

ECOLE DOCTORALE : BIOLOGIE SANTE NANTES ANGERS

THESE

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur d'Oniris
Sous le label de l'Université de Nantes Angers Le Mans
Discipline Mathématiques et leurs interactions
Spécialité Application à la biologie de l'environnement et des populations

Soutenue le 10 Juillet 2012

Maud CHARRON épouse PASQUET
(Maud V.P. CHARRON)

MODELISATION DE LA PROPAGATION, DE LA PERSISTANCE ET DU CONTROLE DES ARBOVIRUS DANS LE TEMPS ET DANS L'ESPACE : APPLICATION AU SEROTYPE 8 DU VIRUS DE LA FIEVRE CATARRHALE OVINE EN POPULATION BOVINE

Directeur de thèse : **Pauline EZANNO**, Chargée de recherche, Oniris-INRA, Nantes
Co Directeur : **Michel LANGLAIS**, Professeur, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux

Rapporteurs :

Julien ARINO, Associate Professor, University of Manitoba, Winnipeg
Hervé MONOD, Directeur de recherche, INRA, Jouy-en-Josas

Membres du jury :

Pierre AUGER, Directeur de recherche, IRD, Bondy, Académie des Sciences, Paris
Henri SEEGERS, Professeur, Président du centre INRA Angers-Nantes
Annelise TRAN, Chargée de recherche, CIRAD, Montpellier

Remerciements

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans le projet de recherche pour et sur le développement régional du grand-ouest (Sancre, PSDR GO 2008-2011), piloté par l'UMR BioEpaR.

À toutes les personnes remerciées dans cette thèse, ne voyez pas dans l'ordre de ces citations une quelconque hiérarchie dans la préférence ou la reconnaissance, mais seulement de sincères remerciements.

Je remercie sincèrement M. Julien Arino et M. Hervé Monod de m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs de cette thèse et d'avoir accepté la lourde tâche d'évaluer et de décortiquer ce travail. Je remercie également Mlle Annelise Tran et M. Pierre Auger de participer à l'évaluation de ce travail. Merci à vous quatre qui, malgré un emploi du temps chargé et l'éloignement géographique pour certains, avez accepté de consacrer du temps à ce travail, je vous en suis profondément reconnaissante.

Pauline, Michel et Henri, auquel de vous trois dois-je adresser mes premiers remerciements ? Devant ce casse tête, en premier, j'esquive et vous remercie sincèrement tous les trois pour votre disponibilité, votre soutien, vos encouragements, vos relectures d'une extrême rapidité, et de tant de choses encore. J'espère ne pas vous avoir déçus ! En second lieu j'adopterai un ordre tout simplement chronologique :

À Michel, à qui je dois beaucoup, et surtout le fait d'en être là aujourd'hui ! Il y a quelques années, on m'aurait dit : « Maud tu feras une thèse ! », j'aurais bien rigolé, et pourtant... Un jour, je suis allée vous voir et vous ai dit mon désir de faire un stage à l'INRA. Pourquoi l'INRA ? Ça... Mais bon ! de fil en aiguille, me voilà quelques années plus tard toujours sous votre couvert, à coucher des mots pour essayer de vous dire tout simplement merci ! Merci de m'avoir suivie toutes ces années, de m'avoir fait confiance, de m'avoir tant appris, d'avoir affronté mes nombreux moments de doute et de m'avoir toujours si bien conseillée malgré un emploi du temps chargé !

À Pauline, à qui je dois beaucoup, par où commencer, tant j'aurais à dire ? Merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ces années de thèse, de tes idées *à la pelle* à ton soutien et ton écoute quotidiens. À tous les bons moments de cette thèse comme aux mauvais, à cette motivation que tu as su me transmettre, à tous mes mails intitulés « problème, soucis, question » et à leur dénouement. Merci à toi, pour tout ce que tu m'as appris. Les mots me manquent pour t'exprimer toute ma gratitude ; j'espère sincèrement pouvoir continuer à travailler avec toi. Un dernier merci à toi et à Ludo, pour avoir su donner à Vincent des envies de monter à Nantes !

À Henri, qui a cédé sa place à Pauline en cours de route, et cependant a continué à m'apporter toute l'aide nécessaire à l'élaboration de ce travail, malgré des fonctions de plus en plus prenantes. Merci à vous pour vos conseils avisés, votre disponibilité et vos précieuses remarques tout au long de cette thèse et jusqu'aux dernières minutes.

À tous les membres de mon comité de thèse, Emmanuelle Gilot-Fromont (Professeur VetAgro Sup, Lyon), Myriam Garrido (Chargée de recherche, INRA EpiA, Clermont-Ferrand), Elizabeta Vergu (Chargée de recherche, INRA MIA, Jouy-en-Josas), Thomas Balenghien

Remerciements

(Chercheur, CIRAD, Montpellier), Didier Calavas (Directeur AFFSA, Lyon) et Bedr'Eddine Aïnseba (Professeur, Université de Bordeaux) d'avoir suivi de près ou de loin tout mon travail. Merci à vous pour vos conseils avisés, votre disponibilité, vos voyages à Nantes et à Paris et votre aiguillage tout au long de ce travail.

Un merci tout particulier à Thomas dont les idées débordent. À six mois de mon début de thèse, tu as su susciter mon intérêt pour une belle problématique qui m'a occupée bien des mois, mais dont l'aboutissement fait que j'espère sincèrement pouvoir retravailler avec toi ! Merci pour ta soif de perfection, ta patience et ta rigueur !

Merci à Yves Dumont qui, sans même me connaître, a accepté de me consacrer un peu de son temps. Bien que mes remerciements soient explicites, promis, j'ai compris, l'implicite a du bon !

Merci à toutes les personnes des différents couloirs de BioEpAR que j'ai croisées durant ces années, et qui ont contribué de près ou de loin à ce travail par leur aide, leur discussion, leur compagnie et tant de choses encore...

À la SNSM de Bordeaux, association très chère à mes yeux pour bien des raisons, merci à son bureau et son comité pédagogique de donner tant d'occupations à Vincent pour qu'il ne s'ennuie jamais, même durant ses semaines nantaises ! Merci à vous tous de m'avoir permis de sortir de ma bulle et de me défouler, que ce soit à l'eau quand le temps me le permettait encore, ou bien sur le sable ! Un merci tout particulier au rédacteur de notre « Concombre des Mers » ; eh oui, Alain, j'espère que tu auras conclu qu'une des frustrations de ma thèse était que « les coupS de mou n'étaieNt paS la théMatique ». Cependant, saches qu'en plus de tes lectures d'une extrême rapidité, tu as soulagé Vincent de cette lourde tâche, et il n'a plus eu « qu'à épier tes corrections »...

À Priscilla, collègue de bureau au début, et bien plus à présent, merci à toi pour ton soutien sans faille. Merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ces années, ton dévouement, ta gentillesse et toutes ces qualités, dont tu bénéficies et qui font de toi une personne formidable. Je vous souhaite à toi, et à Jo tout plein de bonnes choses pour la suite, et surtout merci à vous, et que l'avenir nous sourie !

Aux Bordelais, merci à tous les copains et copinettes des deux côtés, pour leur soutien et leur solide amitié que la distance n'a pas altérés. Merci aux douces soirées rhumées et à tous les bons moments d'évasion que vous m'avez offerts, dont un en particulier que « Princesse Cracra » n'oubliera jamais. Merci à une de mes copinettes, pour son écoute, son soutien et ses conseils lors de longs appels téléphoniques. Grâce à toi et ta boîte à rejets, bien des moments de coups durs sont vite passés ! Donc, merci à vous les Bordelais, et sachez que oui passez la Garonne ! il peut faire beau !

À toute ma petite famille et ma belle famille pour tous leurs encouragements et tous les moments de bonheurs que vous m'avez offerts ! À mon Loulou et ma Mamie qui n'auront pas vu l'aboutissement de ce travail, mais que je ne n'oublierais jamais ; j'espère, mon Loulou, même si tu n'es plus là, que tu es fière de ton lapin ! Et désolée petite Mimi, je ne ferai pas de *rhumeuse* mon métier ! À mes parents, pour m'avoir toujours poussée plus haut et plus loin que mes envies. Merci d'avoir toujours cru en moi ; le pire est que je suis sûre que vous saviez d'avance que j'allais faire une thèse... Merci mon papa, pour tes relectures de dernière minute et ton souci de la perfection ! En tout cas, j'espère que je ne vous ai pas déçus, et

Remerciements

comme toujours, cette thèse, elle est un peu pour vous ! Merci aux 2B pour leur soutien et les moments de joies qu'ils m'ont apportés en ces derniers mois de rédactions difficiles. Tout plein de bonheur à vous et au plus beau des neveux que je n'ai jamais eu ! Nice, je t'attends pour trinquer !

À Vincent qui m'a accompagnée toutes ces années et a su prendre sur lui dans les moments difficiles. Merci sincèrement pour ta patience, ta tolérance et ton soutien. Merci de m'avoir fait vivre le plus beau jour de ma vie, mais dommage, à quelques jours près, je resterai jeune fille sur tous mes papiers ! Pardonne-moi mon éloignement physique et psychique, et vois dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour...

