispositif a montré son efficacité, en détectant notamment l'installation de *C. imicola* dans le Var en 2004. Il a été renforcé en 2005 dans des départements devenus à risque (Var, Alpes-Maritimes, Pyrénées-Orientales, Pyrénées-Atlantique).

Cependant, et contre toute attente, le sérotype 8 du virus de la FCO, absent dans le bassin méditerranéen, a été introduit en Belgique avant de s'étendre rapidement à de nombreux pays d'Europe. De plus il provoque des formes cliniques de FCO chez les bovins. De plus, fin 2007, le sérotype 1 est introduit et transmis dans le Pays basque espagnol et français.

Ces épisodes rapidement successifs montrent indiscutablement que les espèces de *Culicoides* européens sont capables de transmettre intensément le virus de la FCO. Mais surtout, ils montrent les limites de l'anticipation du risque : difficulté de prévoir une émergence d'un sérotype dans une zone qui n'avait jamais connu la maladie, transmis par des vecteurs jusque-là considérés comme secondaires. Plus largement, ils illustrent la difficulté d'envisager ou d'imaginer des risques qui s'éloignent des schémas conceptuels établis.

2.2.4. Analyse de risque FVR de l'Afssa

« *Le risque de propagation de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) dans un département et une collectivité départementale français de l'océan Indien (la Réunion et Mayotte)* »

Nous illustrons par cet exemple comment l'Afssa a traité une évaluation de risque concernant une infection animale et humaine transmise par un vecteur (Afssa, 2008). Si les questions traitées dans cette saisine ne font pas toutes références aux vecteurs impliqués dans la transmission de la FVR, cet exemple nous a paru particulièrement illustratif puisqu'il concerne à la fois la santé humaine et animale. L'expansion de la fièvre de la vallée du Rift (FVR) ces dernières années est devenue une préoccupation de santé animale et humaine en Afrique et hors d'Afrique : péninsule arabique, Madagascar et océan Indien. Dans ce contexte, les îles de Mayotte et, à un degré moindre, de la Réunion sont exposées, ce d'autant que des éléments récents indiquent que le virus circule à bas bruit au sein des populations animales et chez l'homme à Mayotte. C'est pourquoi, la Direction générale de la santé a saisi l'Afssa pour une analyse de risque en santé publique, axée sur les territoires français de l'océan Indien (et plus particulièrement la Réunion et Mayotte) et portant sur : 1) le risque d'introduction de la FVR par importation de vecteurs compétents ; 2) le risque d'introduction de la FVR par importation d'animaux vivants infectés ; 3) le risque d'introduction de la FVR par importation de produits animaux contaminés ; 4) le risque d'introduction de la FVR par un voyageur contaminé.

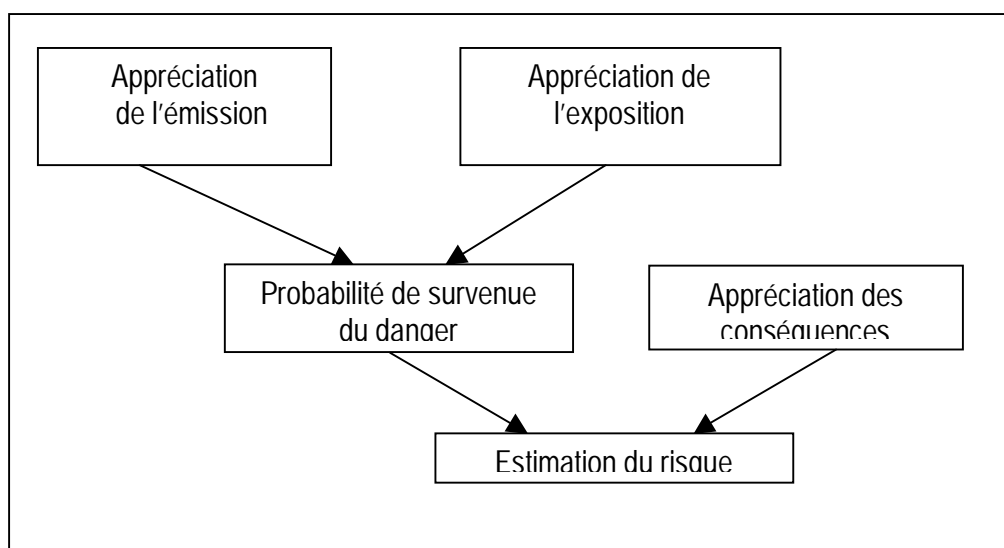
L'Afssa a ainsi créé, sous l'égide de son comité d'experts « Santé animale » un groupe de travail qui a été chargé de répondre aux questions posées et de conduire l'analyse de risque demandée. Le rapport issu des réflexions de ce groupe d'experts a été présenté et validé par le Comité d'experts spécialisé « Santé animale » le 9 juillet 2008. La démarche d'analyse de risque adoptée correspond au référentiel d'analyse de risque qualitatif qu'utilise l'Afssa pour rendre ses avis aux saisines de ses ministères de tutelle. Elle repose sur la méthode d'appréciation du risque préconisée par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE, 2007). L'OIE définit l'appréciation du risque, comme une étape générale de l'analyse du risque, permettant d'aboutir au niveau (qualitatif ou quantitatif) du risque. Elle comprend quatre étapes : l'appréciation de l'émission ; l'appréciation de l'exposition ; l'appréciation des conséquences ; l'estimation du risque (figure 1). Ainsi le groupe d'experts a travaillé pendant plus d'une année sur toutes les étapes de la méthode : 1) l'estimation de la probabilité de survenue du danger ; 2) l'appréciation des conséquences ; 3) l'estimation du risque et donc la méthode de croisement entre la probabilité de survenue du danger et les conséquences.

La combinaison qualitative entre la probabilité de survenue et les conséquences constitue la phase ultime de la démarche. En effet, les conséquences viennent moduler la probabilité de survenue du danger en aggravant ou, au contraire, en minimisant le poids accordé à la probabilité de survenue. Si les conséquences sont très peu importantes, le risque doit être minoré par rapport à une probabilité de survenue même importante ; par contre, si les conséquences sont grandes, c'est le contraire qui se produit, le risque doit être majoré, même pour une probabilité de survenue très basse.

Trois grands axes sont retenus permettant d'aboutir au tableau de croisement de la probabilité de survenue et des conséquences :

- pour des conséquences de 1 à 3 (estimées : « quasi nulles », « minimales » ou « extrêmement faibles ») les règles de croisement minorent le risque ;
- pour des conséquences de 4 à 6 (estimées : « très faibles », « faibles » et « peu élevées »), le poids des conséquences et de la probabilité de survenue est équilibré ;
- pour des conséquences de 7 à 9 (estimées : « assez élevées », « élevées » et « très élevées ») les règles de croisement majorent le risque.

Figure 1 : Méthode d'appréciation du risque selon l'OIE (OIE, 2007)



Dans cette expertise, le rapport rendu est constitué de : 1) une première partie qui regroupe l'ensemble des informations nécessaires à la compréhension de l'analyse qualitative de risque rappelant les principales notions de la fièvre de la vallée du Rift ; 2) une seconde partie qui comprend le corps de l'analyse de risque conduite selon la méthode Afssa 2008 ; 3) une troisième partie qui présente les recommandations susceptibles de

réduire le risque estimé. Par ailleurs, en avril 2008, l'Agence, en s'appuyant sur certains éléments du rapport, s'est autosaisie pour évaluer en urgence le risque de propagation et de pérennisation de la fièvre de la vallée du Rift suite à une alerte sanitaire spécifique. Cette évaluation complémentaire a donné lieu à la publication d'un avis de l'Afssa (n° 2008-SA-0074 en date du 16 avril 2008).

3. Une alerte entomologique implique-t-elle une alerte épidémiologique ?

Ce chapitre se propose de traiter la question posée sous l'angle de l'apport de l'entomologie dans les dispositifs de veille, d'alerte et de réponse au risque de transmission d'infections vectorielles.

Le rôle du vecteur dans la transmission s'inscrit dans la complexité du système vectoriel décrit en préambule à ce chapitre. Il faut analyser la situation vectorielle en fonction des autres paramètres intervenant dans le système. La présence du vecteur (arthropode réputé compétent), si elle est une condition nécessaire dans l'établissement d'une chaîne de transmission, n'est pas toujours suffisante. Il faut aussi :

- que l'agent infectieux soit présent ;
- que des contacts efficaces en termes de transmission entre le vecteur et le réservoir de l'agent soit possible ;
- que des contacts efficaces entre le vecteur et l'amplificateur (si l'amplificateur est différent du vecteur dans le cycle de transmission) soient possibles ;
- que des contacts entre le vecteur et des hôtes soient possibles ;
- que la population hôte soit suffisamment susceptible.

3.1. Le rôle du vecteur dans la transmission est lui-même dépendant de nombreux paramètres vectoriels

En admettant que l'on s'intéresse au seul vecteur et que l'ensemble des autres paramètres soit dans des conditions favorables et constantes pour la transmission, le rôle du vecteur dans l'alerte s'apprécie au-delà de la réponse à la simple question de sa présence ou non.

La mise en place d'un mode de circulation de l'agent infectieux à partir de l'introduction du vecteur dans un territoire donné peut-être analysée suivant différentes étapes au cours desquelles différents paramètres vectoriels s'expriment.

3.1.1. De l'introduction à l'installation

L'introduction d'un vecteur peut être liée à des caractéristiques particulières. Ainsi la capacité de pondre des œufs entrant en diapause et résistants au froid et à l'assèchement dès que la photopériode atteint un seuil minimal facilite l'introduction dans un territoire (on parle d'espèce non indigène) (Juliano, 2007). C'est une des caractéristiques d'*Aedes albopictus* contrairement à *Aedes aegypti*. Les œufs en diapause constituent des formes adaptées au transport et à la dissémination des individus.

Une fois que le vecteur est introduit, son installation dépendra de son écologie et en particulier de sa capacité d'adaptation à de nouveaux écosystèmes (il devient alors une espèce invasive). Pour *Aedes albopictus*, la faculté de diapause contribue à sa grande capacité d'adaptation aux zones tempérées. La femelle utilise une grande diversité de supports pour pondre ses œufs (partie sèche jouxtant une surface d'eau dans des réceptacles tels que vases, fûts, emballages abandonnés, pneus, bouches d'égout, creux d'arbre...). À la faveur d'une mise en eau de ces gîtes, les conditions propices au développement des larves et à l'émergence des adultes se trouvent réunies.

La compétition avec d'autres espèces vectrices joue un rôle important (notamment par compétition entre les larves pour la nourriture) dans l'installation ou non, ainsi que la confrontation avec des prédateurs et des parasites. On observe ainsi une compétition entre *Aedes aegypti* (moustique souvent plus anciennement implanté) et *Aedes albopictus* (moustique invasif) en faveur de ce dernier dans certaines régions du Sud du continent Nord américain. (Gratz, 2004). À la Réunion, un phénomène différent a été observé. *Aedes aegypti* était largement présent dans les régions côtières urbanisées avant l'utilisation du DDT pour lutter contre l'anophélisme (de 1949 à 1953). À la suite de ces traitements, il ne subsiste plus que sous forme de petites populations selvatiques localisées sur la côte ouest de l'île. Le déclin des populations d'*Aedes aegypti* a profité à l'installation d'*Aedes albopictus* qui a colonisé les gîtes larvaires abandonnés (Paupy, 2001). Des études entomologiques menées lors de l'épidémie de chikungunya ont montré de plus, qu'*Aedes albopictus* bénéficiait sur l'île d'une grande plasticité écologique lui permettant une installation dans différents écosystèmes, à des altitudes élevées (jusqu'à 1200 m) et à des températures aussi basses que 12,6 °c (Delatte, 2008).

En fait, *Aedes albopictus* est un vecteur en expansion dans de larges régions du Monde : Europe, Amériques, Moyen-Orient et Afrique. Il s'est introduit en Europe en 1979 par le commerce international des pneus (Gratz, 2004). À partir de 1990, il est découvert en Italie où il colonise maintenant la majeure partie du pays. Il a trouvé à Rome des conditions idéales pour proliférer et a élargi sa période d'activité sur l'année des mois de février-mars à décembre (Toma, 2003).

3.1.2. De l'installation du vecteur à l'établissement de conditions favorables à la transmission vectorielle

Une fois que le vecteur est installé durablement, le risque de voir une chaîne de transmission de l'agent s'initier dépendra de son niveau de compétence vectorielle vis-à-vis de l'agent infectieux avec lequel il se trouvera en présence. La compétence vectorielle, testée en laboratoire, mesure le niveau de coadaptation pathogène/vecteur et dépend essentiellement de facteurs génétiques.

En Italie, lors de son introduction, *Aedes albopictus* fut considéré comme un vecteur potentiel pour les arbovirus et *Dirofilaria* (ver parasite dont l'hôte principal est le chien, mais qui peut atteindre d'autres animaux et l'homme). Dès 2000, des études montrèrent, qu'*Aedes Albopictus* était un vecteur de *Dirofilaria* et qu'il pouvait modifier le profil de la transmission en raison de son écologie urbaine et de son anthropophilie affectant ainsi plus souvent l'homme (Gratz, 2004). En 2007, la réalité du potentiel vectoriel pour les arbovirus fut confirmée par l'épidémie de chikungunya en Emilie Romagne (Angelini, 2007).

Par ailleurs, l'effet de compétition entre espèces peut influencer la transmission de pathogène : soit que l'espèce introduite est ou devient plus compétente pour un pathogène que l'espèce présente, et c'est un facteur favorisant la transmission, soit qu'elle ne l'est pas et son implantation au détriment d'une espèce vectrice peut entraver la transmission. C'est ainsi que l'implantation d'*Aedes albopictus* qui ne transmet pas le parasite responsable de la filariose de Bancroft a été tentée sans succès dans un atoll du Pacifique sud pour supplanter *Aedes polynesiensis* qui assurait la transmission de la maladie (Rosen, 1976).

À La Réunion, une importante épidémie de dengue (DEN2) s'est produite en 1977 qui aurait atteint 30 à 35 % de la population (Coulanges, 1979). Elle fut attribuée à *Aedes Albopictus*. Des études ont été initiées pour connaître la compétence des différentes populations d'*Aedes albopictus* présentes sur l'île vis-à-vis de la dengue. Il en ressort que les populations de la côte est semblent plus susceptibles au virus que celles de la côte ouest, ce qui est conforté par les observations faites au cours de l'épidémie de 1977 où la côte ouest plus peuplée a présenté moins de cas que la côte est (Paupy, 2001).

3.1.3. Du début de la transmission à l'établissement d'un mode de circulation.

Une fois, la chaîne de transmission initiée, l'ampleur de la transmission chez l'homme ou l'animal dépendra de la capacité vectorielle (c'est-à-dire le nombre moyen quotidien de piqûres infectantes à partir d'un

cas infecté). La capacité vectorielle est conditionnée elle-même par la densité vectorielle, la préférence trophique, la durée du cycle gonotrophique, le taux de parturité et la durée du cycle d'incubation extrinsèque.

Du niveau de capacité vectorielle, il pourra résulter :

- une épidémie massive comme celle du chikungunya en 2005-2006 à la Réunion ;
- une bouffée épidémique comme l'épidémie modérée de dengue (DEN1) survenue en 2004 à la Réunion (voir question 1 « Le Contexte ») ;
- un foyer circonscrit comme le récent foyer de dengue survenu à la Réunion sur la côte sud-ouest à Saint-Louis (InVS 2008).

3.1.4. Des modifications dans le mode de circulation

Une fois la transmission établie, le mode de circulation varie en fonction de nombreux paramètres, le plus souvent extrinsèques au vecteur que sont principalement les facteurs environnementaux et de relation entre l'hôte et le vecteur, la susceptibilité et l'immunité acquise de la population et les actions engagées pour réduire la pression vectorielle, mais des paramètres dépendant des compétences du vecteur peuvent intervenir. Ainsi, lors de l'épidémie de chikungunya à la Réunion, le virus a subi la mutation de la glycoprotéine d'enveloppe E1 A226V (substitution de l'alanine en position 2006 par de la valine). La compétence accrue du moustique pour le virus muté a été avancée pour expliquer en partie la plus grande intensité de la seconde vague épidémique (Vazeille, 2007).

3.2. Quels paramètres entomologiques surveiller pour quelle alerte ?

3.2.1. Paramètres évaluant la part du vecteur dans le risque vectoriel

En fonction des différentes étapes décrites ci-dessus, on cherchera à mesurer ou évaluer différents paramètres pour appréhender la part du vecteur :

- la présence ou non du vecteur recherchée dans les endroits où son introduction est plausible. Avec l'augmentation des échanges, les opportunités d'introduction se multiplient : stockages de pneus importés, de conteneurs ou de plantes susceptibles d'importer le vecteur d'une zone infestée, voies de circulation en provenance de zones infestées ;
- son installation durable et ses préférences écologiques ;

- sa compétence vectorielle vis-à-vis des pathogènes auxquels il est susceptible d'être en contact à l'occasion de repas sanguin (cas humains ou animaux d'importation) ;

- sa capacité vectorielle dans la situation étudiée.