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	9
Partie I : Introduction générale	13
I.1 Les arboviroses : des maladies à transmission vectorielle	15
I.2 Une arbovirose animale : la fièvre catarrhale ovine	17
I.3 Le choix d'une approche par modélisation mathématique	21
I.4 Objectif et étapes de la thèse	23
Partie II : La persistance des arbovirus en environnement saisonnier	27
II.1 Introduction	29
II.2 Définition du modèle épidémiologique	30
II.3 Définition des différentes hypothèses sous-jacentes aux mécanismes de persistance des arbovirus	33
II.4 Les stratégies adaptatives aux changements environnementaux : comment les arbovirus persistent-ils pendant les saisons défavorables ?	40
II.4.1 Résumé de l'article en français	40
II.4.2 Abstract	42
II.4.3 Introduction	42
II.4.4 Material and methods.....	43
II.4.5 Results	49
II.4.6 Discussion.....	53
Partie III : Le contrôle de la propagation des arbovirus en environnement saisonnier	57
III.1 Introduction	59
III.2 Définition du modèle épidémiologique	60
III.3 Le nombre de reproduction de base en environnement constant	62
III.3.1 Préambule	62
III.3.2 Calcul par la méthode de la matrice de prochaine génération	62
III.3.3 Approche intuitive de la matrice de prochaine génération	65
III.4 Le nombre de reproduction de base en environnement saisonnier	66
III.4.1 Préambule	66
III.4.2 Approximation numérique de R_0 , R_S	67
III.4.3 Confrontation de $[R_0]$, R_0 et R_S	72
III.5 Critère complémentaire en environnement saisonnier	74
III.6 La propagation saisonnière du sérotype 8 du virus de la FCO et son contrôle	75
III.6.1 Résumé de l'article en français.....	76
III.6.2 Abstract	77
III.6.3 Introduction.....	78
III.6.4 Model and methods	79
III.6.5 Results	86
III.6.6 Discussion	91

Partie IV : La propagation spatio-temporelle des arbovirus en environnement saisonnier : application au sérotype 8 de la FCO	95
IV.1 Introduction.....	97
IV.2 Matériel et méthodes.....	98
IV.2.1 Simplification de la fonction de saisonnalité d'abondance en vecteurs	98
IV.2.2 Description du modèle épidémiologique	103
IV.2.3 Hypothèses d'hétérogénéités spatiales en hôtes et en vecteurs.....	106
IV.2.4 Sorties du modèle spatio-temporel.....	109
IV.3 Résultats.....	110
IV.3.1 Homogène en vecteurs et en hôtes (H1).....	110
IV.3.2 Hétérogène en hôtes et homogène en vecteurs (H2 à H4).....	111
IV.3.3 Hétérogène en vecteurs et homogène en hôtes (H5, H6).....	113
IV.3.4 Hétérogène en hôtes et en vecteurs (H7 à H10)	116
IV.4 Discussion	123
Partie V : Discussion générale	127
V.1 Résultats principaux	129
V.2 Propagation des arbovirus et cycle de vie complexe des vecteurs	130
V.3 Propagation des arbovirus dans l'espace à une échelle régionale.....	132
V.4 Propagation locale des arbovirus	133
V.5 Propagation des arbovirus : diversité des espèces d'hôtes et de vecteurs	134
V.6 Validation et utilisation des modèles épidémiologiques	135
Conclusion générale.....	137
Références bibliographiques	139
RESUMÉ et MOTS CLÉS.....	154

Partie I : Introduction générale



I.1 Les arboviroses : des maladies à transmission vectorielle

Les maladies à transmission vectorielle représentaient un quart des émergences de maladies infectieuses dans les années 2000 (Jones *et al.*, 2008). Aujourd'hui, une forte recrudescence est observée et les changements globaux sont souvent incriminés (Kovats *et al.*, 2001 ; Gould et Higgs, 2009 ; Suk et Semenza, 2011). Ces maladies font l'objet d'une forte demande sociétale (Senior, 2008 ; Ma *et al.*, 2010 ; Roche et Guégan, 2011), le but étant de comprendre les facteurs favorisant leur émergence dans des régions du monde jusqu'à présent indemnes, mais aussi leur propagation et leur persistance.

Une maladie à transmission vectorielle est par définition une maladie dont l'agent pathogène (virus, bactérie ou parasite) est véhiculé par l'intermédiaire d'un vecteur. Ce vecteur est un arthropode hématophage (puces, tiques, moustiques, mouches, mouchérons...) qui assure la transmission biologique et active de l'agent infectieux d'un vertébré à un autre vertébré (homme ou animal). Trois acteurs sont obligatoirement nécessaires à la propagation de telles maladies : le vecteur, l'hôte, et l'agent pathogène porté par un des deux. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux arboviroses, maladies à transmission vectorielle dont l'agent pathogène est un virus.

Il existe un grand nombre de maladies à transmission vectorielle (Fig. I.1) aussi bien humaines qu'animales. Ces maladies sont pour la plupart des zoonoses, *i.e.* des maladies infectieuses des animaux vertébrés transmissibles à l'homme. Leur impact est très important en termes de santé humaine et animale, mais aussi de production agricole (Chomel *et al.*, 2007). À l'heure actuelle, les changements climatiques ainsi que les changements socio-économiques pilotent étroitement l'apparition, la diffusion et la persistance de ces maladies (Gould et Higgs, 2009). En effet, la hausse des températures a entraîné l'apparition et l'adaptation de vecteurs, seulement connus jusqu'alors dans les régions subtropicales, dans des pays au climat tempéré (Takken et Knols, 2007). Un exemple récent d'identification, en Europe, d'*Aedes albopictus*, vecteur de nombreux virus, dont le virus du chikungunya et de la dengue, nous prouve cette évolution et cette adaptation dues en grande partie au réchauffement climatique. Son introduction en Europe est due à l'importation de pneus et de bambous (Enserink, 2007 ; Enserink, 2010). En novembre 2011, un nouveau virus est apparu en Allemagne, le virus de Schmallenberg, touchant les ruminants. Très proche du virus Akabane, les symptômes cliniques sont légers mais déjà un taux d'avortement et de mortalité anormalement élevé a été observé (Gibbens, 2012 ; Lewis, 2012 ; Roberts et Lopez, 2012). La progression du virus est rapide. Mi-décembre, des malformations ont été observées sur des fœtus aux Pays-Bas ; la Belgique et le Royaume Uni sont aussi concernés. Le 26 Janvier 2012, six départements du Nord de la France étaient déclarés atteints. Étant en période d'inactivité vectorielle, les cas détectés ne concernent pas les adultes mais laissent supposer une transmission verticale de la mère au fœtus très probable (Gibbens, 2012 ; Lewis, 2012 ; Roberts et Lopez, 2012). Les causes d'introduction accidentelle d'un vecteur ou d'un hôte infecté et de propagation de virus sont nombreuses et déterminées par des facteurs socio-économiques, environnementaux et écologiques (Jones *et al.*, 2008). En quarante ans la population mondiale a doublé, le contexte économique a changé. Les premiers accords de Schengen en 1985, suivis de la convention signée en 1990, autorisent une libre circulation interne entre les pays signataires en Europe (ouverture des frontières) entraînant une

augmentation des échanges commerciaux (exportation/importation de denrées alimentaires, de plantes, de bétail) et des mouvements de populations. À ces facteurs s'ajoutent aussi les pratiques agricoles et l'augmentation de la résistance aux différents moyens de lutte utilisés, conditionnant la répartition spatiale de ces maladies (Brogdon et McAllister, 1998).

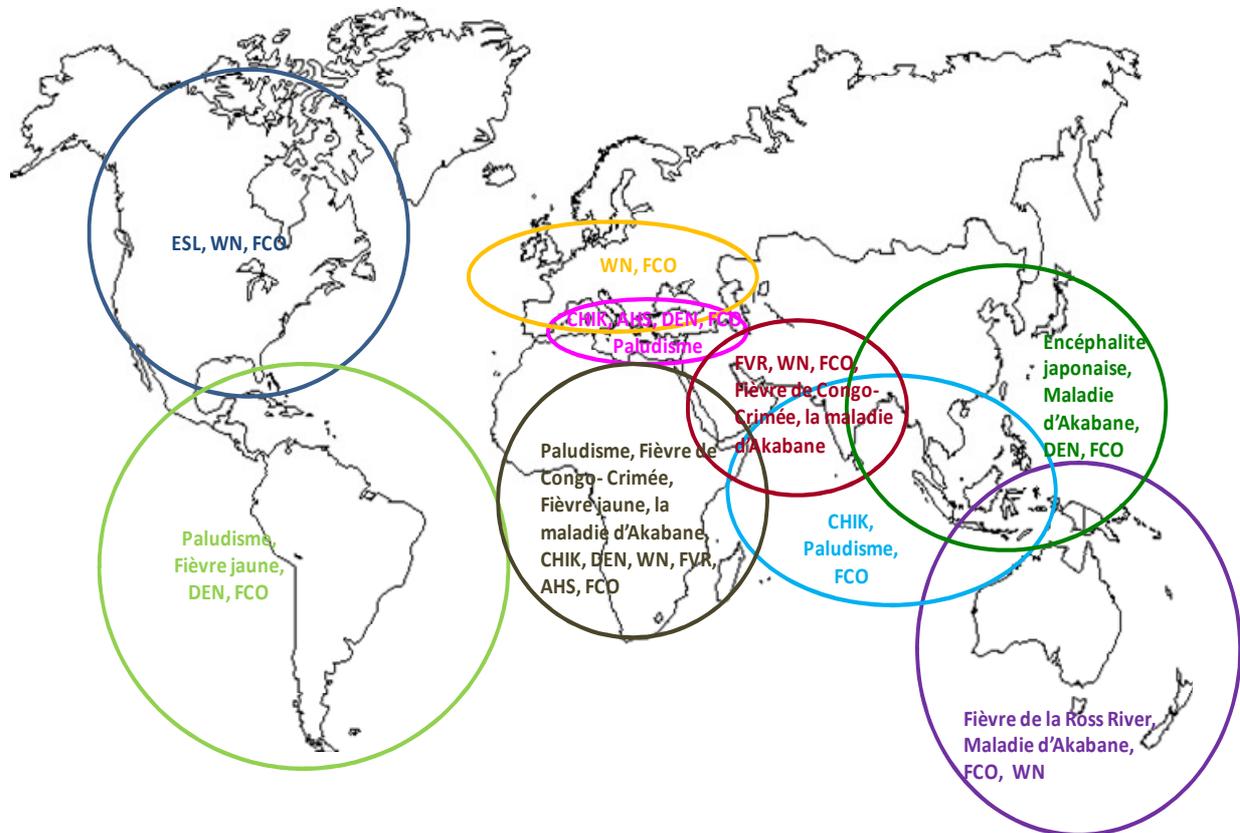


Figure I.1 : Répartition géographique des principales maladies à transmission vectorielle.