Ces différents paramètres sont appréciés à l'aide d'observation et de mesures de terrain (piégeages, indices de densité vectorielle tels que les indices maison et de Breteau, la présence de l'agent pathogène dans le vecteur peut être aussi recherchée). L'appréciation de la compétence et de la capacité vectorielle fait appel à des observations expérimentales et à des mesures de terrain parfois complexes à mettre en œuvre et nécessitant que des équipes de recherches travaillent sur le sujet.

3.2.2. Paramètres prédisant le risque de transmission d'une infection par un (des) vecteur(s)

La mise en œuvre des mesures de surveillance entomologique sur de vastes territoires nécessite souvent de cibler des zones à risques pour l'introduction, l'implantation ou la pullulation du vecteur. Ce ciblage fait appel à des outils de cartographie et/ou de modélisation pouvant utiliser ou non les données des images satellitaires. On peut citer les travaux de modélisations de l'abondance du *Culex* afin d'anticiper l'apparition de la circulation du virus *West Nile* en Colombie-Britannique (Tachiri, 2006) ou à New York (Brownstein, 2002), de la distribution géographique de différentes espèces de triatomes vectrices de la maladie de Chagas au Mexique (Sandoval, Ruiz, 2008) et de la densité des nymphes d'*Ixodes pacificus*, vecteur de la maladie de Lyme dans les étendues boisées de Californie (Eisen, 2006).

3.3. Place des paramètres entomologiques dans l'alerte épidémiologique suivant les systèmes vectoriels et les modes de transmission

Selon le cycle de transmission vectorielle des maladies et, pour une même maladie, suivant la situation endémo-épidémiologique et suivant les écosystèmes, la pertinence d'utiliser des paramètres entomologiques pour l'alerte épidémiologique diffère.

3.3.1. Dengue

Ainsi pour la transmission de la dengue :

- en métropole, qui est une zone indemne, la présence du vecteur est un critère pertinent pour le passage à une surveillance renforcée et à des

actions visant à éviter l'installation d'une chaîne de transmission. De plus, cette veille entomologique permet la surveillance renforcée pour les deux virus de la dengue et du chikungunya dont *Aedes albopictus* est le vecteur ;

– en cas d'endémisation de la dengue, ce qui est le cas des départements français d'Amérique, la surveillance entomologique est peu utilisée pour l'alerte épidémiologique. Celle-ci est basée sur la surveillance épidémiologique des cas suspects et confirmés qui permet de donner l'alerte quand le nombre de cas rapporté par semaine dépasse des seuils épidémiologiques. Il n'en reste pas moins que la surveillance entomologique reste primordiale pour d'autres objectifs que l'alerte et notamment pour l'évaluation et le monitoring à moyen et long terme des actions de contrôle.

3.3.2. Fièvre de la vallée du Rift

Dans la transmission de la fièvre de la vallée du Rift :

– sur la côte est de l'Afrique, les travaux sur la transmission ont montré qu'il y avait une relation entre densité vectorielle, cas chez les animaux et cas humains, et que la densité vectorielle était elle-même fortement liée aux pluies (provoquant la mise en eau de dépressions, les « dambos », constituant autant de gîtes larvaires). La pluviosité et un proxy de la pluviosité qu'est l'évolution de la couverture végétale mesurée par imagerie satellite constituent des déterminants de la densité vectorielle. Ils sont utilisés pour prédire la survenue des épidémies chez l'homme (Davies *et al.*, 1985 ; Linthicum *et al.*, 1999) ;

– à Madagascar et dans l'archipel comorien, ce modèle ne s'applique pas. L'alerte pour la santé humaine se fait à partir de la présence de cas chez les animaux puisque la transmission à l'homme se fait majoritairement par le contact avec les produits animaux. Par contre, l'alerte entomologique s'avère utile pour l'alerte épizootique.

3.3.3. West Nile

Concernant la circulation du virus *West Nile* en Camargue, le *Culex* est le vecteur, et la faune aviaire joue le rôle de réservoir et d'amplificateur de la transmission. La recherche de virus chez l'insecte est particulièrement délicate et relativement aléatoire, nécessitant la mise en place d'un réseau de capture assez étoffé sur un large territoire, ainsi que la capture et l'analyse d'un très grand nombre de spécimens (Perra, 2002). La surveillance de la circulation du virus parmi des oiseaux sentinelles est un moyen pour anticiper le risque et renforcer la surveillance chez les chevaux et les humains. Elle a montré en août 2004 sa capacité à détecter des phénomènes de circulation virale importante pouvant conduire à des cas cliniques équin, voire humains (Languille, 2004).

3.3.4. Pour des vecteurs autres que les moustiques

Les paramètres entomologiques ne sont pas ou peu utilisés pour l'alerte. Pourraient-ils l'être ?

– La progression des encéphalites à tiques en Europe due à de multiples facteurs écologiques et sociodémographiques constitue une préoccupation de santé publique et génère de nombreux travaux de recherches sur le risque de transmission et les mesures pour y remédier (Programmes ENIVD et Eden). Les pays participant à ces programmes se basent principalement sur la survenue de cas humains cliniques pour apprécier le risque d'apparition de foyers. À l'avenir, les programmes de vaccination entraîneront une baisse de l'incidence des cas humains et d'autres indicateurs devront être trouvés notamment par une surveillance de la présence du virus dans les tiques ou les réservoirs animaux (Donoso, 2008).

– L'émergence du Chagas en Guyane est également un sujet de préoccupation. Les vecteurs présents, leur localisation et leur taux d'infestation sont en cours d'investigation. Du fait de la non-domiciliation du vecteur, la surveillance entomologique sera sans doute peu utile pour l'alerte. Par contre, le système de surveillance en cours de formalisation prévoit, à côté de la surveillance et de l'investigation des cas humains, la surveillance des cas canins comme sentinelles des phénomènes d'intrusion du vecteur dans l'environnement domestique.

– Enfin, concernant la transmission de *Bartonella quintana*, le niveau d'infestation par des poux de corps d'une population exposée en raison des conditions de vie pourrait signer une augmentation de prévalence de l'infection au sein de cette population (cf. chapitre sur les maladies transmises par les poux en partie 1). Le dépistage de la pédiculose de corps dans ces populations et son traitement sont à recommander non seulement pour le bénéfice de la suppression du parasite mais aussi pour prévenir la transmission bactérienne.

3.4. Recommandations

Nous voyons de ce qui précède que l'apport de l'entomologie dans l'alerte épidémiologique relève principalement des connaissances issues de la recherche sur les interactions pathogènes-vecteurs-hôtes et de la performance de la surveillance entomologique des vecteurs mise en œuvre. Beaucoup reste à faire dans ce domaine. Les travaux de recherche opérationnelle devraient notamment être renforcés pour évaluer et valider les indicateurs entomologiques les plus pertinents et adaptés pour l'alerte épidémiologique. Ces études devant, notamment, être basées sur des

données de terrain, il sera nécessaire de définir et de disposer de méthodes standardisées de recueil communs à l'épidémiologie humaine et animale, l'entomologie et la LAV avec l'utilisation de système d'information géographique commun. La disponibilité de ce type d'outil commun facilitera par ailleurs le suivi des indicateurs pertinents et la possibilité de générer des signaux d'alerte dans une perspective d'action.

L'application du concept d'analyse de risque aux infections vectorielles apparaît tout à fait pertinente et utile pour l'aide à la décision que ce soit pour anticiper un risque ou face à un risque avéré. Elle implique une approche multidisciplinaire rigoureuse du fait de la complexité de l'analyse des systèmes vectoriels. Ces dernières années, elle a été utilisée à plusieurs reprises, à la demande des pouvoirs publics, au sein de plusieurs structures de santé publique (agences sanitaires). Il n'existe cependant pas de structure organisée spécifiquement pour conduire ce type d'analyse qui nécessite le recours à des réseaux de spécialistes issus de discipline multiples et de la recherche. À l'avenir, la coordination de ce type d'expertise au sein d'une structure de santé publique légitime est à promouvoir.

4. Apport de la modélisation à la connaissance de la diffusion des maladies infectieuses vectorielles, de leur anticipation, contrôle et prévention

La modélisation repose sur une simplification, à ses parties essentielles, de la réalité biologique, épidémiologique ou sociale d'un phénomène complexe, ici la transmission d'une maladie infectieuse par un vecteur au sein d'une population humaine, animale ou les deux, afin de pouvoir le reproduire théoriquement dans une perspective de prévision mais surtout d'évaluation *a priori* de scénario et d'application de mesures de lutte ou de prévention. Les scénarios ou les mesures de gestion correspondent à faire varier certains des paramètres essentiels du modèle ce qui permet d'évaluer théoriquement leur impact potentiel sur la transmission. Ainsi, en situation d'incertitude, de manque de connaissances ou de ressources limitées elle permet d'apporter des éléments rationnels d'analyse ou d'appréciation de risque et de décision basés sur la comparaison de l'impact et de l'efficacité de stratégies alternatives. Elle permet aussi d'explorer des combinaisons complexes de facteurs, comme c'est le cas pour les risques infectieux transmis par les vecteurs et d'orienter des travaux de recherches sur les paramètres pour lesquelles les données sont manquantes.

La modélisation de la dynamique des maladies infectieuses dans la population humaine et animale ne date pas d'aujourd'hui (Bernoulli 1760, Hamer 1906). Ensuite, de nombreux travaux biomathématiques permettront de théoriser plus avant la transmission des agents infectieux (Kermack *et al.*, 1932), en particulier le principe de la dépendance des événements pour les maladies infectieuses. À partir de ces travaux pionniers et de ceux qui suivirent s'est développée une recherche en santé publique sur les risques infectieux connus ou émergents qui permet, par l'utilisation rationnelle de modèles, de proposer des prédictions en situation d'incertitude, mais surtout, d'évaluer l'impact de différentes options de gestion sur la transmission de l'agent et ainsi sur l'épidémie qui en résulterait. Ce dernier aspect donne une forte valeur finalisée à la modélisation des maladies infectieuses d'où son importance grandissante dans l'aide à la décision. Dans l'histoire de la modélisation des maladies infectieuses les travaux pionniers de Ross (1911) et Mac Donald (1957) sur la transmission du paludisme font figure de référence et ont introduit les principes fondamentaux de la modélisation des risques infectieux à transmission vectorielle. Développé dans une perspective d'action, le modèle de Ross et Mac Donald a défini les fondements de la lutte contre les infections vectorielles, incluant les mesures de LAV (voir ci-dessous).

4.1. Rappels sur les modèles

Comme indiqué en introduction, un modèle est une représentation simplifiée d'un système réel complexe que l'on développe pour répondre à une question donnée. Le modèle n'est donc pas la finalité. Il implique par nature l'existence d'hypothèses et de conditions d'utilisation et ainsi de limites de validité. On peut distinguer des modèles « qualitatifs » ou « conceptuels » et des modèles quantitatifs qui, dans leur représentation du phénomène modélisé, implique l'utilisation d'un système d'équations.

Au sein des modèles quantitatifs, on distingue les modèles statistiques (ou empiriques) qui sont basés sur les données et les modèles théoriques basés sur une représentation *a priori* du phénomène étudié. Au sein de ces derniers, on sépare les modèles déterministes qui résultent de la modélisation des différents éléments du système modélisé au niveau de la population toute entière et les modèles stochastiques qui permettent d'introduire une composante individuelle grâce à l'utilisation d'une part d'aléatoire dans les équations du modèle. Les modèles déterministes impliquent une hypothèse forte d'homogénéité d'interaction entre les individus (homogénéité de contact entre les individus ou les individus et les moustiques, par exemple), ce qui n'est en réalité pas le cas. Les modèles stochastiques permettent de prendre en compte cette limite et d'analyser

plus finement les interactions entre les individus, mais au prix d'une complexité beaucoup plus grande et de besoins en capacité de traitement informatique beaucoup plus élevée. Les questions d'hétérogénéité peuvent, cependant, être prises en compte en partie par des modèles déterministes stratifiés.

Avec le développement des outils informatiques puissants qui permettent de résoudre rapidement des équations différentielles complexes et de gérer des modèles stochastiques à de nombreux paramètres appliqués à de grandes populations, la modélisation est devenue incontournable face aux risques infectieux émergents (grippe pandémique, Sras...) pour lesquels elle a donné lieu à de nombreuses publications récentes, dont bon nombre dans des revues scientifiques prestigieuses (*Nature, Sciences, Pnas...*).

4.2. Quelles sont les principales applications de la modélisation aux risques vectoriels en santé publique ?

Sur la base d'une recherche bibliographique réalisée dans Medline, nous distinguerons deux principales applications.

4.2.1. Évaluation de la diffusion temporo-spatiale d'un vecteur compétent ou potentiellement compétent pour transmettre un agent infectieux

Cette application est importante pour l'analyse et l'anticipation de la transmission d'une infection vectorielle.

4.2.2. Évaluation de la transmission d'une infection à transmission vectorielle

- Compréhension de la dynamique de transmission et identification des « gaps » en termes de connaissances pour la surveillance, la recherche et la prévention.
- Estimation des paramètres de transmission fondamentaux (taux de reproduction, intervalle sériel...) avec des applications rétrospectives voire « quasi temps réel ».
- Évaluation de risque.
- Évaluation *a priori* (ou « prospective » au sens *assessment* des Anglo-Saxons) d'actions de santé publique et de LAV et de leur combinaison.
- Évaluation *a posteriori* de l'impact d'une mesure de LAV mise en place.

4.3. Modélisation de la diffusion temporo-spatiale d'un vecteur

4.3.1. Principes

Dans ce chapitre, on peut distinguer la modélisation de la diffusion d'un vecteur après son introduction, comme dans l'exemple de l'extension de l'implantation d'*Aedes albopictus* en Europe de celle de l'extension de la zone d'implantation d'un vecteur du fait des changements écologiques et géo-climatiques incluant les scénarii de changement climatique et d'adaptation du vecteur à ces scénarii.

L'objectif de cette modélisation basée sur des modèles statistiques que certains qualifient de « géographiques » (Tran, 2005) est de décrire la distribution spatiale des vecteurs afin d'identifier et cartographier les zones à risque pour cibler les stratégies de contrôle et être efficient (Tran *et al.*, 2005, Eisen R. J. *et al.*, 2008). L'hypothèse sous-jacente est que la présence des vecteurs et la distribution spatiale de la maladie transmise dépendent de l'environnement (type de végétation, conditions climatiques, température, précipitations...) qui déterminent leur écologie (Curran *et al.*, 2000, Eisen *et al.*, 2008). L'interaction hôtes/vecteurs correspond aussi à des conditions environnementales favorables. L'analyse statistique recherchera les corrélations entre la distribution des vecteurs et les paramètres environnementaux. La relation statistique mise en évidence, pour peu qu'elle fasse sens d'un point de vue biologique, permet d'extrapoler les résultats pour obtenir des cartes de répartition des vecteurs. Ce type d'approche est quelquefois appliqué à la maladie (taux d'incidence ou de prévalence). Les données épidémiologiques mises en relation avec les données environnementales (vecteur ou maladie) devront être géo-référencées (en les positionnant avec un GPS) afin d'être intégrées à un système d'information géographique (SIG). Leur collecte devra avoir été faite selon un protocole rigoureux. Eisen *et al.*, (2008), dans une récente revue de l'application de ces modèles pour cinq infections vectorielles, identifient leur utilité en santé publique, et évaluent l'intérêt d'une approche basée sur les données épidémiologiques versus des données sur les vecteurs.

Les données d'observation de la Terre (images satellitaires, photographies aériennes...) sont largement utilisées pour cette application (Washino *et al.*, 1994 ; Hay, 1997 ; Kitron, 1998) dans des applications en santé humaine pour le paludisme (Beck *et al.*, 1994 ; Omumbo *et al.*, 2002), la maladie de Lyme (Dister *et al.*, 1997) ou animale comme la trypanosomose animale (De La Rocque *et al.*, 2001) ou la peste équine (Baylis *et al.*, 1998). Le développement des (SIG) permettant l'intégration de données géoréférencées (Gatrell *et al.*, 1998) ont facilité ces applications. Rejmankova *et al.*, (1995) utilisent une image satellitaire Spot (satellite pour

l'observation de la Terre) pour cartographier les zones de marais qui sont les gîtes larvaires potentiels pour *Anopheles albimanus*, le moustique vecteur du paludisme au Belize. De La Rocque *et al.* (2001) établissent des cartes de risque de la trypanosomose animale à partir de la distribution des glossines vectrices, correspondant à un certain type de forêts galeries identifiées à partir d'images satellitaires et la fréquentation des troupeaux. Ces données à «haute résolution spatiale» sont adaptées à des échelles locales ou régionales. À l'échelle d'un continent ou d'un pays, des modèles géographiques sont établis à partir de paramètres environnementaux dérivés d'images satellitaires à basse résolution spatiale (résolution de l'ordre du km²) pour représenter la distribution d'arthropodes comme les tiques (Rogers *et al.*, 1993 ; Estrada-Pena *et al.*, 1999) ou les glossines (Rogers *et al.*, 1996). Dans un travail méthodologique Raffy *et al.*, (2005) montrent que l'hétérogénéité des régions étudiées dans la diffusion des insectes implique d'étudier le niveau d'échelle nécessaire afin de pouvoir justifier les équations de diffusion utilisées et ainsi améliorer la validité des modèles de diffusion.

4.3.2. Exemples d'application

4.3.2.1. LA FIEVRE CATARRHALE OVINE (FCO)

Pour la (FCO) les modèles sont développés à partir de données météorologiques (Wittman *et al.*, 2001) et satellitaires (Roger, 2002 ; Tatem *et al.*, 2003 ; Purse *et al.*, 2004) à basse résolution spatiale (taille de pixel de l'ordre du km²) ce qui permet d'obtenir des cartes de probabilité de présence de *C. imicola* à une échelle continentale. Les corrélations sont recherchées entre les résultats de relevés entomologiques (présence/absence de *Culicoides* dans différents sites comme l'Espagne, le Portugal, la Sicile ou la Corse, par exemple) et des paramètres environnementaux issus de relevés météorologiques ou d'image satellitaire. La régression logistique ou l'analyse discriminante sont utilisées pour identifier les variables potentiellement explicatives de la présence/absence ou de l'abondance de *C. imicola*. L'équation obtenue à partir des données, si elle est significative, est utilisée pour produire la cartographie de la distribution des vecteurs.

Les progrès de l'imagerie satellitaire ont permis une résolution spatiale plus fine et de prédire la distribution des vecteurs à une échelle locale (Tran, 2005). Il est ainsi désormais possible d'élaborer des modèles à haute résolution à partir d'images SPOT13 (taille du pixel de 5 à 20 m), Ikonos (1 m) ou QuickBird (60 cm) (Tran, 2005). Ces modèles analysent les différences locales fines de densité du vecteur (Baldet *et al.*, 2003) et de répartition des foyers au sein d'une région comme la Corse, caractérisent les milieux favorables au vecteur en intégrant les types de végétation après avoir réalisé une classification de l'image ainsi que l'agencement des foyers

entre eux (corridors, de zones enclavées...). Un modèle explicatif des foyers de FCO en Corse, développé à partir d'une image Spot (10 m), indique le rôle protecteur de certaines formations végétales comme le maquis, la garrigue, la forêt et les cultures (Guis, 2004). Enfin, pour un vecteur ayant une faible dispersion active tel que *C. imicola*, l'analyse à petite échelle contribue à l'élaboration d'hypothèses sur la localisation des gîtes larvaires et des gîtes de repos et d'orienter les recherches entomologiques. À cette échelle, les modèles peuvent intégrer des variables comme l'altitude, la pente, l'orientation du terrain, l'ensoleillement, les petits cours d'eau... afin de tester leur influence sur la répartition du vecteur (modèle numérique de terrain, Tran, 2005).

Le domaine de validité du modèle géographique est lié à l'échelle spatiale des paramètres environnementaux utilisés dans l'analyse statistique. Les modèles développés à une échelle continentale ne permettent pas d'expliquer des différences de distribution à une échelle locale comme en Corse ou dans le Var, ni de caractériser de manière fine l'habitat favorable à *C. imicola* (Tran, 2005). À l'inverse, la généralisation des résultats obtenus à une échelle locale sur de plus vastes zones est difficile ou nécessite l'acquisition et la standardisation de données souvent coûteuses. Dans cette approche, la relation causale est difficile à établir en particulier quand un grand nombre d'indicateurs environnementaux sont pris en compte, ce qui rend l'interprétation de l'indice de risque final délicate et limite l'application du modèle à d'autres zones géographiques (validité externe du modèle). Ainsi, par exemple, les résultats du modèle de Wittman *et al.*, (2001) développés à partir de relevés entomologiques en Espagne ne correspondent pas aux relevés effectués en Italie (Calistri *et al.*, 2003).

4.3.2.2. Aedes et le potentiel épidémique de la dengue

Les facteurs climatiques influençant fortement la transmission de la dengue, Patz *et al.* ont modélisé en 1998 le risque ajouté par le changement climatique de l'élargissement de la distribution des zones géographiques où la dengue pourra être transmise dans le futur. Sur la base de modèles climatiques (*General Climate Circulation Models*, GCM) associés à l'équation de la capacité vectorielle de la dengue, ils prédisent un indicateur de potentiel épidémique qui est l'inverse du seuil de densité critique de moustiques de l'équation de la capacité vectorielle. L'augmentation de cet indicateur indique qu'une densité moindre de moustiques peut maintenir un état d'endémie de la maladie quand le virus est introduit ou circule. À partir du climat de base de 1931 à 1980 et avec une augmentation moyenne de température de 1,16 degré d'ici à 2050, les trois modèles GCM montrent que dans 5 villes sélectionnées l'indicateur de potentiel épidémique augmente avec la plus grande progression dans les régions tempérées. Pour les zones déjà à risque l'indicateur agrégé augmente en moyenne de 31 à

47 % selon les scénarios. Si le réchauffement climatique progresse selon les prévisions actuelles, le risque épidémique lié aux moustiques transmettant la dengue va donc augmenter fortement du fait de la progression de l'introduction virale et de l'augmentation des populations susceptibles. Le modèle suggère aussi que l'incidence augmentera d'abord dans les régions en bordures des zones endémiques et que dans les zones endémiques, l'incidence de la dengue hémorragique augmentera. Depuis la publication de ce travail, force est de constater que les prévisions de Patz *et al.* ont plutôt tendance à se réaliser.

Takahashi *et al.* (2005), dans des travaux théoriques, ont appliqué des modèles mathématiques « d'invasion biologique » pour décrire la dynamique de dispersion d'*Aedes aegypti* afin d'identifier des principes et modalités pratiques pour en minimiser l'impact dans la transmission de la dengue. Un modèle dit continu de diffusion et « d'advection » indique l'existence d'une vague stable de déplacement dans de nombreuses situations. Des analyses numériques identifient des paramètres spécifiques influençant la vitesse de la vague de front. Le modèle devrait permettre d'évaluer des stratégies pour contenir l'invasion et de prédire l'évolution d'*Aedes albopictus* en fonction de ces paramètres.

Schaeffer *et al.* (2007) ont développé un outil de prédiction de l'abondance d'un vecteur basé sur un modèle intégrant les fluctuations climatiques. La population est structurée en 5 états (compartiments) : 2 pour les œufs (immature et mature), 1 état larvaire et 2 états pour les femelles volantes (nullipare et pare). La disponibilité en eau est considérée comme le principal facteur environnemental influant le cycle du moustique. Ainsi le modèle reproduit dans le temps l'abondance de l'évolution du moustique dans chacun de ces états successifs en relation avec la disponibilité en eau. Ce modèle a été appliqué pour simuler la dynamique de l'abondance d'*Aedes africanus* et *furcifer*, vecteurs de la fièvre jaune en Côte d'Ivoire sur une période de trois ans. Ces deux espèces vivant dans des trous d'arbres, la pluviométrie quotidienne a été utilisée pour mesurer la disponibilité en eau. La dynamique d'abondance des deux vecteurs prédite par le modèle est en bonne adéquation avec les données d'observation sur la période de trois ans.

4.3.2.3. POTENTIEL DE DIFFUSION D'*Aedes albopictus* EN EUROPE

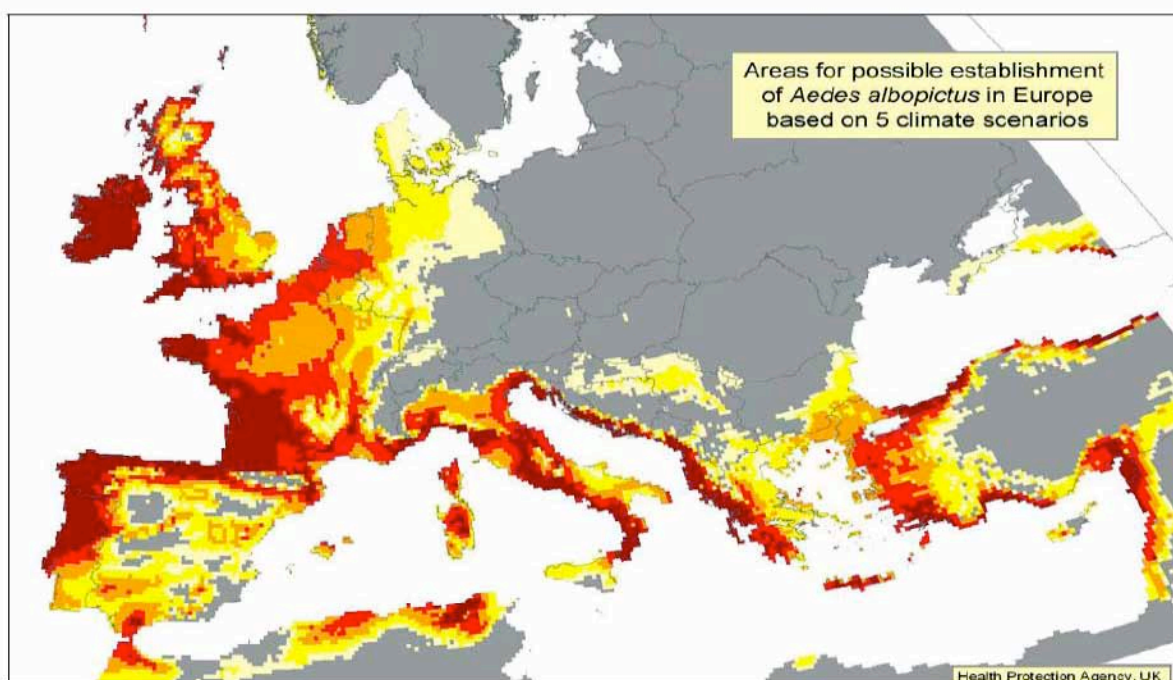
Dans une perspective d'analyse de risque et pour proposer des mesures d'anticipation au Royaume-Uni, Medlock *et al.*, (2007) ont utilisé un modèle qualitatif associé à un système d'information géographique pour évaluer la capacité d'*Aedes albopictus* de s'établir et sa probable période d'activité saisonnière pendant l'année. Le modèle prédit que la distribution des facteurs favorables à *Aedes Albopictus* (pluviométrie estivale et hivernale, température estivale et hivernale...) lui permettrait de s'implanter

dans une partie importante des plaines du Royaume-Uni avec une période d'activité annuelle d'au moins 4 à 5 mois (mai à septembre) qui serait plus prolongée dans les centres urbains autour de Londres et les ports côtiers du sud.

Une analyse identique a été initiée au niveau européen et cartographie l'Europe en 7 niveaux de zones à risque d'implantation et de persistance d'*Aedes albopictus* avec la durée d'activité saisonnière estimée sur la base de 5 scénarios de température estivale et hivernale et de pluviométrie (Medlock *et al.*, expertise ECDC, Paris, novembre 2007). Cette analyse montre un fort potentiel d'implantation en Europe bien au-delà des pays méditerranéens déjà touchés. En France, le sud-ouest, la côte Méditerranéenne et la vallée du Rhône ont, pour les scénarios les plus plausibles, un niveau de risque élevé d'implantation durable (carte 1). Ce travail préliminaire prévoit d'approfondir les aspects de saisonnalité et d'abondance dans les prévisions ainsi que l'impact de scénarios de réchauffement climatique (ECDC, 2007).

Carte 1 : Zones d'implantation possibles d'*Aedes albopictus* en Europe

(Source Medlock *et al.* in rapport interne ECDC, 2007)



Les zones d'implantation possibles sont basées sur 5 scénarios climatiques : scénario 1 (jaune clair) = 450 mm de pluviométrie annuelle, -1 °C d'isotherme en janvier; scénario 2 (jaune) = 500 mm de pluviométrie annuelle, 0 °C d'isotherme en janvier; scénario 3 (orange) = 600 mm de pluviométrie annuelle, 1 °C d'isotherme en janvier; scénario 4 (rouge) = 700 mm de pluviométrie annuelle, 2 °C d'isotherme en janvier; scénario 5 (marron) = de pluviométrie annuelle, 3 °C d'isotherme en janvier, 3 °C.

4.3.2.4. ANOPHELE ET PALUDISME

Avec les changements récents du climat et des paysages, le risque de réintroduction du paludisme est à considérer en France dans les régions où sont implantés des anophèles, notamment *A. hyrcanus* en Camargue. Pour cela il est nécessaire de caractériser et modéliser la distribution spatiale de l'arthropode et son évolution avec les paramètres environnementaux. Tran *et al.* (2008) ont ainsi, sur la base de technique de *remote sensing* et d'image satellite de l'environnement cartographié la distribution des populations larvaires et adultes d'*A. hyrcanus* sur la base des paramètres environnementaux et d'image spatiale à haute résolution et définit un index larvaire (probabilité d'observer des larves d'*A. hyrcanus* dans un site donné). La comparaison des prédictions du modèle avec l'observation indique une bonne concordance (sensibilité et spécificité du modèle : 0,76 et 0,78, respectivement pour l'index larvaire). Un index d'adulte a été dérivé de l'index larvaire et était très bien corrélé à l'abondance du vecteur observé. Ce travail indique qu'il est possible et faisable de prédire la distribution d'un vecteur de paludisme avec une bonne performance en utilisant des données satellitaires. Ce travail est la première étape de l'évaluation du risque de réémergence de paludisme dans le sud de la France.

4.3.2.5. LES TRIATOMES

La distribution géographique des espèces de triatomés dans l'État du Puebla au Mexique ont fait l'objet d'une modélisation avec une approche de niche écologique (Sandoval-Ruiz *et al.*, 2008). Le modèle permet, pour chaque espèce de triatome, d'identifier les conditions géographiques et climatiques favorables. Il permet aussi de corréliser la présence potentielle ainsi modélisée des espèces de triatome avec la population à risque de maladie de Chagas et montre que *M. pallidipennis* a la valeur prédictive la plus élevée des scénarios de risque écologique et sociaux (pauvreté) et représente ainsi le vecteur potentiel le plus à risque de maladie de Chagas dans l'État de Puebla.

4.3.2.6. LES VECTEURS DU VIRUS WEST NILE

Tachiiri *et al.* (2006) ont développé un modèle de la dynamique des populations de *Culex tarsalis* et *C. pipiens* à l'aide d'un modèle d'abondance vectorielle utilisant des variables géographiques et de température dans une perspective d'analyse de risque spatiale de transmission du virus *West Nile* avant son implantation en Colombie-Britannique (Canada). Le modèle a de meilleures performances pour *C. tarsalis* que *C. pipiens*. Il a permis d'identifier les zones les plus à risque d'infection à *West Nile* avant son introduction, mais a aussi surtout révélé

d'importants manques de connaissances sur l'écologie des vecteurs, le besoin de développer la surveillance des oiseaux et des vecteurs et l'accès aux données climatiques en temps réels pour disposer d'alerte précoce et prédire le risque d'épidémies. Les données sociales ne doivent pas être ignorées dans ces modèles.

Trawinski *et al.* (2008) ont développé un modèle statistique prévisionnel de la distribution des vecteurs du virus *West Nile* sur la base d'un système de régression de séries temporelles hebdomadaire (modèle *seasonal autoregressive integrated moving average* (Sarima)) appliqué à la distribution hebdomadaire d'*Aedes vexans* et de *Culex pipiens* et *restuans* dans le comté d'Erie de l'État de New York collectées de 2002 à 2005 et aux variables climatiques (température, précipitation, humidité, évapotranspiration...). La nature du modèle Sarima identifié et les variables météorologiques d'intérêt pour la prévision à différents délais (1, 2, 5, 7 semaines) pour prédire l'abondance des 3 populations de vecteurs.

4.4. Modélisation de la dynamique d'une infection à transmission vectorielle

Dans cette application, le modèle tente de reproduire la transmission de l'agent infectieux au sein d'un système vectoriel et une population humaine animale où les deux quand il s'agit d'une zoonose. Il doit donc intégrer de multiples paramètres concernant l'histoire de l'infection chez l'hôte, le vecteur, l'interaction vecteur-hôte, le réservoir, l'environnement et les facteurs influençant la transmission. Dans cette application, on trouve des modèles statistiques mais surtout des modèles dits théoriques.

4.4.1. Les modèles statistiques

Basés sur les données existantes, comme le sont la majorité des modèles de diffusion géographique discutés ci-dessus, ils consistent en l'analyse statistique des observations du phénomène étudié (densité vectorielle, prévalence ou incidence d'une maladie...) entre elles et/ou avec d'autres facteurs (d'hôte, d'agent ou d'environnement). Ils permettent ainsi de proposer des prévisions d'évolution ou de contribuer à l'évaluation du risque ou de l'impact de mesures de lutte sur la base des relations statistiques mises en évidence *a priori*. Ils peuvent être appliqués à la détection d'épidémies, la prédiction d'épizootie pour la fièvre de la vallée du Rift, la prévision de la dynamique de la maladie dans une perspective d'évaluation de l'impact de mesures de lutte.

4.4.1.1. MODELE STATISTIQUE DE DETECTION D'EPIDEMIE

Une première application, non spécifique aux infections à transmission vectorielle, est la détection d'une épidémie. Le modèle consiste, sur la base d'une analyse de série temporelle, en la construction d'un seuil épidémique.