AHS : Peste équine africaine ; CHIK : Chikungunya ; DEN : Dengue ; ESL : Encéphalite de Saint-Louis ; FCO : fièvre catarrhale ovine ; FVR : fièvre de la vallée du Rift ; WN : fièvre du Nil occidental.

Dans le but de contrôler la propagation et la persistance des maladies à transmission vectorielle, des stratégies de lutte sont envisagées, aussi bien contre le vecteur que contre l'agent pathogène lui-même, avec un souci de respect de l'environnement (Becker *et al.*, 2007). Différentes stratégies (vaccination, désinsectisation, manipulations génétiques) peuvent être appliquées selon l'hôte concerné, le vecteur impliqué et la taille de l'épidémie (Keeling et Rohani, 2008). Par exemple, pour les maladies animales, la réglementation des mouvements d'animaux, l'abattage des animaux malades, la réalisation d'une surveillance clinique (prélèvements...) peuvent être de bonnes stratégies de maîtrise (Ward *et al.*, 1995 ; Takken et Knols, 2007). L'objectif principal de ces différentes stratégies est commun : diminuer le taux de transmission de l'infection afin de baisser son incidence, sa durée, et de restreindre sa propagation voire de l'éradiquer. Une méthode de lutte, respectueuse de l'environnement, est la vaccination. Différents modes de vaccination peuvent être envisagés selon la vitesse de propagation, de l'agent pathogène, l'incidence et l'impact symptomatique de la maladie, mais aussi suivant la conduite d'élevage pour les animaux domestiques. Selon le plan de vaccination développé, cette stratégie peut s'avérer extrêmement coûteuse pour les Etats, aussi bien financièrement qu'humainement. Une autre option de contrôle de la

propagation d'agents pathogènes de maladies à transmission vectorielle est le contrôle des populations de vecteurs (Becker *et al.*, 2007, Takken et Knols, 2007 ; Rodrigues *et al.*, 2011). Cette stratégie peut être mise en place aux différents stades du cycle de vie des vecteurs (larvaires, nymphes, adultes (Dumont et Chiroleu, 2010)), mais peut aussi cibler des zones de répartitions précises connues comme étant un habitat favorable à ces vecteurs. Pour limiter l'impact environnemental dans le cadre d'un contrôle chimique, l'usage d'agents de contrôle biologique est préconisé plutôt que les larvicides ou autres insecticides conventionnels (Becker *et al.*, 2007). Cependant, leur utilisation intensive peut entraîner une résistance des vecteurs. Des actions plus respectueuses de l'environnement et plus durables sont parfois possibles. Ainsi, l'aménagement du territoire peut aider à faire disparaître les sites de ponte. Des manipulations génétiques sur les vecteurs mâles (Dumont et Tchuente, 2011) permettent de les rendre stériles et d'augmenter le ratio mâles stériles / femelles sauvages diminuant ainsi le nombre d'individus dans la population.

I.2 Une arbovirose animale : la fièvre catarrhale ovine

La fièvre catarrhale ovine (FCO) est une maladie virale à transmission vectorielle non contagieuse touchant les ruminants domestiques (ovins, bovins, caprins) et sauvages. Elle est connue depuis de nombreuses années dans toute la zone intertropicale ainsi qu'en Australie, aux Etats-Unis, en Afrique, au Moyen-Orient, en Asie et en Europe. Son aire de répartition s'étend entre 35° de latitude Sud et 40° de latitude Nord (EFSA, 2007). La maladie dans ces pays est endémique. Au XX^{ème} siècle la maladie gagne peu à peu l'Europe pour atteindre le bassin méditerranéen en 2000 (Fig. I.2). Le vecteur alors responsable est un moucheron du genre *Culicoides*, présent sur le continent africain, qui étend peu à peu son aire de répartition géographique. Cependant en 2006, alors qu'on s'attendait à une extension de la FCO autour du bassin méditerranéen, le sérotype 8 du virus de la FCO (BTV8) a été introduit et a envahi rapidement le Nord de l'Europe, bien qu'aucun vecteur exotique ne soit présent. Des vecteurs non impliqués jusqu'alors dans la transmission de la maladie peuvent acquérir et multiplier le virus et donc le transmettre aux ruminants. La façon dont le virus a été introduit reste toujours inexplicée mais plusieurs hypothèses ont été faites, telles que l'introduction d'animaux infectés, de vecteurs infectés par les vents, les moyens de transports, et l'introduction de matériaux infectés (EFSA, 2007 ; Mintiens *et al.*, 2008 ; Purse *et al.*, 2008).

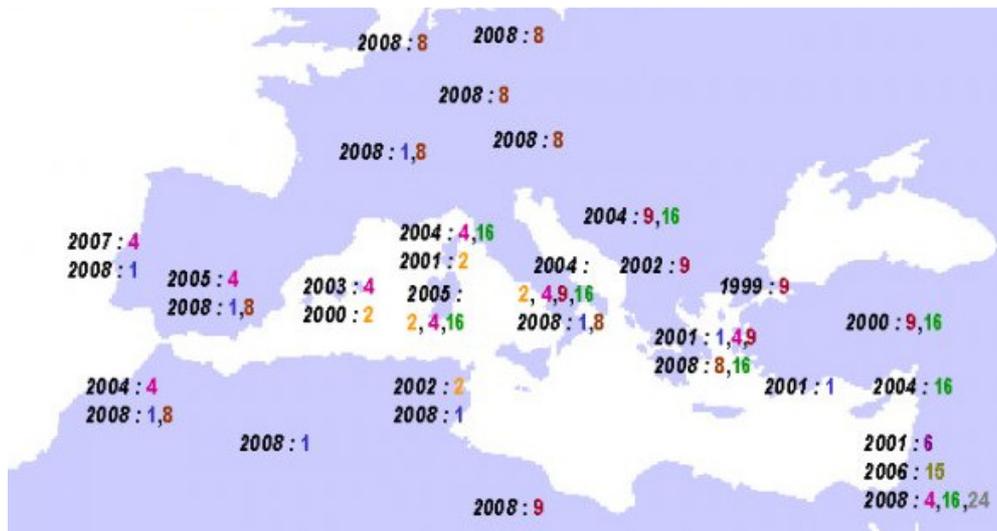


Figure I.2 : Progression des différents sérotypes du virus de la FCO dans le bassin méditerranéen entre 1998 et 2008. (<http://www.fcoinfo.fr>)

Comme pour tout arbovirus, trois acteurs sont nécessaires à sa propagation :

- Le virus (BTV) appartient à la famille des *Reoviridae* et au genre *Orbivirus*. Il existe dans le monde 26 sérotypes différents connus du virus (Chagnat *et al.*, 2009 ; Maan *et al.*, 2011). Leur pathogénicité est variable et leur répartition géographique est propre à chacun d'eux (Fig. I.3). Ce virus est à ARN segmenté, non enveloppé, entouré d'une nucléocapside (Fig. I.4). Il est de petite taille, environ 70nm. Il se réplique chez ses deux hôtes (vecteur et ruminant). La transmission du virus est essentiellement vectorielle. Le virus n'est pas excrété, et est donc absent du milieu extérieur. Aucune transmission indirecte n'est possible. Cependant une transmission verticale est possible soit par du sperme infecté soit par voie transplacentaire chez l'hôte pour le sérotype 8 du virus (De Clercq *et al.*, 2008a, b; Menzies *et al.*, 2008; Desmecht *et al.*, 2008).

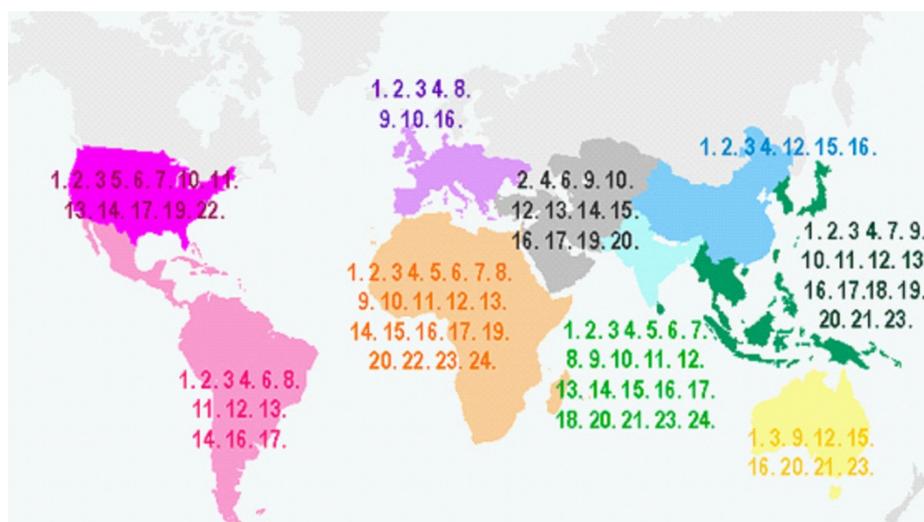


Figure I.3 : Répartition géographique des principaux sérotypes du virus de la FCO dans le monde. (<http://www.iah.ac.uk>, 2007)

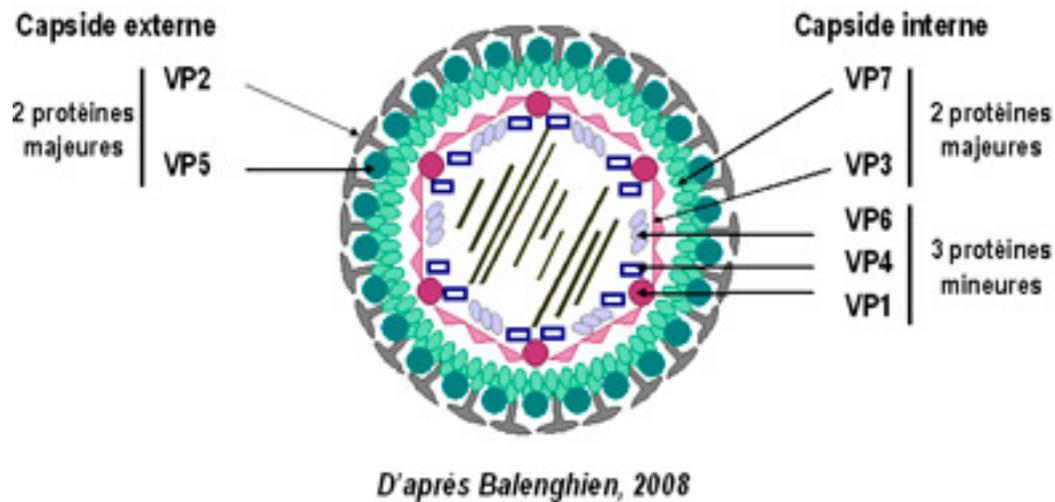


Figure I.4 : Schéma du virus de la FCO.

- Le vecteur actif biologique du BTV est un moucheron du genre *Culicoides* appartenant à la classe des *Insectes*, à l'ordre des *Diptères* et à la famille des *Ceratopogonidae* (Fig.I.5). Seules les femelles transmettent le virus en piquant les hôtes afin de récolter le sang nécessaire à la maturation de leurs œufs. La durée de vie des mouchérons est très courte, de 10 à 21 jours en moyenne (Mellor *et al.*, 2000 ; EFSA, 2007). Plusieurs espèces sont impliquées dans la transmission du BTV. En France, ces vecteurs sont nombreux et ont une large répartition géographique. L'apparition des cas cliniques est limitée à la période d'activité des vecteurs qui est étroitement liée à la température et à l'humidité (Ward et Carpenter, 1996a, b ; Saegerman *et al.*, 2008). Cependant une activité à l'intérieur des étables a été observée (Baldet *et al.*, 2008), ce qui pourrait expliquer la persistance du virus en période d'inactivité vectorielle.



Figure I.5 : Un des mouchérons vecteurs de la FCO.
(<http://www.salzburg.gv.at>)

- Les hôtes principaux du BTV sont les ruminants. Les ovins étaient, jusqu'à l'arrivée du sérotype 8, les principaux concernés ; cependant les bovins infectés par le BTV8 montrent d'importants signes cliniques (Fig. I.6) : forte fièvre, écoulement nasal, salivation, boiterie (EFSA, 2007 ; Elbers *et al.*, 2008a,b ; Takken et Knols, 2007).



Figure I.6 : Bovins infectés par le virus de la FCO.
(<http://www.flickr.com/> ; <http://www.paysan-breton.fr>)

Une fois introduit en Europe, le sérotype 8 a persisté pendant trois ans avec un pic épidémique tous les ans, et ce malgré un climat en Europe contrasté et donc une longue période hivernale défavorable au vecteur et donc à la transmission du virus. Plusieurs hypothèses ont été soulevées quant à la survie du virus durant la période hivernale. La survie de vecteurs l'hiver mais aussi la transmission transplacentaire avec la naissance de veaux virémiques pourraient être des explications plausibles quant à la réapparition du virus après la période défavorable pour le vecteur. La FCO est une maladie avec de fortes conséquences économiques directes (avortements, mortalité, amaigrissement, perte de production laitière, frais vétérinaire) et indirectes (perturbations des échanges commerciaux) (Velthuis *et al.*, 2009a,b ; Velthuis *et al.* 2011). Durant les années qui ont suivi l'introduction du sérotype 8 du BTV (BTV8) en Europe, une importante stratégie de lutte s'est rapidement développée. A l'arrivée du BTV8 en Europe, aucun vaccin inactivé n'existait pour ce sérotype. Plusieurs moyens de surveillance et de contrôle ont été mis en place (Takken et Knols, 2007 ; Savini *et al.*, 2008). L'état français a très vite instauré des mesures de police sanitaire au sein des foyers épidémiques (Bréard *et al.*, 2007) : isolement des animaux malades, mise sous surveillance de l'exploitation, restriction des mouvements des espèces sensibles, réalisation d'une surveillance sérologique. De plus, une lutte chimique a aussi été instaurée avec une désinsectisation des animaux. Cependant, malgré les mesures sanitaires rapidement prises les deux premières années, la reprise de l'activité vectorielle et la dissémination du virus n'ont pu être empêchées. En avril 2008, les campagnes de vaccination ont commencé, avec une vaccination facultative contre le sérotype 8, qui devint obligatoire dès la fin de l'année et le resta pour les années 2009 et 2010. Deux sérotypes co-circulaient en France, les sérotypes 1 et 8. Il n'existait pas de protection croisée pour les différents sérotypes, il était donc nécessaire de pratiquer une double vaccination dans les départements où ces deux sérotypes co-circulaient. La vaccination s'est avérée le moyen de contrôle le plus efficace et a permis d'entrevoir la possibilité d'une éradication du virus si les efforts sont maintenus. Cependant, si elle était arrêtée, l'Europe s'exposerait à une recrudescence du virus dès les prochaines années. Le travail et les coûts associés à cette vaccination de masse ont été et sont encore, très

importants (Velthuis *et al.*, 2009b, 2011). Il serait intéressant d'envisager des alternatives à cette stratégie lors de potentielles futures campagnes de vaccination.

La FCO est donc une bonne illustration de maladie à transmission vectorielle animale ayant un impact économique pour les éleveurs qui s'est propagé, à persister et à nécessiter la mise en place de mesures de contrôle dans un environnement saisonnier.

I.3 Le choix d'une approche par modélisation mathématique

Modéliser consiste à représenter un phénomène, simple ou complexe, en une série d'équations constituant ainsi le modèle. L'utilisation de modèles permet de représenter de manière simplifiée un système biologique réel, d'en étudier l'évolution, d'en simuler des variantes, de prédire et de tester différents scénarios en modifiant certains paramètres (Valleron, 2000). Bien que la modélisation soit une approche intégrative, *i.e.* s'appuyant sur l'ensemble des connaissances disponibles du système biologique réel, un modèle ne peut être parfait et décrire exactement le système dans toute sa complexité. Un modèle aura ses propres avantages et inconvénients en termes de performance, de coût de calcul (rapidité d'exécution), mais aussi de précision suivant la question à laquelle on souhaite répondre. La modélisation est un outil puissant dans de nombreux domaines tels que la finance, la médecine, l'industrie et l'épidémiologie.

La démarche pour construire un modèle se fait par étapes (Fig. I.7). Tout d'abord, il est nécessaire de synthétiser et d'intégrer les connaissances disponibles sur le système à modéliser afin de répondre à une question de recherche soulevée puis de choisir le type de modèle adapté au système. De ce travail découle la phase de conceptualisation avec la mise en place du modèle sous forme de schémas, son écriture mathématique, et le choix des différents paramètres et fonctions utilisés pour représenter le système. Une fois le modèle construit, il peut être exploré par une analyse mathématique, si son degré de complexité le permet, ou *in silico* après son implémentation dans un langage informatique adapté. A cette phase d'exploration s'ajoute une phase d'évaluation approfondissant le travail réalisé. Cette étape permet de calibrer le modèle, mais aussi d'évaluer la robustesse de ses prédictions afin de pouvoir, au moyen de différents scénarii, étudier et répondre à l'objectif fixé. Si on dispose de suffisamment de données, le modèle pourra alors être validé et sa fiabilité sera testée par une analyse de sensibilité des résultats.

Un modèle mathématique peut être déterministe ou probabiliste (stochastique) (Vynnycky et White, 2010). Les modèles déterministes représentent le comportement moyen du système modélisé. Les paramètres d'entrée sont fixes, chaque état du système est entièrement défini par l'état précédent. L'étude temporelle du comportement du système peut être entièrement connue. Leur usage est limité aux grandes populations. Les modèles probabilistes sont plus complexes mais aussi plus réalistes. Ils font intervenir des phénomènes aléatoires entre les variables d'état du modèle, via des lois de distribution de probabilité. Ainsi, ils sont très utiles pour l'aide à la décision car ils permettent de tenir compte de la variabilité inhérente à tout système en partie biologique ; ils fournissent non seulement la moyenne mais aussi la variance de leurs sorties, au contraire des modèles déterministes.