Cette approche est utilisée en routine dans le programme de surveillance de la dengue dans les DFA (InVS, Basag, 2008). Les données de surveillance épidémiologique dans les Antilles ont été modélisées sur le plan fréquentiel (régression périodique de type *Serfling*) et sur le plan temporel (Box, Jenkins) permettant d'élaborer des seuils statistiques pour la série des cas cliniquement évocateurs et pour la série des cas biologiquement confirmés ; ces seuils permettent ainsi de détecter des dépassements inhabituels du bruit de fond endémique. L'analyse de ces seuils en termes de sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive a permis d'élaborer, pour la Martinique et pour la Guadeloupe, des critères de pré-alerte et d'alerte épidémique correspondant chacun à la combinaison optimale des seuils statistiques des deux séries, à la fois en termes de niveaux (risque de première espèce alpha) et en termes de durée de dépassement. Ces critères ont, en situation réelle, fait la preuve de leur efficacité lors des épidémies de 2007-08 aux Antilles permettant de déclencher, de manière appropriée et en temps utile, les mesures de contrôle et de réponse.

4.4.1.2. LES MODELES DE PREDICTION DE LA FIEVRE DE LA VALLEE DU RIFT

Le modèle le mieux connu est celui décrit dans la région des *dambos* en Afrique de l'Est (Davies *et al.*, 1985 ; Linthicum *et al.*, 1999). Le climat de ces régions se caractérise par une alternance de saison sèche et de saison pluvieuse, les *dambos* correspondant à des dépressions de forme oblongue situées en amont des réseaux de drainage. Leur longueur peut atteindre quelques kilomètres et leur largeur quelques dizaines de mètres. Ils sont généralement bordés d'une lisière arbustive. En saison sèche, la végétation herbeuse, qui colonise le centre de la dépression, est toujours plus verte et plus luxuriante qu'aux alentours. Lorsque les pluies sont modérées, l'eau s'infiltré très rapidement dans le sol. Les *dambos* sont plus durablement inondés lors d'épisodes pluviométriques prolongés et intenses. Dans cette région, une corrélation est établie entre les épisodes pluviométriques exceptionnels, eux-mêmes associées aux oscillations du FIT (Front intertropical), et les épizooties de FVR. Ces pluies exceptionnelles inondent les *dambos* qui constituent alors un gîte de choix pour les moustiques vecteurs de FVR (*Culex* et *Aedes*). L'inondation des *dambos* entraîne la remise en eau et l'éclosion des œufs d'*Aedes* pondus par les femelles les

années précédentes. La transmission verticale chez ce vecteur permet le maintien de l'enzootie dans la région et la remise en circulation du virus lors d'éclosions massives.

Au Kenya, des mesures relatives à la végétation et à la pluviométrie ont été utilisées pour prédire les épisodes de FVR. Les données utilisées incluent l'index de couverture végétale par satellite, la durée d'enneigement par des nuages à sommets froids (*Cold Cloud Duration* ou CCD), la zone de convergence intertropicale (*Inter Tropical Convergence Zone* ou ITCZ) corrélés aux changements climatiques. Des mesures provenant de l'*Advanced Very High Resolution Radiometer sensor* (AVHRR) présent à bord de satellites en orbite autour des pôles et gérés par l'Administration océanographique et atmosphérique nationale (*National Oceanographic and Atmospheric Administration* ou NOAA) sont utilisées pour générer l'Index normalisé de végétation (*Normalized Difference Vegetation Index* NDVI).

En Afrique de l'Est, des cartes d'index de végétation ont été utilisées en lien avec des données de terrain sur le suivi des populations de vecteurs et l'activité virale de la FVR, en établissant une corrélation entre ces deux paramètres. Une analyse détaillée a été réalisée, utilisant des données sur l'isolement du virus durant une période de plus de 25 ans et avec des enregistrements du NDVI sur la zone d'étude. Lorsque le niveau d'eau monte suffisamment pour atteindre un seuil où une inondation peut se produire, le NDVI ratio approche de 0,43 à 0,45 (Linthicum *et al.*, 1987). Ce point a été atteint au cours de chacun des épisodes (épizooties et épidémies) de FVR dans la période considérée. Les modèles prédictifs ont été fortement améliorés avec la prise en compte des mesures d'anomalies des températures de surface de l'océan Pacifique et Indien, en lien avec la pluviométrie et les données NDVI. Une précision de 95 à 100 % a été estimée pour les prédictions d'épizootie de FVR au Kenya, deux à cinq mois avant sa survenue (Linthicum *et al.*, 1999). L'utilisation des prédictions pour une région peut permettre la mise en place de mesures préventives, telles que la vaccination de cheptels sensibles ou l'application de méthodes de contrôle des larves de moustiques (Linthicum *et al.*, 1987 ; Linthicum *et al.*, 1990 ; Linthicum *et al.*, 1999). Ces travaux montrent le potentiel de l'imagerie par satellite de télédétection (Remote Sensing Satellite Imagery ou RSSI) dans le suivi des périodes d'activité virale de la FVR et dans la prédiction des épizooties (Linthicum *et al.*, 1987). Cette technologie est utilisée par la FAO, par mesure de prévention, pour les pays présentant un risque accru pour la maladie. Cependant, les associations statistiques nécessaires aux modèles n'ont pas été établies en dehors de l'Afrique de l'Est par manque de données d'activité virale. D'autres études sont néanmoins nécessaires en Afrique de l'Est pour affiner les prédictions d'épidémie (Martin *et al.*, 2007).

Clements *et al.*, (2006, 2007) ont identifié des variables associées à des situations épidémiques ou endémiques de FVR et ont déduit l'influence de certaines variables, aboutissant à une évaluation du risque d'enzootie/endémie ou d'épizootie/épidémie de FVR, spatialisé à l'aide d'un système d'information géographique (Clements *et al.*, 2006). Ils ont également effectué une analyse des données de séroprévalence pour identifier les zones à forte circulation virale selon les facteurs environnementaux (Clements *et al.*, 2007). Les cartes de risque fournies sont cohérentes avec les données épidémiologiques disponibles. Cependant, elles souffrent de biais inhérents à la réticence de certains États à déclarer les épidémies et épizooties (Chevalier *et al.*, 2008).

Au Sénégal, une approche du paysage à l'échelle locale est utilisée pour tester des paramètres écologiques et identifier des zones à risque. Une image de très haute résolution spatiale avec des capteurs à distance est utilisée pour caractériser les mares temporaires et la végétation aux alentours et calculer des index de paysage, considérés en lien direct avec la biologie d'*Aedes*. Les analyses statistiques utilisent des modèles de régression logistique (LMRR) couplés avec des données d'incidence sérologique collectées en 2003 (Chevalier *et al.*, 2005). La variable paysage est corrélée à de fortes incidences sérologiques. Ces premiers résultats montrent le potentiel des capteurs de haute résolution pour caractériser la structure du paysage à une échelle pertinente. Une fois validés, ces résultats pourraient être extrapolés à l'ensemble d'une région et utilisés pour cibler la surveillance sur des mares à risque (Soti *et al.*, 2007).

En considérant les aires de mares temporaires, la dynamique des populations de moustiques dépend de la dynamique du niveau d'eau de la mare et donc directement des précipitations (Mondet *et al.*, 2005). Un modèle stochastique a ainsi été élaboré pour simuler les densités d'*Aedes vexans* et de *Culex poicilipes* en fonction des précipitations. Le résultat et les données générées par ce modèle correspondent au taux de prévalence des petits ruminants, dans la zone de Ferlo (au nord du Sénégal, Bicout *et al.*, 2004).

4.4.1.3. PREVISION DE LA DYNAMIQUE DE LA MALADIE.

Nous l'illustrons par le travail de Chaves (2006) sur la leishmaniose cutanée au Costa Rica. Les tendances et variations saisonnières de la maladie ont été modélisées par des séries temporelles non stationnaires. L'application de modèles linéaires aux données temporelles ainsi modélisées a permis de prendre en compte des variables climatiques et d'évaluer la valeur prédictive de la prévision du modèle pour différents intervalles de temps. Les auteurs montrent que le modèle qui prend en compte les données climatiques (température et l'index Enso) a une meilleure valeur prédictive des cas de leishmaniose à un an (entre 72 et 77 %) que sans ces variables ce qui est en faveur d'un lien entre la

dynamique de la transmission et ces facteurs climatiques. Dans une épidémie récente de leishmaniose cutanée survenue dans la région de Jérusalem les auteurs indiquent le rôle de la température dans la recrudescence de la maladie. Sur la base du modèle de Chaves, les auteurs suggèrent que la maladie devrait continuer de s'étendre à Jérusalem vu l'évolution climatique actuelle (Singer, 2008). Des travaux de même nature ont été conduits pour le paludisme (Pascual, 2008) et la dengue (Cazelles, 2005, 2007) et ont mis en évidence, de la même manière, l'importance des facteurs climatiques, dont El Niño pour la synchronisation géographique des vagues épidémiques de dengue en Thaïlande (Cazelles, 2005).

Dans une application plus analytique que prédictive, Hurtado-Diaz *et al.* (2007) ont étudié l'influence des facteurs climatiques associés aux épidémies de dengue par une analyse statistique de séries temporelles à partir de l'incidence hebdomadaire dans deux municipalités de l'État de Veracruz, Mexique (1995-2003). Ils montrent que la température minimale hebdomadaire, les précipitations et la température à la surface de la mer sont positivement corrélées avec le nombre de cas de dengue reportés.

Les modèles de série chronologique, du type de ceux discutés ci-dessus, peuvent aussi être utilisés dans une perspective d'évaluation de l'impact d'une intervention qui est mise en place à un moment donné. Il s'agit alors d'une évaluation non expérimentale à série chronologique interrompue. La modélisation à l'aide de modèle de séries chronologiques permet de prévoir en l'absence d'intervention ce qui se serait passé sous l'hypothèse que la dynamique temporelle modélisée n'est pas altérée dans le temps, et d'en comparer la différence avec l'observé sans intervention. Des modèles d'intervention intégrés à la modélisation de la série temporelle permettent de tester l'existence d'un effet de l'intervention et de l'estimer quantitativement (Box, 1975). Ces approches sont particulièrement utiles en couplement aux données de surveillance de routine pour l'évaluation pragmatique d'une intervention sans groupe de référence.

4.5. Les modèles théoriques

4.5.1. Principes

Ils sont basés sur une représentation *a priori* du phénomène étudié par des modèles déterministes qui résultent de la modélisation des différents éléments du système au niveau de population toute entière ou des modèles stochastiques qui permettent d'introduire une composante individuelle grâce à l'utilisation d'une part d'aléatoire dans les équations du modèles. Les modèles déterministes impliquent une hypothèse forte d'homogénéité d'interaction entre les individus (homogénéité de contact entre les individus ou les individus et les moustiques, par exemple), ce qui n'est en réalité pas

le cas. Les modèles stochastiques permettent de prendre en compte cette limite et d'analyser plus finement les interactions entre les individus, mais au prix d'une complexité beaucoup plus grande et de besoins en capacité de traitement informatique beaucoup plus élevée. Les questions d'hétérogénéité peuvent, cependant, être prises en compte en partie par des modèles déterministes stratifiés.

4.5.1.1. REPRESENTATION GENERALE

De manière générale, ils reposent sur la modélisation de la transmission de l'infection entre les différents éléments du cycle épidémiologique ce qui nécessite de formuler un schéma de transmission entre les différentes populations impliquées et ses différents stades pertinents du point de vue de la transmission (compartiments). La figure 2, empruntée à Tran *et al.* (2005), en donne une représentation. Ce type de modèle en compartiment est largement utilisé dans l'épidémiologie des maladies infectieuses depuis de nombreuses décennies (Kermack, McKendrick, 1927 ; Anderson *et al.*, 1991). Les hôtes et les vecteurs passent successivement par plusieurs états. Dans le modèle SEIR, l'hôte passe de susceptible (S) à infecté (E) puis infectieux (I) puis sortis (*recovered* R). Ce dernier état inclut les sujets décédés qui ne jouent plus de rôle pour la transmission. Les sujets *recovered* non décédés peuvent demeurer susceptibles et repasser alors dans le compartiment S, devenir résistants (immuns) et quelquefois infectés chroniquement et infectieux (comme dans l'exemple du paludisme à *P. falciparum*). On décrit ainsi des modèles SI (susceptible-infectieux sans acquisition de résistance, les infectés une fois guéris retournant dans le compartiment des susceptibles), SIR (susceptibles-infectieux-résistant) ou SEIR (susceptible-infecté-infectieux - résistant)...

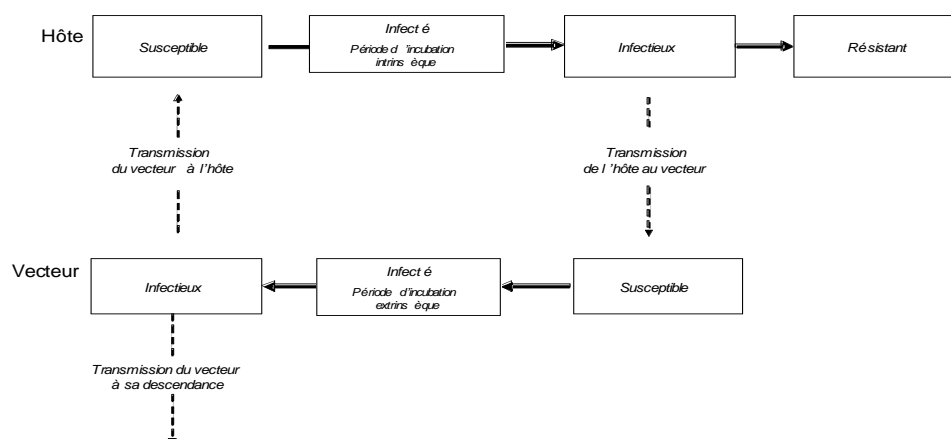
Le passage entre les différents éléments du modèle dépend des contacts hôte/vecteurs et entre les différents compartiments des périodes d'incubation, d'infection... (cf. le modèle de Ross MacDonald). Ce sont ces différents « flux » qui seront estimés et quantifiés par des équations mathématiques (système d'équation différentielle, par exemple, dans un modèle déterministe). Un des principes fondamentaux est celui dit d'action de masse où la force d'infection β (incidence) résulte de l'importance quantitative du contact entre les susceptibles avec le nombre de sujets infectieux à un moment donné et, pour chaque contact, de l'efficacité de la transmission.

Dans le cas particulier des infections à transmission vectorielle, l'hôte réservoir et malade peut être purement animal (fièvre catharrale ovine) ou humain (dengue, chikungunya...) ou peut toucher l'animal et l'homme (infection par le virus du Nil occidental, fièvre de la vallée du Rift, leishmaniose, encéphalites à tiques, maladie de Lyme...). La représentation

de la figure 2 concerne les deux premiers cas de figure. Pour une infection zoonotique à transmission vectorielle la représentation d'un modèle en compartiment sera beaucoup plus complexe, introduisant une difficulté de modélisation supplémentaire (Rogers, 1988).

Deux paramètres de la transmission jouent un rôle déterminant dans la dynamique et jouent un rôle central dans les modèles de transmission : le taux de reproduction de base (R_0 : nombre moyens de cas résultant, au sein d'une population susceptible, du contact avec un malade infectieux) et l'intervalle sériel ou intergénérationnel (intervalle moyen qui sépare deux cas successifs dans une chaîne de transmission).

Figure 2 : Exemple de représentation d'un modèle en compartiment de transmission d'une infection vectorielle (adapté de Tran *et al.*, 2005)



Les flèches pleines indiquent les flux d'état des hôtes et des vecteurs entre les compartiments de l'histoire de l'infection ; les flèches en pointillés concernent la transmission de l'agent infectieux entre l'hôte et le vecteur et inversement.

4.5.1.2. LE TAUX DE REPRODUCTION

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.

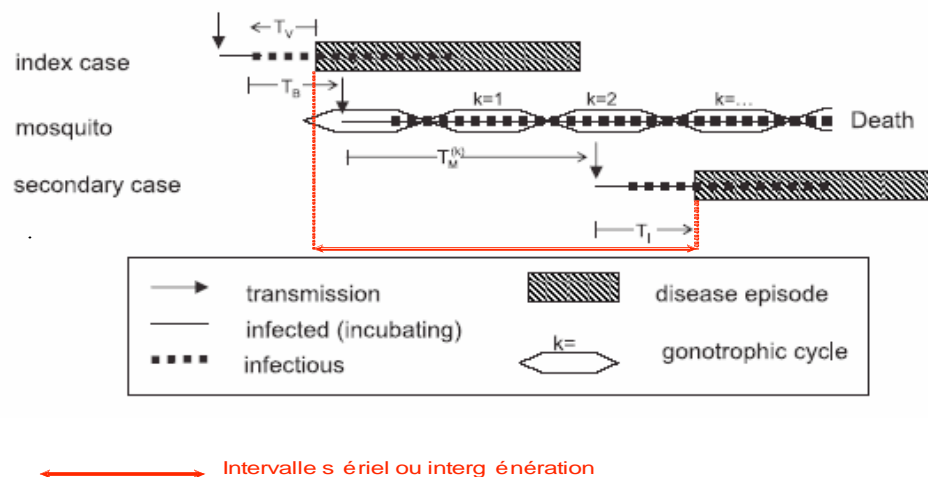
Dans une population ayant un certain niveau d'immunité on parlera de taux de reproduction net (R) qui correspond à $R_0 * S$ où S est la proportion de sujets susceptibles. L'estimation du R est en soit intéressante en termes de prévision du devenir d'une épidémie. En effet, son estimation permet d'évaluer 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 P. Y. Boelle, on a un R_0 pour le chikungunya à la Réunion aux environs de 3 à 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 était donc aux d'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 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 ont 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. Ce résultat pouvait suggérer que la transmission du chik à la Réunion, en dehors de mesures de contrôle, aurait dû se poursuivre

4.5.1.3. L'INTERVALLE SERIEL OU INTERGENERATIONNEL

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. Ainsi, pour un R_0 aux environs de 3, et un intervalle sériel d'environ 8 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^e. 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 (Fine, 1993). 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 3 empruntée à Boelle *et al.* (2007) représente l'intervalle intergénération d'une infection transmise de personne à personne par un vecteur (ici le chikungunya transmis par *A. albopictus*) décomposé en ses différents éléments.