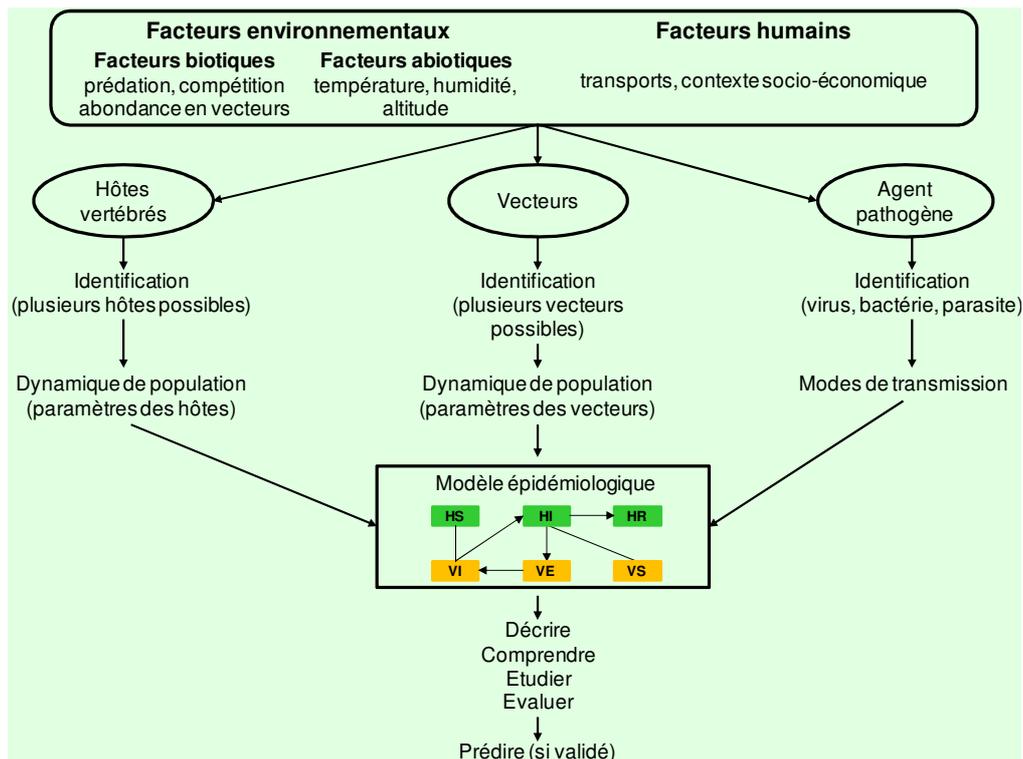


Figure I.7 : Démarche méthodologique de la modélisation d'une maladie à transmission vectorielle.

Afin d'étudier les maladies à transmission vectorielle, de comprendre finement les facteurs favorisant leur propagation, leur persistance, d'évaluer différentes stratégies de contrôle, d'en mesurer l'efficacité et d'envisager des alternatives, la modélisation mathématique est un outil adapté. Le premier modèle mathématique de maladie à transmission vectorielle date de 1911, après la mise en évidence, en 1897 de l'implication du moustique dans la transmission du paludisme (Ross, 1911). Les prédictions de ce premier modèle montraient que le contrôle de la population des moustiques permettait de combattre le paludisme. Bien que très simple, le modèle développé par Ross était précurseur du théorème du seuil proposé par Kermack et McKendrick en 1927 (Kermack et McKendrick, 1927). Ce théorème indique que si la population de sensible est en dessous d'une certaine valeur seuil, alors aucune épidémie ne pourra avoir lieu. Les maladies à transmission vectorielle sont déterminées par l'interaction tripartite entre un hôte, un vecteur et un agent pathogène. Cependant, ces acteurs peuvent être multiples, *i.e.* que pour une même maladie, plusieurs hôtes et vecteurs sont possibles, ainsi que plusieurs sérotypes d'un même virus. Depuis Ross, beaucoup de modèles ont été développés pour de nombreuses maladies à transmission vectorielle aussi bien en épidémiologie animale, qu'humaine et végétale (Conway, 1977 ; Ingvarsson et Lundberg, 1993 ; Lord *et al.*, 1996). Ces modèles visent à étudier la propagation des agents pathogènes responsables des maladies dans le temps (Dumont *et al.*, 2008) et l'espace (Caraco *et al.*, 2001 ; Prosper *et al.*, 2012), ainsi que leur contrôle (Lopez *et al.*, 2002 ; Hosack *et al.*, 2008 ; Dumont et Chiroleu, 2010). Les modèles développés en environnement saisonnier sont rares (Lord *et al.*, 1996 ; Charron *et al.*, 2011 ; Prosper *et al.*, 2012). Or, la variation d'abondance en vecteurs dans le temps est très importante en zones à climat contrasté tel que le climat tempéré, et influence largement la dynamique de propagation des arbovirus. Une variation d'abondance s'observe aussi dans l'espace, avec des zones géographiques plus ou moins favorables aux populations de vecteurs, en particulier selon la disponibilité en hôtes et en sites

de ponte (Vanwambeke *et al.*, 2007 ; Zhou *et al.*, 2007 ; Tran *et al.*, 2008 ; Cailly *et al.*, 2011). Par conséquent, les modèles épidémiologiques de maladies à transmission vectorielle actuellement disponibles ne tenant pas compte de ces variations spatiales et temporelles d'abondance en vecteurs ne peuvent pas être facilement adaptés à des applications en environnement tempéré, dans lesquels des arboviroses circulent et persistent malgré une longue période défavorable aux vecteurs et à la transmission des arbovirus.

I.4 Objectif et étapes de la thèse

L'objectif de ma thèse est de comprendre et de prédire la propagation, la persistance et le contrôle d'agents pathogènes de maladies à transmission vectorielle, avec pour application le sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV8) au sein d'une population bovine. Pour répondre à cet objectif, nous avons procédé en trois étapes (Fig. I.8), chacune reposant sur une approche de modélisation (Fig. I.9).

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés au phénomène de persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable pour leurs vecteurs en climat contrasté. Malgré l'existence de nombreux modèles de maladies à transmission vectorielle, les composantes du système « hôte-virus-vecteur » induisant cette persistance n'ont jamais été identifiées. De nombreux articles énumèrent des hypothèses pouvant expliquer ce phénomène de persistance (Rosen, 1987 ; Takamatsu *et al.*, 2003 ; Wilson *et al.*, 2008 ; Napp *et al.*, 2011) mais très peu quantifient leur réelle implication (Reisen *et al.*, 2006 ; White *et al.*, 2005), ces derniers travaux portant toujours sur une maladie précise. Ainsi, l'objectif de cette partie était d'identifier les hypothèses biologiques pouvant expliquer la persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable pour leurs vecteurs, et de quantifier leurs rôles. Pour y répondre, un modèle stochastique, permettant de représenter le phénomène de persistance, a été développé intégrant une à une chacune des hypothèses biologiques identifiées. Un large panel de situations épidémiologiques a été évalué en termes de régime démographique des hôtes, de dynamique d'infection et de dynamique du vecteur.

Ensuite, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la persistance du BTV8 dans un contexte saisonnier et aux possibilités de contrôle de la propagation du virus dans une grande population de bovins par la vaccination. Dans cette partie, un modèle temporel déterministe a permis de représenter la dynamique de propagation saisonnière du BTV8 au sein d'une grande population homogène de bovins sur plusieurs années. Ce modèle a tenu compte de l'ensemble des connaissances disponibles sur le système biologique, en particulier de la dynamique saisonnière de la population de vecteurs et de la transmission verticale chez les hôtes. Ce modèle nous a permis d'évaluer l'efficacité d'une stratégie de vaccination de masse, d'efficacité et de couverture partielle, en utilisant pour cela un homologue du nombre de reproduction de base (R_0), R_S (pour $R_{Seasonal}$) calculé numériquement. R_0 est un paramètre clé en épidémiologie correspondant au nombre de cas secondaires générés par l'introduction d'un individu infecté dans une population entièrement sensible.

Pour finir, nous avons évalué par modélisation l'impact d'hétérogénéités spatio-temporelles de répartition et d'abondance en hôtes et en vecteurs sur la dynamique de propagation spatio-temporelle d'un arbovirus avec application au BTV8. En utilisant les résultats des deux premières parties, nous avons spatialisé une version simplifiée du modèle développé dans la

partie précédente. Cette spatialisation nous a amenés au développement d'un modèle de réaction-diffusion. Quatre niveaux de complexité, allant d'un espace entièrement homogène à un espace totalement hétérogène en abondance et en répartition des hôtes et des vecteurs, ont été analysés sur un domaine spatial fictif. Ces différents scénarios ont été complétés par l'étude de la propagation spatio-temporelle du BTV8 sur une zone géographique réelle.

Objectif : Étudier par modélisation la propagation, la persistance et le contrôle des arbovirus dans le temps et dans l'espace, avec pour application le sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV8) au sein d'une population bovine

P
A
R
T
I
E

La persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable pour leurs vecteurs en climat contrasté

- # Prise en compte de cinq hypothèses de persistance des arbovirus
- # Prise en compte de la dynamique saisonnière de la population de vecteurs
- # Prise en compte de trois régimes démographiques pour la population des hôtes

II

→ Première étude proposée pour un panel de maladies



P
A
R
T
I
E

La propagation saisonnière du BTV8 et son contrôle au sein d'une grande population bovine homogène

- # Prise en compte de toutes les hypothèses de transmission
- # Prise en compte de la dynamique saisonnière de la population de vecteurs
- # Prise en compte d'une vaccination de masse pilotable par deux paramètres : le taux de vaccination journalier et l'efficacité du vaccin

III

→ Proposition d'une approche numérique d'un homologue de R_0 en environnement saisonnier



P
A
R
T
I
E

La propagation spatio-temporelle du BTV8 sur une zone réelle

- # Prise en compte de la dynamique saisonnière de la population de vecteurs
- # Prise en compte d'une hétérogénéité de la capacité d'accueil en vecteurs
- # Prise en compte d'une hétérogénéité de densité des populations hôtes (ovins, bovins)

IV

→ Première étude de l'impact d'hétérogénéités spatiales et temporelles en hôtes et en vecteurs sur la dynamique de propagation d'un arbovirus

Figure I.8 : Démarche scientifique de la thèse.