Figure 3 : L'intervalle intergénération dans une infection transmise d'homme à homme par un vecteur (d'après P. Y. Boelle *et al.*, 2007)



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

4.5.1.4. LES DETERMINANTS DU TAUX DE REPRODUCTION

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 $R_0 = c * t * d$ (Anderson *et al.*,

1991). 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 comme le chikungunya, le R_0 (taux de reproduction dans une population totalement susceptible) est déterminé par les propriétés biologiques de l'agent pathogène (avec quelle facilité est-il transmis de l'hôte au vecteur et inversement pour chaque contact ; la durée de l'infection chez l'hôte et le 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 géoclimatiques locales et sont peu extrapolables d'une situation à une autre.

4.5.1.5. LE MODELE DE ROSS ET MACDONALD

Le R_0 peut être calculé par la formule ci-dessous (basée sur les travaux de Ross (1911) et de G. Macdonald (1957) pour le paludisme – maladie parasitaire.

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

- 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 réplique et peut 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)

4.5.1.6. L'EXPRESSION $(M \cdot A^2 \cdot P^N / -LNP)$ CORRESPOND A LA CAPACITE VECTORIELLE (CV) POUR UN SYSTEME VECTORIEL DONNE

Les paramètres m, a, p et n dépendent tous de l'environnement et du climat : nature, abondance des gîtes larvaires liés 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 aldrucide, lutte antivectorielle communautaire...);
- en réduisant p par traitement aduicide...
- 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 repellent, de protection vestimentaire, de moustiquaires, etc. ;
- en réduisant c par protection des sujets infectieux des piqûres de moustiques (moustiquaires, repellent...).

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).

Si cette formulation du R_0 est simple et permet de conceptualiser et de comprendre l'impact des différentes mesures de lutte, l'ensemble des paramètres nécessaires à l'estimation du R_0 pour un système vectoriel donné est rarement entièrement disponible, ce qui rend l'estimation du R_0 par cette formule pour une situation donnée souvent problématique. Pour certains agents infectieux (virus en particulier), l'estimation du taux des moustiques infectés n'est pas disponible pour les situations de terrain, à la différence du paludisme où cette estimation est facile par le biais des dissections des moustiques qui permettent de voir les parasites au microscope, ce qui n'est pas le cas avec les virus.

4.5.1.7. UN MODELE SIMPLE POUR UNE INFECTION VECTORIELLE ZOONOTIQUE (*WEST NILE*, KILPATRICK *ET AL.* (2005))

Kilpatrick a proposé un modèle simple d'analyse du risque de transmission du virus *West Nile* aux États-Unis. Il est basé sur l'équation $R = A \cdot P \cdot F_m \cdot C_v$ où R est le risque d'infection, A est l'abondance du moustique, P la prévalence de l'infectiosité chez le vecteur, F_m la proportion de repas sanguins que le ou les vecteurs prennent sur l'homme et C_v la compétence vectorielle (% de moustiques infectés par le virus qui transmettent le virus à l'homme lors d'une piqûre). L'analyse des termes de cette équation simple permet d'analyser les éléments critiques qui influenceront la transmission, et intègre en particulier le caractère anthropophile et zoophile du vecteur en particulier la proportion de celui-ci ayant un tropisme à la fois ornithophile et anthropophile dont on sait qu'il peut évoluer au cours du temps et influencer sensiblement la transmission à l'homme. Le changement climatique agira sur l'abondance et la distribution géographique du vecteur, la compétence vectorielle... Appliqué à une situation donnée, ce modèle est donc un outil de base d'analyse de risque.

4.5.2. Applications des modèles

4.5.2.1. COMPREHENSION DE LA DYNAMIQUE DE TRANSMISSION ET IDENTIFICATION DES « GAPS » EN TERMES DE CONNAISSANCES POUR LA SURVEILLANCE ET LA RECHERCHE

C'est probablement sous ce chapitre que tombe la majorité des travaux de recherche en modélisation théorique publiée sur la transmission des infections vectorielles, certains des travaux publiés étant assez, voire très, théoriques. Si la limite entre cette catégorie et la suivante (évaluation *a priori* d'action de LAV et de santé publique n'est pas toujours aisée), nous avons, cependant, tenu à les distinguer car elles correspondent à deux finalités bien distinctes, la première étant avant tout cognitive et la deuxième insérée dans une politique de lutte, voire un programme même.

Les travaux publiés sous cette rubrique concernent toute une série de risques vectoriels humains, animaux et zoonotique. À titre d'exemples et sans volonté d'exhaustivité, les champs d'application récents sont la dengue (Lifson, 1996 ; Derouich, 2003 ; Favier, 2005 ; Feng, 1997 ; Esteva, 2000 ; Coutinho, 2006 ; Tran, 2006), La leishmaniose (Bacaer, 2006 ; Chaves, 2006 ; Hasibeder, 1992), la fièvre de la vallée du Rift (Favier, 2006)... Certains de ces travaux s'intéressent à l'effet seuil et l'état d'équilibre entre les compartiments du modèle dans la transmission (Esteva, 1998 ; Coutinho, 2006 ; Bacaer, 2006) aux phénomènes de compétition entre sérotypes (Feng, 1997 ; Esteva, 1998), d'autres aux conditions d'application en particulier de l'impact de l'hétérogénéité des conditions de transmission de l'infection sur les modèles et les prédictions (Smith, 2004 ; Favier, 2005 ; Tran, 2005 ; Luz, 2003). L'exploration de l'impact de l'hétérogénéité de la transmission entre le vecteur et l'hôte sur les estimations, les prédictions et l'évaluation des stratégies d'action est un élément important de recherche. En effet la non prise en compte suffisante de cette dimension peut créer d'important biais dans les prévisions (Smith, 2004) comme dans l'estimation des paramètres (Chowell, 2007).

Pour prendre en compte l'hétérogénéité spatiale, Tran *et al.*, 2005 ont proposé un modèle de la dynamique temporo-spatiale de la dengue basé sur un modèle compartimental classique d'équation différentielle associé à un système d'équation de diffusion du vecteur qui utilise des paramètres environnementaux à l'échelle d'image *remote sensing* d'origine satellitaire. Le lien entre la diffusion de la population du vecteur et le modèle compartimental permet de simuler la diffusion spatiale et temporelle de la maladie, ce que ne permettent pas les modèles compartimentaux classiques. Les simulations dans des paysages artificiels et réels indiquent l'intérêt de leur approche pour modéliser de manière réaliste la diffusion temporo-spatiale d'une infection comme la dengue.

Les travaux de modélisation peuvent aussi tester des hypothèses quant à la possibilité d'un maintien de la transmission sans un élément du cycle. Favier *et al.* (2006) évaluent ainsi la possibilité du maintien endémique de la circulation du virus de la FVR sans réservoir animal sauvage. Leur modèle, qui prend en compte une transmission verticale, l'éclosion des œufs de moustique en fonction de la pluviométrie et les mouvements et contacts entre troupeaux, montre que cela est impossible au niveau d'un site de transmission sauf s'il y a un cycle périodique strict de pluie. Si l'on considère plusieurs sites de transmission, la transmission est possible quand il y a des mouvements de troupeaux et suffisamment de variabilité de pluviométrie entre les sites ce qui favorise ainsi l'émergence des moustiques

Suite à l'émergence des infections dues au virus *Ross River* (RR) dans les années 1990, Choi *et al.* (2002) ont développé un modèle de transmission de l'infection RR dans une perspective de lutte. Du fait d'une proportion élevée d'infectés a- ou peu symptomatique, la question était d'estimer le vrai nombre d'infections et de personnes devenues immunes et d'évaluer le rôle des paramètres clés de la transmission. Le modèle reproduit la transmission entre les hôtes (homme et kangourous) et ses vecteurs (moustiques). Le modèle estime les seuils pour la transmission et le taux de sujets *removed* (immuns) ainsi que le nombre de sujets avec une infection sub-clinique. Pour prévenir la survenue d'une épidémie, le modèle indique qu'il faut réduire le nombre de susceptibles à l'infection chez les hôtes et la population de vecteurs, réduire le taux d'infection du vecteur à l'hôte et réduire la durée de virémie. L'analyse de sensibilité montre que la variation de la période extrinsèque, de la mortalité des moustiques en hiver et de la proportion de kangourous gris dans la population de marsupiaux n'a que peu d'effet sur l'incidence chez l'homme. Par contre le taux d'infection du vecteur à l'hôte et la mortalité du vecteur en été et la proportion de vecteur infectieux parmi les vecteurs infectés ont un effet prononcé sur la transmission. La simulation du ratio d'infection clinique/infection sub-clinique prédit qu'il varie entre 1:2 à 1:65 ce qui correspond à ce qui est observé lors des enquêtes de séroprévalence.

Dans un contexte de LAV qui apparaît être efficace sur les indicateurs entomologique à Singapour une recrudescence de l'incidence de la dengue (forme classique non compliquée) a eu lieu lors des dernières années. Dans ce contexte, Egger *et al.* (2008) ont développé un modèle mathématique de la force d'infection et de l'évolution de l'immunité acquise. Ils montrent que malgré l'augmentation de l'incidence, la force d'infection a décru depuis la mise en œuvre de la LAV et que l'une des résultantes en est une réduction de l'immunité de groupe par une proportion moindre de sujets immuns chez les sujets adultes d'où une augmentation de la population de susceptibles (voir ci-dessous). La conclusion n'est donc pas

que la LAV est inefficace dans ce contexte, mais que son impact sur la dynamique de l'infection dans la population a entraîné une redistribution selon l'âge des immuns et susceptibles qui a contribué à cette apparente contradiction.

Les déterminants biologiques et entomologiques de la saisonnalité de la dengue ont été étudiés par un modèle déterministe compartimental, décrivant la dynamique du virus chez l'homme et chez le vecteur (Bartley *et al.*, 2002). Les données chez l'homme et le moustique sont issues essentiellement d'études, la plupart menées en Thaïlande. Les auteurs montrent que les facteurs influençant la saisonnalité de l'infection sont la durée de contagiosité de l'hôte, la mortalité du vecteur, le taux de piqûres et la période de latence de l'infection chez le vecteur.

Ferguson *et al.* (1999) ont exploré l'effet des anticorps facilitants sur la circulation des sérotypes de dengue à l'aide de modèles déterministes et stochastiques, compartimentaux décrivant la dynamique du virus chez l'homme uniquement avec l'inclusion de deux souches, de la « facilitation » lors d'une seconde infection et de l'historique de l'infection chez les individus. Ce travail suggère que la présence d'anticorps facilitants peut générer des cycles complexes, cycliques ou chaotiques. Ces anticorps contribueraient à la coexistence de plusieurs sérotypes. Le modèle indique qu'en leur absence un seul sérotype pourrait circuler.

Pour comprendre les grandes différences génétiques et immunologiques qui existent entre les quatre sérotypes de flavivirus de la dengue, Kawaguchi *et al.* (2003) ont développé un modèle : déterministe compartimental de la dynamique du virus chez l'homme avec l'inclusion de deux souches virales de sérotypes différents, prise en compte de l'effet des anticorps facilitants lors d'une seconde infection et de l'historique de l'infection chez les individus. Les auteurs concluent que pour que plusieurs sérotypes coexistent de manière stable en présence d'anticorps facilitants, une distance immunologique substantielle entre ces sérotypes viraux est nécessaire.

4.5.2.2. ESTIMATION DES PARAMETRES DE TRANSMISSION FONDAMENTAUX (FORCE D'INFECTION, TAUX DE REPRODUCTION, INTERVALLE SERIEL...) AVEC DES APPLICATIONS RETROSPECTIVES VOIRE QUASI TEMPS REEL

L'estimation du taux de reproduction par la formule de Ross et MacDonald pose des problèmes pratiques car on ne dispose pas habituellement, pour un agent infectieux donné dans une situation donnée, de l'ensemble des paramètres nécessaires. Disposer d'une estimation du taux de reproduction et de son évolution lors d'une épidémie, surtout si elle survient dans une zone inhabituelle (chikungunya à la Réunion ou en Italie,

dengue dans un territoire non touché auparavant...) est important en termes de prévision de l'épidémie et de gestion de celle-ci. On peut ainsi, à partir de l'estimation du R_0 , estimer la proportion de personnes qui devront avoir acquis une immunité naturelle nécessaire pour que la transmission soit stoppée. En effet, 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 (2008), on a un R_0 pour le chikungunya à la Réunion aux environs de 4 (estimation de R au tout début d'une épidémie alors que la population était complètement susceptible) la proportion de sujets immuns nécessaire pour que la transmission cesse était donc aux environs de 75 %.

À la fin de l'épidémie de la Réunion, on a estimé qu'environ 38 % des résidents de la Réunion avaient été contaminés par le chikungunya 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. Ce résultat pouvait suggérer que la transmission du chikungunya à la Réunion, en dehors de l'application de mesures de contrôle suffisamment efficace devait se poursuivre ce qui a conduit à une vigilance extrême lors après la fin de la vague épidémique du début 2006.

Plusieurs travaux où l'objectif principal était l'estimation du R_0 ont été publiés lors des dernières années (Degalier, 2005 ; Favier, 2006 ; Lord, 1996 ; Rosales, 2007 ; Chowell, 2007 ; Bacaer, 2007 ; Hasibeder, 1992 ; Dumont, 2008 ; Boelle, 2008). Ces travaux peuvent concerner la méthode d'estimation et sont avant tout de nature mathématique (Bacaer, 2007 ; Dumont, 2008) alors que d'autres sont beaucoup plus appliqués et correspondent à des travaux dont la finalité est l'estimation « quasi temps réel » de ce paramètre d'intérêt (Degalier, Boelle, 2008). Ces travaux concernent tout autant des infections humaines (Rosales, Chowell, Bacaer, 2007 ; Dumont, 2008 ; Boelle, 2008) qu'animale (Lord, 1996 ; Hasibeder, 1992).

Ces méthodes ont toutes leurs conditions d'application et il importe donc de les avoir présentes à l'esprit dans l'interprétation des résultats. Quand elles sont appliquées à une épidémie couvrant une large zone géographique elles impliquent de faire l'hypothèse que le niveau de transmission et le taux de reproduction sont homogènes, ce qui en pratique

n'est pas le cas dans un environnement hétérogène géographiquement et dans le temps, d'où des baisses d'estimation (Smith, 2004). Ainsi, le taux de reproduction global obtenu par Boelle *et al.* (2008) à la Réunion était de l'ordre de 3 avec une valeur similaire lors de la première et seconde vague. Dumont *et al.* (2008), avec une approche méthodologique différente et à partir de plusieurs épidémies localisées à la Réunion aboutissent à des valeurs plus faibles et variables selon le lieu. Leur estimation pour la vague épidémique de 2005 indique un taux de reproduction <1 , différent du taux de 3 à 4 estimé globalement dans le travail de Boelle *et al.* (2008). Le travail de Chowell *et al.* (2007) sur la dengue au Mexique évalue deux méthodes, l'une basée sur une approche qui fait l'hypothèse d'une croissance exponentielle de la maladie et une autre qui correspond à la calibration d'un modèle réaliste à la courbe épidémique. Les estimations obtenues diffèrent selon l'approche (3,09 versus 2,0). Quand les deux méthodes sont appliquées à une série d'épidémies locales la première approche donne un R_0 systématiquement supérieur à la deuxième ce qui implique donc, pour obtenir le contrôle de la transmission, un niveau plus élevé de mobilisation.

La méthode de Boelle *et al.* (2008) issue de travaux biomathématiques d'estimation du R développés en 2004 suite à l'épidémie de SRAS permet une application en « quasi temps réel » à partir du moment où l'on dispose des données sur les cas par unité de temps et lieu de survenue et d'une estimation de la distribution de l'intervalle sériel, dont on sait qu'il dépend de la dynamique de l'infectiosité chez l'hôte et le vecteur et le rythme de piqûre qui est influencé par le cycle gonotrophique. Les conditions d'application de la méthode sont : 1) absence d'infection asymptomatique ; 2) absence d'infection importée ; 3) réservoir strictement humain et 4) l'absence de transmission verticale chez le moustique. La méthode développée et appliquée pour la première fois à l'épidémie de chikungunya à l'île de la Réunion a aussi été utilisée lors de l'épidémie de chikungunya italienne de 2007 et y a estimé un R_0 aux environs de 3 (Rizzo, comm. pers., juillet 2008).