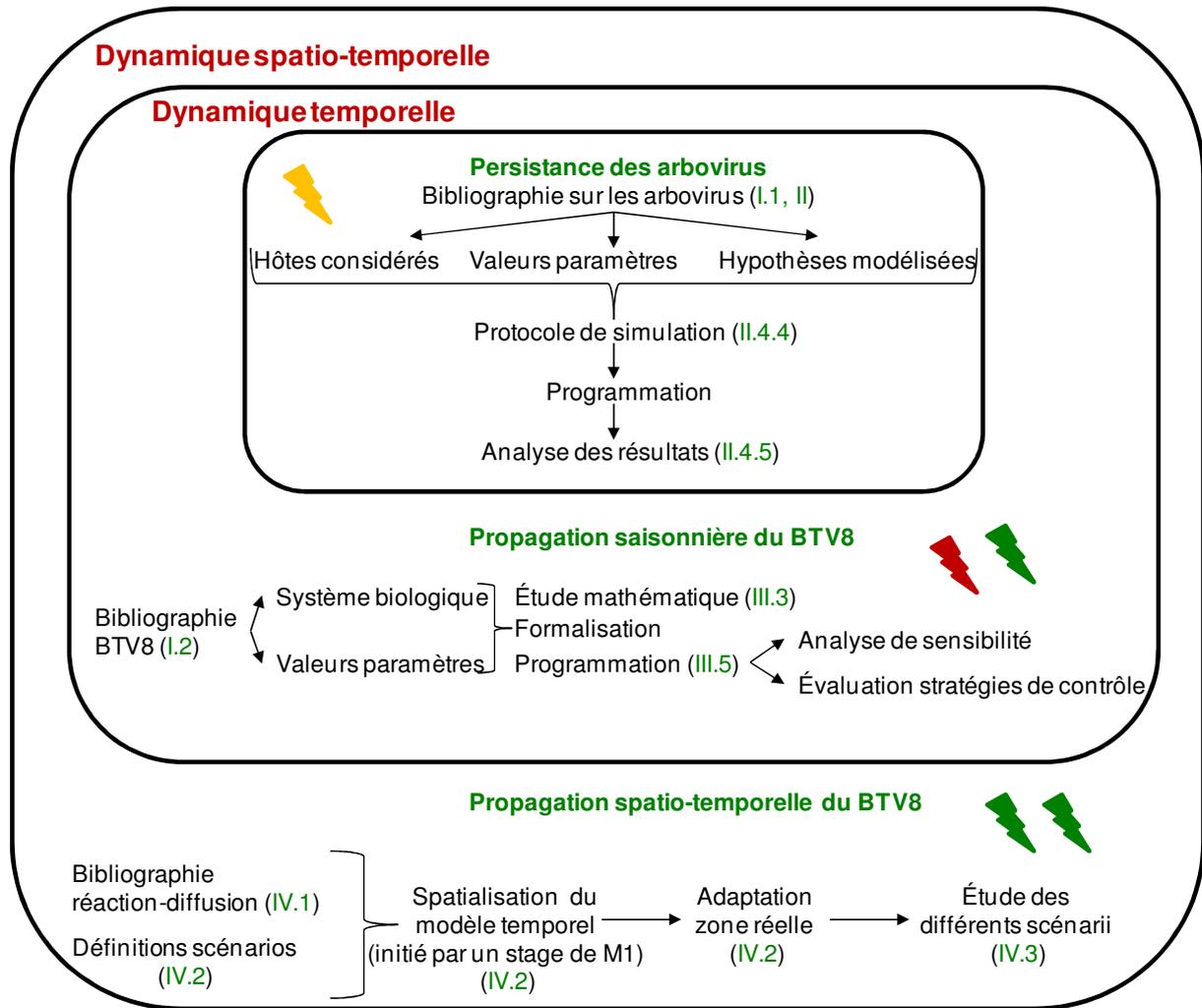


Figure I.9 : Démarche méthodologique de la thèse. Les éclairs représentent les publications, en rouge les publications acceptées, en jaune les publications en cours de soumission, en vert les publications en préparation.

Pour le confort du lecteur et une meilleure compréhension et clarté de ce manuscrit, des explications présentes dans les articles ont été répétées lorsque cela était pertinent (début des parties II et III). Cela entraîne quelques redondances inévitables, accentuées de plus par l'ajout (requis) d'un résumé en français de chaque partie rédigée en anglais.

Partie II : La persistance des arbovirus en environnement saisonnier



II.1 Introduction

Bien que transmises par l'intermédiaire d'insectes hématophages soumis aux variations saisonnières, des maladies désastreuses pour la santé humaine ou animale (paludisme, dengue, peste équine, etc...) persistent plusieurs années dans des zones au climat contrasté (Glass, 2005 ; Coutinho *et al.*, 2006 ; Losson *et al.*, 2007 ; Calistri *et al.*, 2010 ; Kampen et Werner, 2010). La compréhension de ce phénomène de persistance des maladies à transmission vectorielle au-delà de la saison défavorable au vecteur, aussi appelé « overwintering », est un enjeu socioéconomique majeur, afin de limiter leur apparition ou réapparition dans les différentes régions du monde. Dans les régions à climat contrasté, une forte variation des températures rythme les saisons et le cycle de vie des insectes hématophages (Galardo *et al.*, 2009 ; Foxi et Delrio, 2010 ; Silva *et al.*, 2011). On distingue une saison favorable aux vecteurs (*i.e.* humidités et températures appropriées à leur cycle de vie : recherche d'hôtes, de sites de ponte), et une saison défavorable (très froide ou très sèche et aux températures très élevées) pendant laquelle ils entrent en diapause (Clements 1999). Cependant, les maladies à transmission vectorielle ré-émergent et persistent sous de tels climats.

Durant la période défavorable, en l'absence de vecteurs actifs, les agents pathogènes responsables de telles maladies ont su développer des stratégies adaptatives pour persister durablement. Ceci fait l'objet d'études théoriques visant à expliquer l'adaptation des arbovirus à la saisonnalité de leurs vecteurs (Mellor *et al.*, 2000 ; Chippaux, 2003 ; Gould et Higgs, 2009). Cependant, le nombre d'espèces vectrices, hôtes, et la multiplicité d'agents pathogènes vectorisés rend cette étude complexe. Conceptuellement trois mécanismes de persistance sont possibles : *i*) une transmission continue à bas-bruit, *ii*) une persistance au sein de la population des vecteurs et *iii*) une persistance au sein de la population des hôtes. Chacun de ces mécanismes a été mis en évidence, expérimentalement ou par observations de terrain, pour différents systèmes biologiques hôtes/vecteurs/agents pathogènes (Tab. II.1).

Une meilleure compréhension de ces mécanismes est nécessaire en termes de prévention des maladies à transmission vectorielle (Senior, 2008 ; Weaver et Reisen, 2010 ; Suk et Semenza, 2011). La modélisation est une approche pertinente pour investiguer l'ensemble des mécanismes de persistance possibles et réduire les coûts associés aux études biologiques réalisées. Dans cette partie, nous avons développé un modèle stochastique afin d'évaluer les hypothèses permettant d'expliquer la persistance d'un arbovirus au-delà de la période défavorable pour son vecteur. Tout d'abord, nous présenterons le modèle développé et les différentes hypothèses sous-jacentes aux mécanismes de persistance. Ces explications viendront enrichir l'article inclus par la suite et qui est l'objet de ce travail.

Tableau II.1 : Exemples d'arbovirus pour lesquels un ou plusieurs mécanismes de persistance, au-delà de la saison défavorable pour leur vecteur, a été soulevé ou mis en évidence.

Transmission continue à bas-bruit	Virus de la Dengue (Coutinho <i>et al.</i> , 2006) Virus de la FCO (Takamatsu <i>et al.</i> , 2004 ; Losson <i>et al.</i> , 2007 ; Lysyk et Danyk, 2007 ; Wilson <i>et al.</i> , 2008 ; Kampen et Werner, 2010) Virus du West-Nile (Reisen <i>et al.</i> , 2006)
Passage chez les hôtes	Générale (Kuno, 2001 ; Tsai, 2006 ; Weaver et Reisen 2010) Western Equine Encephalomyelitis Virus (Thomas et Eklund 1962) Virus de la Dengue (Pongsumpun et Kongnuy, 2007) Virus de la FCO (White et Mecham, 2004 ; Wilson <i>et al.</i> , 2008 ; Darpel <i>et al.</i> 2009 ; Maclachlan <i>et al.</i> 2009 ; Kampen et Werner, 2010 ; Napp <i>et al.</i> , 2011)
Passage chez les vecteurs	Générale (DeFoliart <i>et al.</i> , 1987 ; Rosen, 1987) Virus de LaCrosse (Watts <i>et al.</i> , 1973) Virus de l'encéphalite de Saint-Louis (Bailey <i>et al.</i> 1978) Virus de l'encéphalite japonaise (Rosen <i>et al.</i> 1978) Virus de la FCO (White et Mecham, 2004 ; White <i>et al.</i> , 2005) Virus de la Ross River (Glass, 2005) Virus du West-Nile (Nasci <i>et al.</i> 2001 ; Cruz-Pacheco <i>et al.</i> , 2005 ; Farajollahi <i>et al.</i> , 2005)

II.2 Définition du modèle épidémiologique

Pour étudier les différents mécanismes de persistance d'un arbovirus au-delà de la période défavorable aux vecteurs pour différents systèmes biologiques virus/vertébré/vecteur, un modèle, commun aux différents mécanismes, a été développé. Ce modèle est ensuite adapté pour chaque mécanisme indépendamment. La base commune est un modèle à compartiments classique de maladie à transmission vectorielle (Fig. II.1).