4.5.2.3. ÉVALUATION DE RISQUE

Les évaluations de risque qualitatif sur le risque potentiel de voir s'installer une transmission de chikungunya et de dengue dans les régions d'Europe où le vecteur *A. albopictus* est présent (InVS, 2006 ; ECDC, 2007) ont amené l'ECDC en collaboration avec l'InVS et l'Istituto Superiore di Sanita (Italie) à évaluer, à l'aide d'un modèle théorique simple le nombre de « jours de personnes virémiques » introduits dans les zones européennes où *A. albopictus* a été répertorié (Rapport ECDC-InVS-ISS, 2008). Le modèle estime le nombre de « jours de personnes virémiques » importés par les voyages internationaux dans les zones de présence d'*A. albopictus* en combinant la dynamique des épidémies internationales, la probabilité de

voyager (sur la base des statistiques de voyage par avion vers l'Europe et les différents pays européens, et les régions où *A. albopictus* est présent, la proportion de formes asymptomatique et la distribution de la période virémique). Pour l'année 2006, il a été estimé que 565 « jours de personnes virémiques » pour le virus de la dengue ont été introduits dans les régions européennes infestées par *A. albopictus* dont 228 au premier trimestre. L'Italie est le pays le plus exposé à l'introduction. Pour les 2^e et le 3^e trimestres combinés où l'activité d'*A. albopictus* est la plus élevée, 238 « jours de personnes virémiques » ont été estimés dans les zones infestées de l'UE dont 204 (86 %) concernaient l'Italie contre 27 (11 %) pour l'Espagne et 6 (3 %) pour la France. Pour le chikungunya, la disponibilité des données était limitée à l'Inde et l'île de la Réunion et les données de voyage aérien de la Réunion à l'Europe continentale n'étaient pas disponibles. Le modèle a estimé que 6 jours de personnes virémiques ont été introduits d'Inde dans les zones de l'EU infestées par *A. albopictus* en 2006, et que l'ensemble concernait l'Italie dont la moitié lors du 3^e trimestre où le vecteur était à son maximum. Une analyse spécifique à l'Italie avec les données de trafic aérien disponibles en provenance d'Inde et de la Réunion ont donnés 9 et 31 jours, respectivement, de personnes virémiques introduites en zone infestées en Italie (29 en hiver, toutes en provenance de la Réunion contre 10 lors des 2^e et 3^e trimestres dont 8 d'Inde. Le nombre d'importation de cas de dengue et de chikungunya prédit par le modèle était en relative adéquation avec les données de surveillance des cas importés quand celles-ci existaient.

La camargue ayant été une zone endémique de paludisme dans le passé, Poncon *et al.* (2008) ont évalué le risque entomologique d'émergence et de transmission de *Plasmodium falciparum* et *vivax* aux vecteurs du genre *Anopheles* présents dans cette région à l'aide d'un modèle probabiliste prenant en compte la capacité vectorielle, la susceptibilité du vecteur... la distribution et la variabilité spatiale du risque ont été estimées sur la base des données environnementales issues d'images satellite. Le risque de ré-émergence actuel apparaît très limité du fait du nombre limité d'importation de paludisme. Les auteurs concluent que ce modèle probabiliste basé sur des distributions de paramètre est un outil efficace d'évaluation quantitative de risque vectoriel.

4.5.2.4. ÉVALUATION A PRIORI (OU « PROSPECTIVE » AU SENS ASSESSMENT DES ANGLO-SAXONS) D'ACTION DE SANTE PUBLIQUE ET DE LEURS COMBINAISONS (CONTRIBUTION A L'ANALYSE DES RISQUES VECTORIELS)

Cette application s'est beaucoup développée ces dernières années dans de nombreux champs des maladies infectieuses : maladies à prévention vaccinale, infections sexuellement transmises, grippe pandémique, Sras... (Desenclos, 2006). Dans le champ des infections transmises par les vecteurs,

on recense plusieurs travaux de modélisation développée spécifiquement dans cette perspective pour la dengue (Focks, 1993, 1995 ; Newton, 1992 ; Burattini, 2008), l'onchocercose (Plaisier, 1998, 1999 ; Winnen, 2002 ; Habbena, 1990) le paludisme (Worall, 2007 ; Killeen, 2003 ; Le Menach, 2007), le chikungunya (Boelle, 2008) et la filariose lymphatique (Miachael, 2007). Les travaux discutés dans la section précédente (compréhension de la transmission) peuvent aussi contribuer à cet objectif, même si leur objectif est avant tout cognitif.

Le projet OnchoSim développé par l'université Erasmus de Rotterdam avec l'OMS est, à ce titre, très illustratif puisqu'il fait partie intégrante du programme de lutte de l'OMS contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest. Il a servi à évaluer *a priori* diverses interventions médicales (traitement systématique par l'ivermectine) et entomologiques, et leur combinaison (Plaisier, 1998, 1999 ; Winnen, 2002 ; Habbena, 1990). Il a ainsi montré que l'élimination de l'onchocercose par le traitement de masse est possible mais que, selon le niveau d'infestation et d'hétérogénéité de celle-ci, la durée de traitement pour atteindre l'élimination variait fortement : dans une zone où le niveau d'infection est de moyenne élevée, l'élimination nécessiterait 25 ans de traitement avec une couverture de 65 % ; en cas d'hétérogénéité importante de piqûres par le vecteur, la durée de traitement serait alors de 35 ans (Winnen, 2002). Il a aussi été utilisé pour évaluer *a priori* l'impact de la LAV (Plaisier, 1991). En l'absence d'immigration de sujets infectieux ou d'invasion de vecteurs infectés, le modèle prédit que 14 années de LAV à large échelle sont nécessaires pour réduire le risque à moins de 1 %. Le risque dépend en particulier du taux de piqûre, ce qui a un impact important sur la planification de la surveillance après la fin du traitement antilarvicide. Le modèle indique que la recrudescence sera un processus lent qui dépendra de la durée antérieure du traitement. Même si la LAV avait été arrêtée à temps, il aurait fallu plus de 20 ans pour que l'intensité de l'infection dans la communauté atteigne un niveau d'importance en santé publique.

Des modèles ayant la même finalité ont été développés pour les filariose lymphatiques en Asie (Lymphasim, Plaisier, 1990). Pour la transmission de la dengue en zone urbaine Focks *et al.* (1995) ont développé le modèle (Densim) qui simule de manière stochastique la dynamique journalière de la dengue dans un environnement urbain. Le modèle a une finalité de recherche et opérationnelle. Il est composé de deux sous modèles : le premier (Cimsim, Focks 1993) est une table de vie dynamique du vecteur (*A. aegypti*) habitant dans un conteneur qui dépend des conditions climatiques qui sert d'entrée à un deuxième modèle de simulation de la transmission de la dengue (Densim) basé sur la dynamique de la population à laquelle il est appliqué avec prise en compte de la distribution d'âge, le taux de natalité et de mortalité du vecteur. Il prend en

compte la séroprévalence selon les sérotypes. Une estimation journalière de la survie et du développement gonotrophique et du nombre de nouvelles femelles permet à Densim de produire un taux de piqûre. Le modèle permet de simuler la circulation de plusieurs sérotypes. Les prévisions du modèle ont été comparées aux données observées lors d'une épidémie au Honduras en 1978.

À partir de modèles publiés précédemment pour la dengue, Coutinho *et al.* (2006), Burattini *et al.* (2008) ont développé un modèle compartimental (SIR) de la transmission de la dengue qui prend en compte le fait que la population de moustique augmente progressivement avec le temps, hypothèse qui n'était pas pris en compte dans le modèle de Coutinho. Les auteurs ont ainsi simulé plusieurs stratégies de LAV (adulticide, larvicide et combinaison des deux en comparaison de l'absence d'intervention).

Atkinson *et al.* (2007) ont évalué *a priori* l'impact du lâcher de vecteurs mâles homozygotes pour un gène dominant, répressible et léthal sur la transmission de la dengue. Un modèle déterministe de type Seis a été développé par les auteurs. Il décrit la dynamique du virus (un seul sérotype) chez l'homme et chez le vecteur et incorpore la compétition entre les moustiques sauvages et ceux génétiquement modifiés pour les femelles lors de l'accouplement, la compétition densité-dépendante lors du stage larvaire et la réalisation du trait léthal avant ou après le stade larvaire. Les résultats indiquent que le relâchage des moustiques mutants avec une proportion constante du nombre de femelles adultes à chaque moment dans le temps fournit des résultats plus satisfaisants que celle où le nombre de moustiques relâchés est constant dans le temps. L'éradication de la dengue humaine serait ainsi possible en 1 an en utilisant cette stratégie pour des populations de l'ordre de 10^5 - 10^6 individus. Cependant, les considérations logistiques à sa mise en œuvre sont peu faisables. En relâchant plus de moustiques mutant au fur et à mesure que le nombre de moustiques femelles diminue, le modèle indique qu'une éradication serait obtenue deux fois plus rapidement pour le même nombre de moustiques relâchés. Cette analyse *a priori* d'une stratégie non encore disponible sur le terrain indique, sous les hypothèses formulées par les auteurs qu'elle peut, en théorie, être efficace mais que les contraintes logistiques la rendent peu réalistes.

4.5.2.5. ÉVALUATION A *POSTERIORI* DE L'IMPACT DE MESURES DE LAV MISES EN PLACE

Le travail de Burattini *et al.* (2008, cf. ci-dessus) illustre cette finalité à Singapour, suite à l'épidémie de dengue survenue en 2004-2005 qui a touché plus de 13 000 personnes. Les auteurs ont ainsi simulé plusieurs stratégies de LAV (adulticide, larvicide, combinaison des deux, stratégie utilisée par le gouvernement de Singapour). En appliquant le modèle à l'épidémie de 2004-2005 avec des mesures à la fois adulticides et larvicides

utilisées par les autorités de Singapour, ils reproduisent l'épidémie de manière très fidèle. Le modèle sans l'application des mesures reproduit l'épidémie fidèlement jusqu'à l'application des mesures et prédit une 3^e vague épidémique plus importante que la 2^e, suggérant ainsi un impact très positif de la stratégie adoptée sur l'épidémie humaine (figure 4).

Figure 4 : Comparaison de la prévision du modèle mathématique

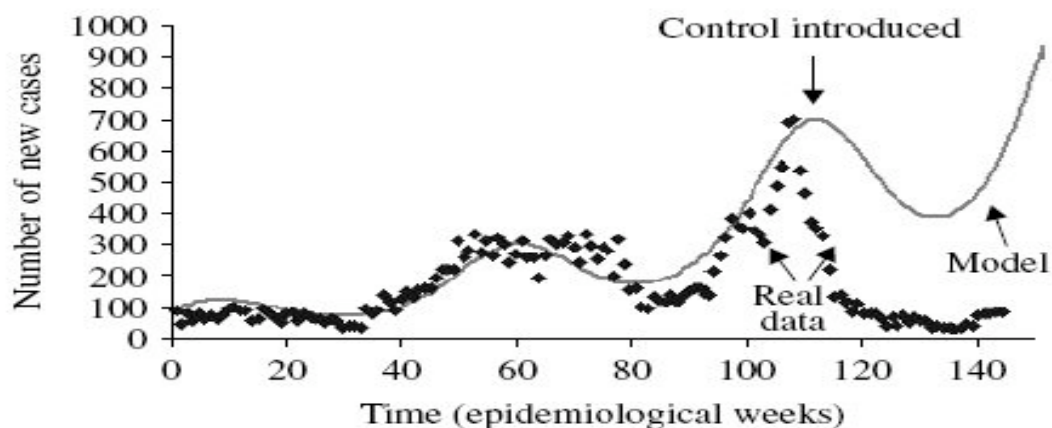


Fig. 4. Simulation of the projected number of cases if the control programme was not introduced in October 2005, compared with real data (from <http://www.moh.gov.sg/cmaweb/attachments/publication>).

Comparaison de la prévision du modèle en l'absence d'intervention avec l'épidémie telle qu'elle a été observée, Singapour, 200-2005 (Burattini *et al.*, 2008). L'application du modèle mathématique avec la prise en compte de la stratégie de LAV mise en œuvre reproduit fidèlement la dynamique de l'épidémie, telle qu'elle est observée.

De la même manière le travail de Boelle *et al.* (2008) en estimant le R_0 du chikungunya à la Réunion aux environs de 3-4 indiquait que la transmission, en l'absence de mesures de contrôle efficaces, aurait dû continuer jusqu'à ce qu'environ 70 % ou plus de la population soit touchée (comme observée à la Grande Comore ou au Kenya). Le fait que l'épidémie se soit arrêtée avec un taux d'attaque d'environ 38 % peut suggérer que les mesures de lutte antivectorielle mises en œuvre ont contribué à réduire la transmission de manière suffisante pour altérer le taux de reproduction net et le ramené en dessous de 1. Cependant, le fait que la transmission soit très hétérogène géographiquement, pourrait expliquer que le niveau moyen de 38 % recouvre des niveaux très variables d'infection liée à l'écologie du vecteur.

Afin de comprendre la relation entre les mesures de lutte contre les *Aedes* à Singapour et l'évolution de l'incidence de la dengue, Egger *et al.* (2008) ont évalué l'évolution de la force d'infection de la dengue au sein de la population. Les séroprévalences estimées lors d'enquête réalisées entre 1982 et 2002 ont été utilisées dans le développement de deux modèles mathématiques de séroprévalence selon l'âge. Dans le premier modèle, la force d'infection pouvait varier indépendamment de l'année alors que dans le second, elle était décrite par une fonction polynomiale. Les tendances temporelles ont été analysées par une régression linéaire. Les techniques de séries temporelles ont été utilisées pour évaluer la périodicité des forces prédites d'infection, l'incidence de la dengue et du développement des moustiques. Le modèle indique une baisse de la force d'infection depuis 1966, quand la lutte vectorielle a été initiée. Les deux modèles indiquent une augmentation similaire de la proportion et de l'âge moyen de la population susceptible à l'infection par la dengue. Le premier modèle prédit une périodicité de 5 à 6 ans que l'on retrouve dans l'incidence clinique mais absent des données d'enquête entomologique. L'augmentation de l'incidence de la dengue semble liée à une réduction de l'immunité de groupe acquise au sein de la population la plus âgée suite aux activités de LAV et qui sont ainsi devenues plus susceptibles à l'infection par le virus de la dengue.

4.6. Discussion

4.6.1. Constat

La revue de la littérature indique un recours relativement important à la modélisation, que ce soit pour l'évaluation et la prévision de la diffusion d'un vecteur compétent pour une ou plusieurs maladies infectieuses vectorielle, l'évaluation de la diffusion de sujets virémiques par les voyages et leur introduction dans les zones indemnes où les vecteurs compétents sont présents et pourraient ainsi permettre une transmission autochtone, l'évaluation de stratégies de contrôle ou de prévention de la transmission, l'estimation des paramètres de transmission pour un système vectoriel, et la production de connaissances. Les questions mathématiques théoriques sont aussi présentes et représentent une justification non négligeable de ces travaux.

Si quelques-uns des travaux étaient intégrés par leur promoteur et investigateur à un programme de prévention (OnchoSim, par exemple) la majorité d'entre eux correspond avant tout à des travaux d'équipes de recherche dont la finalité pouvait être secondairement appliquée à la santé publique.

Il convient aussi de constater qu'un modèle de transmission d'une infection vectorielle ne doit pas se focaliser que sur l'aspect vectoriel de la transmission. En particulier, la prise en compte des comportements de la population, du contexte social, de la dynamique de l'immunité, de l'effet des traitements et des prophylaxies médicales sont autant d'éléments à prendre en compte. L'exemple de la « discordance » entre les succès de la LAV sur les indicateurs entomologiques et la recrudescence de la dengue « clinique classique » à Singapour est, à ce titre, très illustratif de l'importance de la prise en compte de la dynamique de l'immunité de la population suite à la réduction de la transmission acquise par la LAV dans l'explication de la recrudescence (Egger *et al.*, 2008). Ainsi, cette recrudescence paradoxale résulte de l'effet de l'efficacité de la LAV. Cela est d'autant plus important à prendre en compte qu'il existe un vaccin en développement contre la dengue.

Plusieurs des travaux récents sont issus d'équipes de recherche française, dont certains suite à l'épidémie de chikungunya à la Réunion. On note aussi que la majorité des modèles théoriques est de nature déterministe et fait souvent l'hypothèse d'homogénéité qui est, dans la vraie vie, peu réaliste, d'où une voie potentielle de recherche méthodologique et appliquée. Par ailleurs, on constate que très peu des travaux concernent la modélisation des infections vectorielles zoonotiques (*West Nile*, FVR...). Les méthodes d'estimation des paramètres de transmission ont aussi connu un relatif essor ces dernières années et leur application aux situations d'alerte et épidémiques a une utilité évidente pour la compréhension, l'analyse de risque et pour guider l'action.