En présence du virus, la population des hôtes (PH) est divisée en trois états de santé : les sensibles (HS), les infectieux (HI), et les immunisés (HR). Elle est supposée constante : le taux d'entrée (b_H) compense le taux de sortie (m_H). La population des vecteurs (PV) est divisée en trois états de santé : les sensibles (VS), les exposés (VE) et les infectieux (VI). Les vecteurs ont une durée de vie moyenne égale à $1/m_V$. La population des vecteurs a une croissance logistique régulée par une capacité d'accueil saisonnière. Cette capacité d'accueil représente le nombre maximal d'individus pouvant vivre simultanément dans le milieu en tenant compte des ressources et de l'espace. Tant que la population est inférieure en nombre à cette capacité, elle croît (naissance de vecteurs sensibles : *In*, cf. Fig. II.1), dans le cas contraire, elle décroît (surmortalité des vecteurs : *Out*, cf. Fig. II.1). En période favorable aux vecteurs, la fonction décrivant cette capacité d'accueil est une fonction sinusoïdale (Fig. II.2).

En période défavorable, la fonction est constante (Fig. II.2, zoom). La transmission vectorielle a lieu quand un vecteur infectieux (*VI*) pique un hôte sensible (*HS*) qui devient alors infectieux (*HI*), ou quand un vecteur sensible (*VS*) pique un hôte infectieux (*HI*) et devient alors infecté mais non encore infectieux (*VE*). Les fonctions d'incidence sont fréquence-dépendantes pour les hôtes et les vecteurs. Après une durée de virémie de $1/\alpha_I$, les hôtes infectieux (*HI*) sont considérés guéris (*HR*). Chez les vecteurs, une période de latence est observée, d'une durée de $1/q$. Cette période correspond à la période d'incubation extrinsèque.

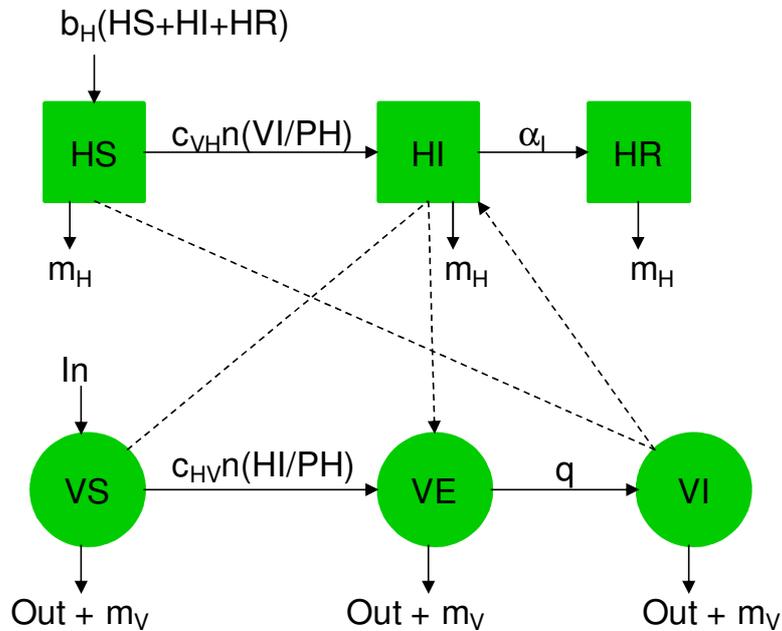


Figure II.1 : Modèle conceptuel de maladie à transmission vectorielle en période favorable.
Flèches pleines : transition entre deux états de santé ; flèches pointillées : transmission vectorielle.

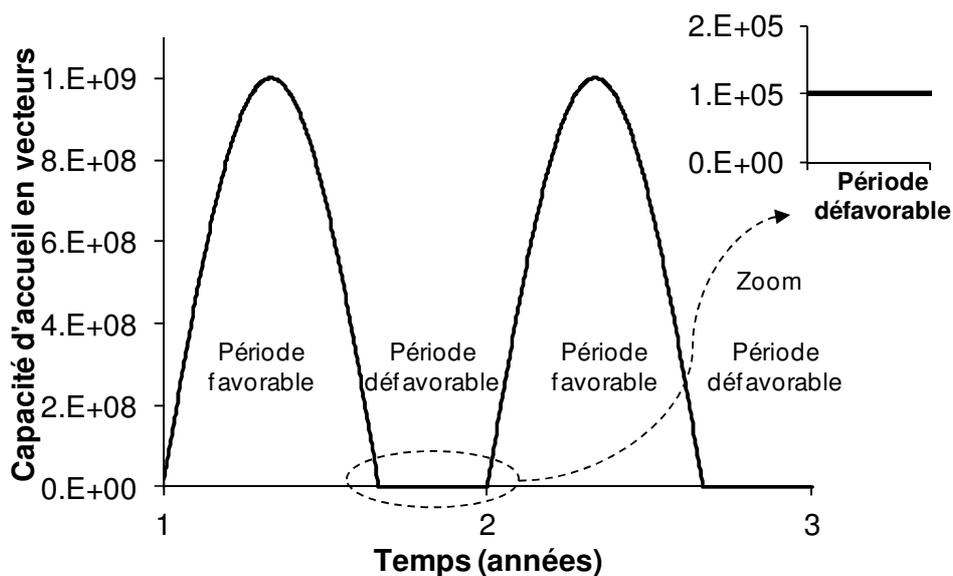


Figure II.2 : Variation saisonnière de la capacité d'accueil en vecteurs en fonction du temps.

Pour simplifier et généraliser notre étude à un ensemble de maladies à transmission vectorielle, plusieurs hypothèses et restrictions sont faites. Tout d'abord, comme nous l'avons précisé précédemment, la saisonnalité du vecteur conditionne la dynamique saisonnière des maladies à transmission vectorielle. Pour prendre en compte cet aspect, notre modèle est adapté aux zones à climat tempéré, et les durées des périodes favorables et défavorables sont fixées à 8 mois (243 jours) et 4 mois (122 jours) respectivement. De plus, ce travail est limité aux vecteurs ailés à transmission biologique de l'ordre des *Diptères*, les plus importants pour l'homme et les animaux étant les moustiques et les *Culicoïdes*. Des vecteurs tels que la tique n'ont pas été pris en compte, leur cycle de vie ne pouvant pas être assimilé à celui des moustiques/mouches, et leur durée de vie étant bien plus longue, pas plus que les taons et les mouches, qui sont des vecteurs à transmission mécanique et non biologique. Pour finir, en raison d'un large panel d'hôtes vertébrés pour les maladies à transmission vectorielles (Fig. III.3), trois régimes démographiques ont été pris en compte, un au turnover élevé comparable à celui des oiseaux, un au turnover moyen comparable à celui des ruminants d'élevage et enfin un faible comparable à celui de la population humaine. Ainsi, nous avons testé des gammes de valeurs des paramètres de transmission et quantifié leur rôle dans la persistance d'arbovirus au sein de différents modèles vecteurs/vertébrés.

A la version conceptuelle du modèle (Fig. II.1) est associée une version mathématique. Le but de ce travail étant d'évaluer la part relative de chacun des mécanismes de persistance, les sorties d'intérêt du modèle sont les probabilités de persistance et les dates d'extinction du virus. La version mathématique du modèle est stochastique. Chaque transition entre les états de santé suit une loi de probabilité binomiale. Les paramètres de cette loi sont l'effectif de la population dans l'état de départ, et la probabilité de transition individuelle.

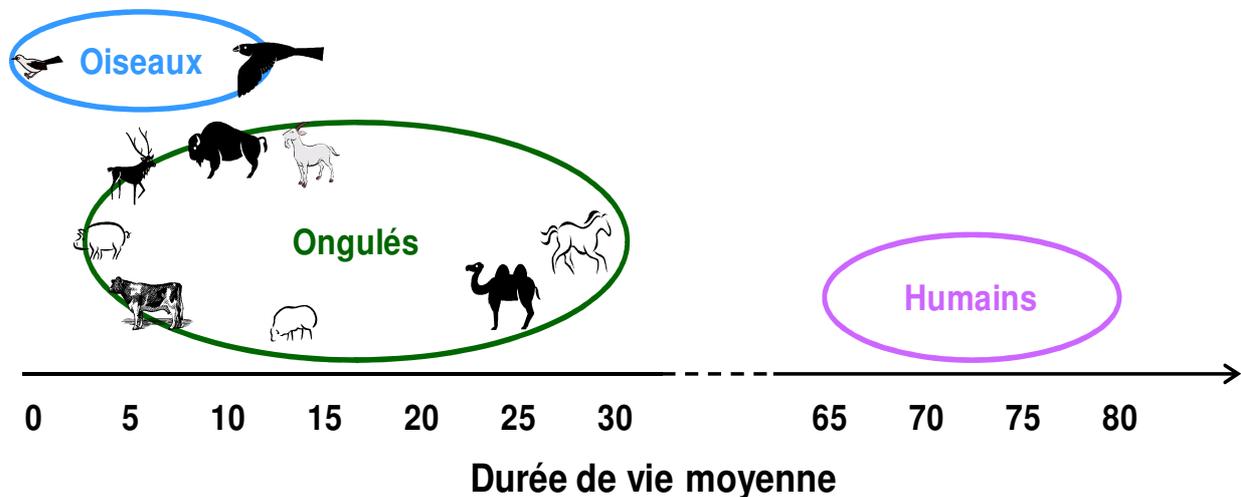


Figure II.3 : Représentation des différents régimes d'hôtes selon leur durée de vie moyenne.

II.3 Définition des différentes hypothèses sous-jacentes aux mécanismes de persistance des arbovirus

Différentes hypothèses de persistance sont associées aux trois mécanismes possibles cités précédemment (Fig. II.4).