4.6.2. Peut-on prédire la survenue, l'importance et la sévérité d'une épidémie ?

La prévision est très souvent affichée comme un objectif de développement des modèles mathématiques en santé humaine et animale. On retrouve cela pour les travaux qui concernent les vecteurs et risques vectoriels. Peut-on pour autant prévoir une épidémie et, en particulier, son ampleur et sa sévérité ?

Nombre de travaux de modélisation reproduisent la dynamique de la transmission et de la maladie au sein de la population (humaine ou animale), mais pour autant n'ont généralement ni la prétention ni la capacité de prévoir ce qui se passera au sens des prévisions météorologiques. Si bon nombre d'articles issus des travaux de modélisation statistiques ou théoriques mentionnent les mots *prediction, forecasting...* ces deux termes sont, la plupart du temps, utilisés par les auteurs de manière qualitative, c'est-à-dire en terme de scénarios plausibles et pas dans une perspective de prévision de ce qui va se passer en termes de date et de zone géographique

précises. Il se dégage peut-être une « relative exception » pour les prévisions des épizooties de fièvre de la vallée du Rift en Afrique de l'Est ; cependant le modèle ne semble pas reproductible en dehors de la zone où il a été développé (cf. ci-dessus).

Comme nous l'avons abordé dans les chapitres précédents, l'importance de l'apport de la modélisation tient à sa capacité à améliorer la compréhension de phénomènes complexes et à éclairer les options de gestion en comparant qualitativement et quantitativement les prévisions de la dynamique de la maladie selon différents scénarios de conditions d'interaction entre l'hôte, l'agent et l'environnement et l'application de mesures de lutte (Rogers, 1998 ; Lifson, 1996). La modélisation, si elle ne permet pas de prévoir exactement le nombre de personnes affectées, a cependant montré qu'elle permet, sur la base d'hypothèses et/ou de scénarios *a priori*, d'estimer l'importance et la dynamique d'une maladie infectieuse sur la base de ce que l'on en connaît et guider les actions de lutte. Dans l'exemple de l'épidémie de chikungunya à la Réunion, on peut penser qu'une analyse de risque basé sur un modèle compartimental simple (de type SIR ou SEIR) et du modèle de Ross et MacDonald et rassemblant l'ensemble des disciplines concernées, aurait lors de l'hiver austral 2005 identifié la vague épidémique du début 2006 comme faisant partie des scénarios très probables. En effet, le niveau stabilisé de la transmission durant l'hiver austral attestait d'un état d'équilibre ($R_0 = 1$) entre l'agent, l'hôte, le vecteur et son environnement en une période défavorable au vecteur et donc de persistance de la transmission. Avec la venue de l'été Indien, les conditions d'environnement redevenant favorables au vecteur, la capacité vectorielle augmenterait et ainsi le R_0 au sein d'une population qui demeurerait entièrement susceptible. De ce point de vue, la modélisation n'est pas et ne doit pas être l'apanage des seuls modélisateurs et biomathématiciens, mais doit impliquer une approche et des équipes multidisciplinaires (entomologiste, virologue, épidémiologiste, sciences de l'environnement, santé humaine et animale, santé publique, biomathématiques...).

4.6.3. Limites des modèles

Si l'on constate l'apport déterminant des modèles à la prévision, la compréhension, l'analyse de risque, l'analyse des options de gestion et de l'évaluation de la dynamiques temporo spatiales des vecteurs et des infections qu'ils transmettent ou sont susceptibles de transmettre, il n'en reste pas moins que les modèles doivent toujours être interprétés avec beaucoup de prudence et après avoir analysé avec soins les hypothèses et conditions d'application (Rogers, 1998 ; Lifson, 1996). Outre la structure du modèle (déterministe, stochastique, compartimenté...), de son type selon l'histoire de la maladie étudiée (susceptible-infectieux, susceptible-infecté-

infectieux-immuns...), de la prise en compte ou pas de facteurs d'hétérogénéité et de sa pertinence pour la transmission de l'agent infectieux étudié, il faut garder en mémoire que les conclusions des modèles mathématiques sont très conditionnées par la validité des valeurs et de la distribution des paramètres utilisés (période d'incubation, de latence, d'infectiosité, capacité vectorielle, taux de contact et son hétérogénéité, force d'infection, taux d'infection pour une exposition à un vecteur infectieux, efficacité et durée de l'immunité acquise ...). Nombre de ceux-ci sont souvent mal estimés et imprécis. Ils sont quelquefois inconnus, comme dans le cas d'une infection émergente. De la même manière l'efficacité des mesures envisagées pour le contrôle doit avoir pu être estimée lors d'études spécifiques. D'où l'importance des analyses de sensibilité et de scénarios, et de la sensibilité des résultats à celles-ci. La validation d'un modèle vis-à-vis de données observées est une condition importante d'application plus large. Cependant, et même quand la validité interne d'un modèle est jugée bonne au regard de l'ensemble de ces critères, sa validité externe (performance dans une autre population/environnement ou autre système vectoriel) n'est pas nécessairement acquise.

4.6.4. *Recommandations*

Dans une finalité d'aide à la décision, peut-on pour autant développer une stratégie d'intégration de la modélisation dans les plans d'anticipation, de gestion, de développement des systèmes de surveillance et/ou d'alerte précoce pour aider/optimiser l'action des décideurs et des opérationnels ? Parmi les éléments de discussion, qui ne sont pas spécifiques aux infections transmises par les vecteurs, on peut citer les points suivants qui peuvent servir de bases à des recommandations :

- le développement de modèles utiles et performants nécessite une capacité d'innovation qui impose une implication forte d'équipe de recherche ;

- si l'aide à la décision est une finalité de la modélisation à promouvoir activement, il s'agit d'une discipline de recherche qui doit pouvoir aussi maintenir une finalité conceptuelle et cognitive forte ;

- le développement des modèles à finalité décisionnelle ne peut être le fait d'une seule équipe et implique une collaboration entre plusieurs disciplines (biomathématique, épidémiologie, entomologie, écologie, médecine humaine et vétérinaire, virologie, immunologie, sociologie, santé publique...);

- dans une démarche d'analyse de risque et d'options de gestion et même en l'absence de modèle spécifique à la question posée, les principes qui gouvernent les modèles offrent une méthode d'évaluation formalisée qui permet les discussions structurées ;

– la modélisation ne doit pas se focaliser au seul vecteur ou système vectoriel, mais intégrer les autres dimensions et paramètres de la transmission, l'immunité en particulier ;

– à quel moment peut on envisager d'intégrer un modèle ? Il importe ici de disposer d'une évaluation et validation du modèle vis-à-vis de données d'observation. Cependant, il faut garder présent à l'esprit que la validité interne d'un modèle n'implique pas nécessairement sa validité externe (application à un autre système vectoriel ou population). Le plus important est l'analyse critique de la structure du modèle, des conditions d'application, des valeurs et distribution des paramètres et de l'existence d'analyse de sensibilité ;

– comment assurer l'interface entre le développement conceptuel d'un modèle et son éventuelle application opérationnelle ? Le développement d'un modèle implique une phase conceptuelle de recherche et d'innovation qui est du domaine de la recherche. Comme on l'a vu ci-dessus, le développement de modèles peut avoir une finalité de recherche très fondamentale ou appliquée et, dans certaines situations, correspondre à la commande d'un programme de lutte ambitieux pour évaluer l'efficacité et l'efficience des différentes stratégies de lutte et les optimiser, comme cela a été le cas pour le modèle OnchoSim. Sur la base de notre analyse de la littérature, on notera que ce dernier cas de figure est relativement rare ;

– la disponibilité d'outils d'estimation des paramètres en temps réel pour faire face aux épidémies et émergence est, à ce titre, un objectif opérationnel très important et implique un rapprochement entre les acteurs de la veille et de la recherche dans une perspective de développement et de validation d'outils opérationnels.

Bibliographie

AFSSA, 2008a – Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'évolution de la situation épidémiologique de la fièvre catarrhale ovine (FCO) à sérotype 1 et proposition de mesures à mettre en œuvre pour limiter la circulation et la diffusion de l'agent pathogène. septembre. 5 p. <http://www.afssa.fr/Documents/SANT2008sa0256.pdf>

AFSSA, 2008b – Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur le risque de propagation et de pérennisation de la fièvre de la vallée du Rift à Mayotte. 10 p. <http://www.afssa.fr/Documents/SANT2008sa0074.pdf>

ANDERSON R. M., MAY R. M., 1991 – Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford, University press, Oxford.

ANGELINI R., FINARELLI A. V. *et al.*, 2007 – Chikungunya in north-eastern Italy: a summing up of the outbreak. Euro Surveill;12 <http://www.eurosurveillance.org/>

ATKINSON M. P., SU Z. *et al.*, et coll., 2007 – Analyzing the control of mosquito-borne diseases by a dominant lethal genetic system. PNAS;104:8540-5.

BACAËR N., 2007 – Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. Bull Math Biol;69:1067-91.

BACAËR N., GUERNAOUI S., 2006 – The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality: the case of cutaneous leishmaniasis in Chichaoua, Morocco. J Math Biol.;53:421-36.

BALDET T., DELECOLLE J. C. *et al.*, 2004 – Entomological surveillance of bluetongue in France in 2002. Veterinaria italiana., 40, 226-231.

BARTLEY L. M., DONNELLY C. A. *et al.*, 2002 – The seasonal pattern of dengue in endemic areas : mathematical models of mechanisms. Trans R Soc Trop Med Hyg;96:387-97.

BAYLIS M. *et al.*, 1998 – Use of climatic data and satellite imagery to model the abundance of *Culicoides imicola*, the vector of African horse sickness virus, in Morocco. Medical and Veterinary Entomology, 12, 255-266.

BECK L. R. *et al.*, 1994 – Remote Sensing as a landscape epidemiologic tool to identify villages at high risk for malaria transmission. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 51, 271-280.

BERNOULLI D., 1760 - Essay d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir, Histoire de l'Académie royale des sciences, Paris, rééd1766. in Die Werke von Daniel Bernoulli, t. II, Basel, Birkäuser Verlag.

BICOUT D. J., SABATIER P., 2004 – Mapping Rift Valley Fever vectors and prevalence using rainfall variations. Vector-Borne and Zoonotic Diseases;4:33-42.

BOELLE P. Y., THOMAS G., 2008 – Investigating transmission in a two-wave epidemic of Chikungunya fever, Reunion Island. Vector Borne Zoonotic Dis;8:207-17.

BOELLE P. Y., 2007 – The perpetuation and epidemic recurrence of communicable diseases in human populations. *C R Biol*;330:356-63.

BOX G. E. P., TIAO G. C., 1975 - Intervention Analysis with Applications to Economic and Environmental Problems. *Journal of the American Statistical Association*; 70:70-79.

BROWNSTEIN J. S., ROSEN H. *et al.*, 2002 – Spatial analysis of West Nile virus: rapid risk assessment of an introduced vector-borne zoonosis. *Vector Borne Zoonotic Dis*;2:157-64.

BURATTINI M. N., CHEN M. *et al.*, 2008 – Modelling the control strategies against dengue in Singapore. *Epidemiol Infect*;136:309-19.

CALISTRI P., GOFFREDO M. *et al.*, 2003 – The distribution of *Culicoides imicola* in Italy: application and evaluation of current Mediterranean models based on climate. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*;50:132-8.

CAZELLES B., CHAVEZ M. *et al.*, 2007 – Time-dependent spectral analysis of epidemiological time-series with wavelets. *J R Soc Interface*. 2007 Aug 22;4(15):625-36.

CAZELLES B., HALES S., 2006 - Infectious diseases, climate influences, and nonstationarity. *PLoS Med*. Aug;3(8):e328. Review.

CAZELLES B., CHAVEZ M. *et al.*, 2005 –Nonstationary influence of El Niño on the synchronous dengue epidemics in Thailand. *PLoS Med*.;2:e106.

CHAVES L. F., PASCUAL M., 2006 – Climate cycles and forecasts of cutaneous leishmaniasis, a nonstationary vector-borne disease. *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e295.

CHEVALIER V., DE LA ROCQUE, S. *et al.*, 2008 - Épidémiologie et surveillance de la fièvre de la vallée du Rift dans un contexte de changements globaux. *In : Maladies émergentes*, Édition, Quae, Inra : Paris. Sous presse.

CHEVALIER V., LANCELOT R. *et al.*, 2003 - Rift Valley fever in small ruminants, Senegal, *Emerg Infect Dis* 2005;11:1693-700.

CHOI Y. H., COMISKEY C. *et al.*, 2002 - Modelling the transmission dynamics of Ross River virus in Southwestern Australia. *IMA J Math Appl Med Biol*.;19:61-74.

CHOWELL G., DIAZ-DUEÑAS P. *et al.*, 2007 - Estimation of the reproduction number of dengue fever from spatial epidemic data. *Math Biosci*.;208:571-89.

CLEMENTS A. C. A., PFEIFFER D. U. *et al.*, 2007 - Spatial risk assessment of rift valley fever in Senegal. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*;7:203-216.

CLEMENTS A. C. A., PFEIFFER D. U. *et al.*, 2006 - Application of knowledge-driven spatial modelling approaches and uncertainty management to a study of Rift Valley fever in Africa. *International Journal of Health Geographics*;5,(57).

COULANGES P., CLERC Y. *et al.*, 1979 - Dengue à la Réunion, isolement d'une souche à l'institut Pasteur de Madagascar. *Bull Soc Path Ex*, , 72, 205-209.

COUTINHO F. A., BURATTINI M. N. *et al.*, 2006 - Threshold conditions for a non-autonomous epidemic system describing the population dynamics of dengue. *Bull Math Biol*;68:2263-82.

CURRAN P. J., 2000 - Linking remote sensing land and cover and diseases. *Advance in parasitology*;47:37-80

DAVIES F. G., LINTHICUM K.J. *et al.*, 1985 - Rainfall and epizootic Rift Valley fever. *Bull World Health Organ*;63:941-3.

DEGALLIER N., FAVIER C. *et al.*, 2005 - Une nouvelle méthode d'estimation du taux de reproduction des maladies (R0) : application à l'étude des épidémies de dengue dans le district fédéral (Brésil). *Environnement, Risques et Santé* ; 4 : 1-4.

DE LAMBALLERIE, X., LEROY E. *et al.*, 2008 - Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come? *Virology*;5:33.

DE LA ROCQUE S., MICHEL J. F. *et al.*, 2001 - Du satellite au microsatellite. Le risque trypanosomien. Une approche globale pour une décision locale, Éditions du Cirad, Montpellier, 152 p.

DELATTE H., DEHECQ J. S. *et al.*, 2008 - Geographic distribution and developmental sites of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) during a Chikungunya epidemic event. *Vector Borne Zoonotic Dis*;8:25-34.

DEROUCHE M., BOUTAYEB A. *et al.*, 2003 - A model of dengue fever. *Biomed Eng Online* Feb 19;2:4.

DESENCLOS J. C. Contribution of modelization to our knowledge of the spread of infectious diseases and their prevention. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2006;54:105-9.

DGS. Circulaire N°DGS/RI1/DUS/RI1/2008/138 du 17 avril 2008 relative aux modalités de mise en œuvre du plan antidissémination du

chikungunya et de la dengue en métropole. http://www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya/circulaire_chik_dengue_170408.pdf

DGS. Circulaire N°DGS/SDC/DESUS//2006/138 du 13 juin 2006 relative aux modalités de mise en œuvre du plan antidissémination du chikungunya et de la dengue en métropole http://www.invs.sante.fr/surveillance/chikungunya/circulaire_anti_dissemination_130606.pdf

DISTER S. W. *et al.*, 1997 - Landscape characterization of peridomestic risk for Lyme disease using satellite imagery. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 57, 687-692.

DONOSO M. O., SCHADLER R. *et al.*, 2008 - A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill* Apr 24;13(17).

DUMONT Y., CHIROLEU F. *et al.*, 2008 - On a temporal model for the Chikungunya disease: modeling, theory and numerics. *Math Biosci*;213:80-91.

ECDC, 2007 - Meeting Report Consultation on vector-related risk for chikungunya virus transmission in Europe. Paris, 22 October 2007. 16 p.

Rapport non publié, ECDC-InVS-ISS, 2008.

EGGER J. R., OOI E. E. *et al.*, 2008 - Reconstructing historical changes in the force of infection of dengue fever in Singapore: implications for surveillance and control. *Bull World Health Organ*;86:187-96.

EISEN R. J., EISEN L. *et al.*, 2006 - Predicting density of *Ixodes pacificus* nymphs in dense woodlands in Mendocino County, California, based on geographic information systems and remote sensing versus field-derived data. *Am J Trop Med Hyg*;74:632-40.

ESTEVA L., VARGAS C., 2000 - Influence of vertical and mechanical transmission on the dynamics of dengue disease. *Math Biosci*;167:51-64.

ESTEVA L., VARGAS C., 1998 - Analysis of a dengue disease transmission model. *Math Biosci*;150:131-51.

ESTRADA-PENA A., 1999 - Geostatistics and remote sensing using NOAA-AVHRR satellite imagery as predictive tools in tick distribution and habitat suitability estimations for *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) in South America. *National Oceanographic and Atmosphere Administration-Advanced Very High Resolution Radiometer. Vet Parasitol*;81:73-82.

EUZET L., COMBES C., 1980 - Les problèmes de l'espèce chez les animaux parasites. In : *Les problèmes de l'espèce dans le règne animal. Mémoires n° 40 de la Société zoologique de France, tome 3* : 239-285.

FAILLOUX A. B., VAZEILLE M. *et al.*, 2002 - Geographic genetic variation in populations of the dengue virus vector *Aedes aegypti*. *J Mol Evol*;55:653-63.

FAVIER C., CHALVET-MONFRAY K. *et al.*, 2006 - Rift Valley fever in West Africa: the role of space in endemicity. *Trop Med Int Health*;11:1878-88.

FAVIER C., DEGALLIER N. *et al.* et coll., 2006 - Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases : the case of dengue in Brazil. *Trop Med Int Health*;11:332-40.

FAVIER C., SCHMIT D. *et al.*, 2005 - Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: the case of dengue epidemics. *Proc Biol Sci*;272:1171-7.

FENG Z., VELASCO-HERNANDEZ J. X., 1997 - Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever. *J Math Biol*;35:523-44.

FERGUSON N. M., ANDERSON R. M. *et al.*, 1999 - The effect of antibody-dependent enhancement on the transmission dynamics and persistence of multiple-strains pathogens. *PNAS*;96:790-4.

FINE P., 1993 - Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*;15:265-302.

FOCKS D. A., HAILE D. G. *et al.*, 1993 - Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (diptera: Culicidae): simulation results and validation. *J Med Entomol*;30:1018-28.

FOCKS D. A., DANIELS E. *et al.*, 1995 - A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation, and samples of simulation results. *Am J Trop Med Hyg.*;53:489-506.

FOCKS D. A., HAILE D. G. *et al.*, 1993 - Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): analysis of the literature and model development. *J Med Entomol.*;30:1003-17.

GATRELL A. C. LOYTONEN M., 1998 - GIS and Health Research: an introduction. In: *GIS and Health*. Taylor & Francis, London, 3-16.

GIROD R., SALVAN M. *et al.*, 1999 - Évaluation de la capacité vectorielle d'*Anopheles arabiensis* (Diptera : Culicidae) à l'île de la Réunion : une approche du risque sanitaire lié au paludisme d'importation en zone d'éradication. *Bull Soc Pathol Exot* 1999;2: 203.

GRATZ N. G., 2004 - Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol*;18:215-27.

GUIS H., 2004 - Caractérisation par télédétection de l'environnement favorable aux Culicoides, vecteurs de la fièvre catarrhale ovine dans le bassin méditerranéen : cas de la Corse, Rapport du Mastère Silat (Systèmes d'informations localisées pour l'aménagement des territoires), Montpellier, 60 p.

HABBEMA J. D., PLAISIER A. P. *et al.*, 1990 - Prospective evaluation of onchocerciasis control strategies. *Acta Leiden.*;59:387-98.

HAMER W. H., 1996 - Epidemic disease in England-the evidence of variability and of resistance of type. *Lancet*;2:733-39.

HASIBEDER G., DYE C. *et al.*, 1992 - Mathematical modelling and theory for estimating the basic reproduction number of canine leishmaniasis. *Parasitology*;105:43-53.

HAY S.I., 1997 - Remote sensing and disease control: past, present and future. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;9:105-6.

HAY S. I., 1996 - Remotely sensed surrogates of meteorological data to the study of the distribution and abundance of arthropod vectors and disease. *Annals of tropical Medicine and Parasitology*;90:1-19.

HURTADO-DIAZ M., RIOJAS-RODRIGUEZ H. *et al.* et coll., 2007 - Impact of climate variability on the incidence of dengue in Mexico. *Trop Med Int Health*;12:1327-37.

InVS, 2008a - Point épidémiologique concernant la surveillance de la dengue à la Réunion; http://www.invs.sante.fr/presse/2008/le_point_sur/dengue_pep_reunion_020608/pehdengue_sem22.pdf

InVS, Cire Antilles-Guyane, 2008b - Élaboration d'un critère d'alerte pour la détection précoce des épidémies de dengue dans les Antilles françaises. *Basag* ;4 :5-8 <http://www.invs.sante.fr/publications/basag/Basag2008-4.pdf>

InVS, 2006 - Évaluation du risque d'introduction et de diffusion du virus de la dengue en France métropolitaine. note technique. 24 p.

InVS, 2006 - Évaluation du risque d'introduction et de déclenchement d'épidémies dues aux virus du chikungunya en France métropolitaine et en Antilles-Guyane. 36p.

InVS. Bulletin d'alerte et de surveillance en Antilles-Guyane (Basag). Numéros spéciaux sur la dengue : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/dengue/default.htm>

JEANNEL D., NOIREAU F. *et al.*, 2007 - Émergence de la maladie de Chagas en Guyane française. Évaluation en 2005 et perspectives. InVS, 85p.

JULIANO S. A., 2007 - Population dynamics. *J Am Mosq Control Assoc*;23(2 Suppl):265-75.

KAWAGUCHI I., SASAKI A. *et al.*, 2003 - Why are dengue virus serotypes so distantly related? Enhancement and limiting serotype similarity between dengue virus strains. *Proc Biol Sci*;270:2241-7.

KLEMPNER M. S., UNNASCH T. R. *et al.*, 2007 - Taking a bite out of vector-transmitted infectious diseases. *N Engl J Med*;356:2567-9.

KERMACK W. O. MC KENDRICK A. G., 1932 - Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Proc. Roy. Soc., A*, 138, 55-83.

KILLEEN G. F., KNOLS B. G. *et al.*, 2003 - Taking malaria transmission out of the bottle: implications of mosquito dispersal for vector-control interventions. *Lancet Infect Dis*;3:297-303.

KILPATRICK A. M., KRAMER L. D. *et al.*, 2006 - West Nile virus epidemics in North America are driven by shifts in mosquito feeding behavior. *PLoS Biol*; 4(4) : e82.

KILPATRICK A. M., KRAMER L. D. *et al.*, 2005 - West Nile virus risk assessment and the bridge vector paradigm. *Emerg Infect Dis*;11:425-9.

KITRON U., 1998 - Landscape ecology and epidemiology of vector-borne diseases: tools for spatial analysis. *Entomological Society of America*, 35, 435-445.

LANGUILLE J., ZIENTARA S. *et al.* - Bilan de la surveillance West Nile en France en 2004. Disponible sur <http://agriculture.gouv.fr/sections/thematiques/sante-protection-animaux/maladies-animales/fievre-west-nile>

LE MENACH A., TAKALA S. *et al.*, 2007 - An elaborated feeding cycle model for reductions in vectorial capacity of night-biting mosquitoes by insecticide-treated nets. *Malar J*;6(1):10.

LIFSON A. R., 1996 - Mosquitoes, models, and dengue. *Lancet*;347:1201-2.

LINTHICUM K. J., ANYAMBA A. *et al.*, 1999 - Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science*, , 285, (5426), 397-400.

LINTHICUM K. J., BAILEY C. L. *et al.*, 1990 - Application of polar-orbiting, meteorological satellite data to detect flooding of Rift Valley Fever virus vector mosquito habitats in Kenya. *Med Vet Entomol*;4:433-8.

LINTHICUM K. J., BAILEY C. L. *et al.*, 1987 - Detection of Rift valley fever viral activity in Kenya by satellite remote sensing imagery. *Science*, , 235, (4796) 1656-1659.

LORD C. C., WOOLHOUSE M. E. *et al.*, 1996 - Vector-borne diseases and the basic reproduction number: a case study of African horse sickness. *Med Vet Entomol.*;10:19-28.

LUZ P. M., CODECO C. T. *et al.*, 2003 - Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*;98:871-8.

MAC DONALD G., 1957 - The epidemiology and Control of Malaria. Oxford University Press, London.

MARTIN V., DE SIMONE L. *et al.*, 2007 - Perspectives on using remotely sensed imagery in predictive veterinary epidemiology and Global Early Warning Systems. *Geospatial Health*;2, (1), 3-14.

MEDLOCK J. M., SNOW K. R. *et al.*, 2007 - Possible ecology and epidemiology of medically important mosquito-borne arboviruses in Great Britain. *Epidemiol Infect*;135:466-82.

MEDLOCK J. M., 2007b - Microbial Risk Assessment: in ECDC Meeting Report Consultation on vector-related risk for chikungunya virus transmission in Europe. Paris, 22 October. 16 p

MEDLOCK J. M., AVENELL D. *et al.*, 2006 - Analysis of the potential for survival and seasonal activity of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the United Kingdom. *J Vector Ecol.*;31:292-304.

MICHAEL E., MALECELA-LAZARO M. N. *et al.*, 2007 - EPIDEMIOLOGICAL MODELLING FOR MONITORING AND evaluation of lymphatic filariasis control. *Adv Parasitol.*;65:191-237.

MONDET B., DIAITE A. *et al.*, 2005 - Rainfall patterns and population dynamics of *Aedes (aedimorphus) vexans arabiensis*, Patton 1905 (Diptera : Culicidae), a potential vector of Rift Valley Fever virus in Senegal. *Journal of Vector Ecology* 2005; 30:102-106.

National Research Council Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process, Washington DC: National Academy Press, 1983.

NEWTON E. A., REITER P., 1992 - A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *Am J Trop Med Hyg*;47:709-20.

OIE, 2007 - Une méthode d'analyse des risques chimiques et toxiques pour la santé animale. http://www.oie.int/fr/publicat/RT/F_RT26_3.htm

OMUMBO J. A. *et al.*, 2002 - Updating historical maps of malaria transmission intensity in East Africa using remote sensing. *Photogrammetric Engineering and Remote Sensing*, 68, 161-166.

PASCUAL M., CAZELLES B. *et al.*, 2008 - Shifting patterns: malaria dynamics and rainfall variability in an African highland. *Proc Biol Sci*;275(1631):123-32.

PATZ J. A., MARTENS W. J. *et al.*, 1998 - Dengue fever epidemic potential as projected by general circulation models of global climate change. *Environ Health Perspect*;106:147-53.

PAUPY C., GIROD R. *et al.* - Population structure of *Aedes albopictus* from La Reunion Island (Indian Ocean) with respect to susceptibility to a dengue virus. *Heredity* 200;87(Pt 3):273-83.

PERRA A., ZIENTARA S. *et al.*, 2002 -. La surveillance du virus West Nile en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* ; 33, 161-163.

PIERRE V., THIRIA J. *et al.*, - Épidémie de dengue 1 à la Réunion en 2004.

Communication aux Journées de veille sanitaire, 2005 .
http://www.invs.sante.fr/publications/2005/jvs_2005/poster_13.pdf

PLAISIER A. P., CAO W. C. *et al.*, 1999 - Efficacy of ivermectin in the treatment of *Wuchereria bancrofti* infection: a model-based analysis of trial results. *Parasitology*;119 (Pt 4):385-94.

PLAISIER A. P., SUBRAMANIAN S. *et al.*, 1998 - The LYMFASIM simulation program for modeling lymphatic filariasis and its control. *Methods Inf Med*.;37:97-108.

PLAISIER A. P., VAN OORTMARSSSEN G. J. *et al.*, 1991 - The risk and dynamics of onchocerciasis recrudescence after cessation of vector control. *Bull World Health Organ*.;69:169-78.

PLAISIER A. P., VAN OORTMARSSSEN G. J. *et al.*, 1990 - OnchoSim : a model and computer simulation program for the transmission and control of onchocerciasis. *Computer Methods Programme in Biomedicine*;31:43-36

PONCON N., TRAN A. L. *et al.*, 2008 - A quantitative risk assessment approach for mosquito-borne diseases: malaria re-emergence in southern France. *Malar J*.;7: 147.

PURSE B. V., TATEM A. J. *et al.*, 2004 - Modelling the distributions of *Culicoides* bluetongue virus vectors in Sicily in relation to satellite-derived climate variables. *Med Vet Entomol*;18:90-101.

RAFFY M., TRAN A. *et al.*, 2005 - On the dynamics of flying insects populations controlled by large scale information. *Theor Popul Biol*;68:91-104.

REJMANKOVA E., ROBERTS D. R. *et al.*, 2005 - Predictions of adult *Anopheles albimanus* densities in villages based on distances to remotely sensed larval habitats. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ;53:482-8.

RENAULT P., SOLET J. L. *et al.*, 2007 - A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Reunion Island, France, 2005 2006. *Am J Trop Med Hyg*;77:727-31.

ROGER F., 2002 - Emergence of Bluetongue Disease in the Mediterranean basin: Modelling Locations at Risk for Potential Vectors (*Culicoides* spp.) using Satellite Imagery. Research Project Report submitted in part fulfilment of the requirements for the degree of Master of Science in Veterinary. Epidemiology, University of London.

ROGERS D. J., HAY S. I. *et al.*, 1996 - Predicting the distribution of tsetse flies in West Africa using temporal Fourier processed meteorological satellite data. *Ann Trop Med Parasitol*;90:225-41.

ROGERS D. J., RANDOLPH S. E., 1993 - Distribution of tsetse and ticks in Africa: past, present and future. *Parasitol Today*;9:266-71.

ROGERS D. J., 1988 - The dynamics of vector-transmitted diseases in human communities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*;321(1207):513-39.

ROSALES J. C., YANG H. M., 2007 - Estimation of the basic reproducibility number for American tegumentary leishmaniasis in two sites in northeastern Salta Province, Argentina. *Cad Saude Publica*;23:2663-71.

ROSEN L., ROZEBOOM L. E. *et al.*, 1976 - A field trial of competitive displacement of *Aedes polynesiensis* by *Aedes albopictus* on a Pacific atoll. *Am J Trop Med Hyg*;25:906-13.

ROSS R., 1911 - The prevention of malaria, 2nd Edition, with an addendum on the theory of happenings. London John Murray.

SANDOVAL-RUIZ C. A., ZUMAQUERO-RIOS J. L. *et al.*, 2008 - Predicting geographic and ecological distributions of triatomine species in the southern Mexican state of Puebla using ecological niche modeling. *J Med Entomol*;45:540-6.

SCHAEFFER B., MONDET B. *et al.*, 2007 - Using a climate-dependent model to predict mosquito abundance: Application to *Aedes* (*Stegomyia*) *africanus* and *Aedes* (*Diceromyia*) *fuscifer* (Diptera: Culicidae). *Infect Genet Evol.* 10 .

SINGER S. R., ABRAMSON N. *et al.*, 2008 - Ecoepidemiology of cutaneous leishmaniasis outbreak. *EID*; Sep.

SMITH D. L., DUSHOFF J. *et al.*, 2004 - The risk of a mosquito-borne infection in a heterogeneous environment. *PLoS Biol* Nov;2(11):e368.

SOTI V., CHEVALIER V. *et al.*, 2007 - Landscape characterization of Rift Valley fever risk areas using very high spatial resolution imagery : case study in the Ferlo area, Senegal In GISV et Conference, 20-24 august 2007. Copenhagen – Denmark.

TACHIIRI K., KLINKENBERG B. *et al.*, 2006 - Predicting outbreaks: a spatial risk assessment of West Nile virus in British Columbia. *Int J Health Geogr*;5:21.:21.

TAKAHASHI L. T., MAIDANA N. A. *et al.*, 2005 - Mathematical models for the *Aedes aegypti* dispersal dynamics: travelling waves by wing and wind. *Bull Math Biol.*;67:509-28.

TATEM A. J., BAYLIS M. *et al.*, 2003 - Prediction of bluetongue vector distribution in Europe and north Africa using satellite imagery. *Vet Microbiol*;97(1-2):13-29.

TOMA L., SEVERINI F. *et al.*, 2003 - Seasonal patterns of oviposition and egg hatching rate of *Aedes albopictus* in Rome. *J Am Mosq Control Assoc* Mar;19(1):19-22.

TRAN A., PONÇON N. *et al.*, 2008 -. Using remote sensing to map larval and adult populations of *Anopheles hyrcanus* (Diptera: Culicidae) a potential malaria vector in Southern France. *Int J Health Geogr*. Feb 26;7:9.

TRAN A., RAFFY M., 2006 - On the dynamics of dengue epidemics from large-scale information. *Theor Popul Biol.*;69:3-12.

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

TRAWINSKI P. R., MACKAY D. S. *et al.*, 2008 - Meteorologically conditioned times series predictions of West Nile virus vector mosquitoes. *Vector Borne Zoonotic Dis*; Feb.

VAZEILLE M., MOUTAILLER S. *et al.*, 2007 - Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS ONE*;2(11):e1168.

WASHINO R. K., WOOD B. L., 1994 - Application of remote sensing to arthropod vector surveillance and control. *Am J Trop Med Hyg*;50(6 Suppl):134-44.

WINNEN M., PLAISIER A. P. *et al.*, 2002 - Can ivermectin mass treatments eliminate onchocerciasis in Africa? Bull World Health Organ.;80:384-91.

WITTMANN E. J., MELLOR P. S. *et al.*, 2001 - Application des données climatologiques à la cartographie de la répartition potentielle de *Culicoides imicola* (Diptera : Ceratopogonidae) en Europe. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20 (3), 731-740.

WORRALL E., CONNOR S. J. *et al.*, 2007 - A model to simulate the impact of timing, coverage and transmission intensity on the effectiveness of indoor residual spraying (IRS) for malaria control. Trop Med Int Health.;12:75-88.