Une transmission continue à bas bruit

Une telle transmission s'observe classiquement dans les zones où les conditions environnementales pendant l'intersaison permettent à une partie des vecteurs de ne pas entrer en diapause mais de poursuivre leur cycle de vie et de continuer donc à acquérir/transmettre des agents pathogènes. Dans les zones tempérées, une telle hypothèse peut être évoquée, en particulier dans un contexte de changement climatique, les hivers plus doux devenant de plus en plus courants (Rolandi et Schilman, 2012) et du fait de l'adaptation des vecteurs à ces climats (Gould et Higgs, 2009 ; Tabachnick, 2010). De plus, les infrastructures d'élevage offrent des refuges aux conditions idéales pour les vecteurs durant la mauvaise saison (Baldet *et al.*, 2008). Ainsi, même si leur cycle de vie se voit affecté, une transmission efficace pourrait avoir lieu à bas bruit et en continu. Pour prendre en compte cette hypothèse dans le modèle précédent (Fig. II.1), les vecteurs considérés en dormance pendant la mauvaise saison (Fig. II.2 zoom) sont maintenant inclus dans la dynamique de transmission. La période défavorable est caractérisée par un ralentissement de leur cycle de vie et une absence totale de ponte (Fig. II.5). Dès lors, leur taux de survie ($1-m_{v_{unf}} > 1-m_v$, Fig. II.5) ainsi que la durée d'incubation extrinsèque ($1/q_{unf} > 1/q$, Fig. II.5) augmentent, alors que leur taux de piqûre diminue ($n_{unf} < n$, Fig. II.5). Ainsi, la population des vecteurs durant cette période va décroître en fonction du taux de mortalité ($m_{v_{unf}}$, Fig. II.5 et II.6).

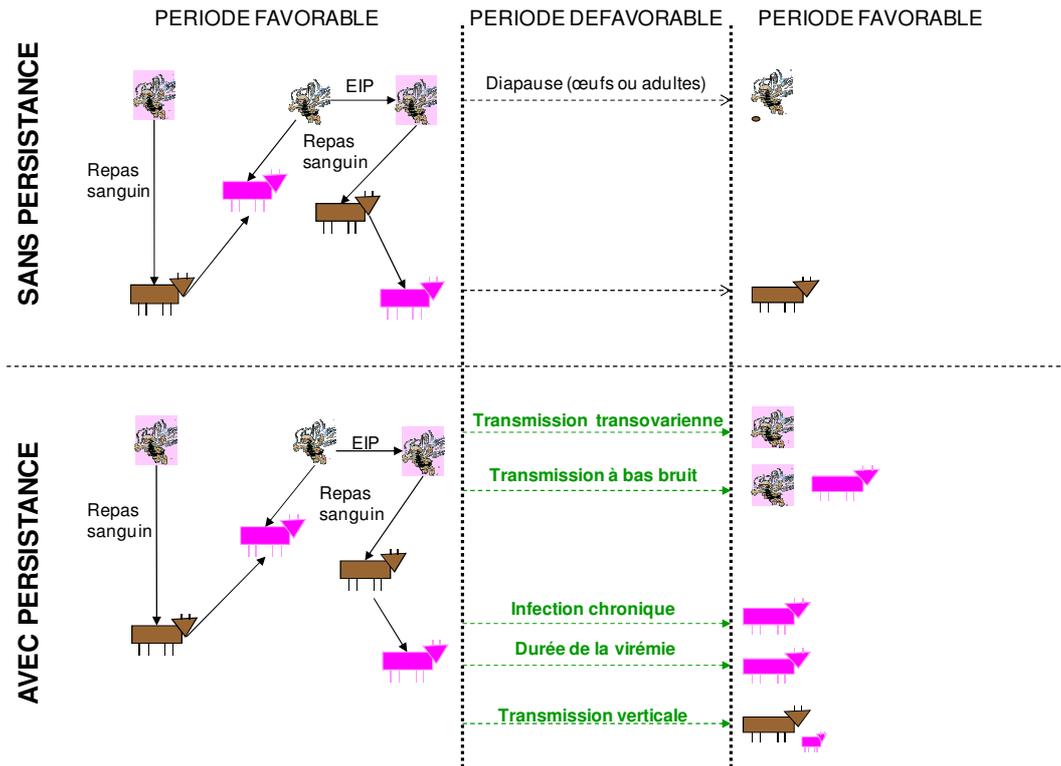


Figure II.4 : Représentation des différents mécanismes de persistance. En rose les individus infectés, en marron les sensibles et en vert les différentes hypothèses biologiques de persistance. (D'après Wilson *et al.*, 2008)

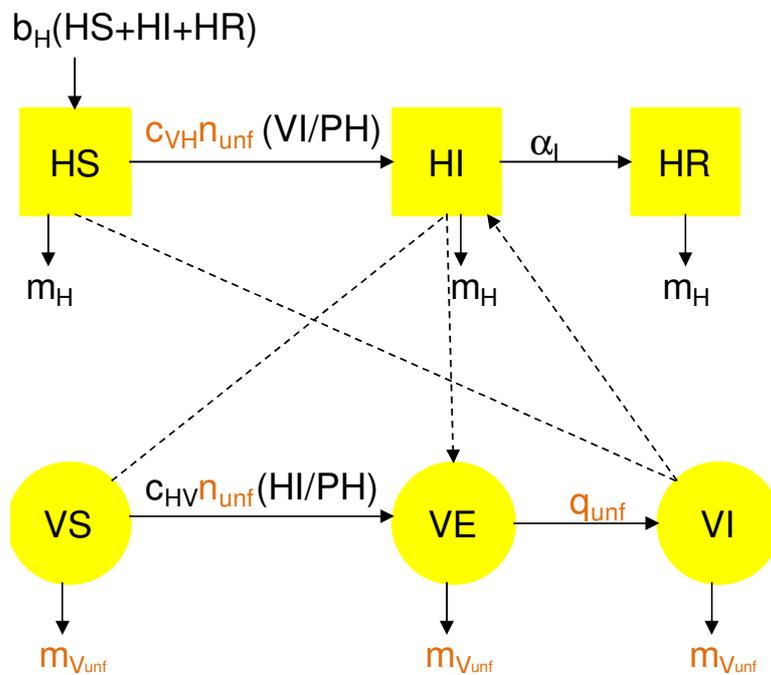


Figure II.5 : Modèle conceptuel de maladie à transmission vectorielle en période défavorable pour l'hypothèse d'une transmission à bas bruit. En orange, les modifications induites par la prise en compte de cette hypothèse par rapport au modèle en période favorable (Fig. II.1).

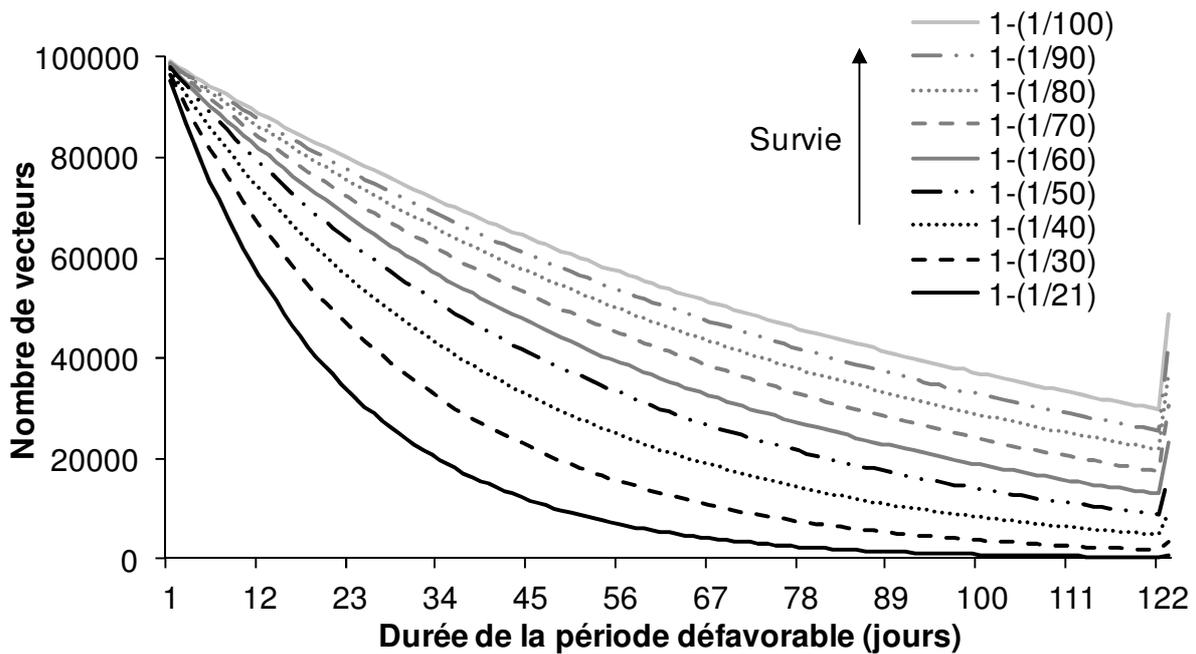


Figure II.6 : Variation du nombre de vecteurs durant la période défavorable en fonction de leur taux de survie ($1-m_v$).

Une persistance au sein de la population des vecteurs

Ce mécanisme n'est possible que s'il y a transmission verticale dite transovarienne, couplée à la diapause. La diapause, phase de dormance, est observée à différents stades du cycle de vie des vecteurs selon les espèces (Clements 1999), dont les œufs et les adultes nouvellement émergés. Ainsi, des vecteurs infectés peuvent survivre en période défavorable à différents états (Bailey *et al.* 1978 ; Rosen *et al.* 1978) et émerger à la période favorable suivante, permettant alors une reprise de la dynamique de transmission. Cette hypothèse est pilotée par la durée de la période favorable pendant laquelle la transmission transovarienne est possible, la probabilité de transmission transovarienne, et le nombre total d'individus entrant en diapause et émergeant la saison favorable suivante (Fig. II.7). Ces paramètres déterminent la part des vecteurs infectieux dont la descendance sera infectieuse, et donc la proportion de vecteurs infectieux parmi les vecteurs qui émergeront lors de la période favorable suivante.

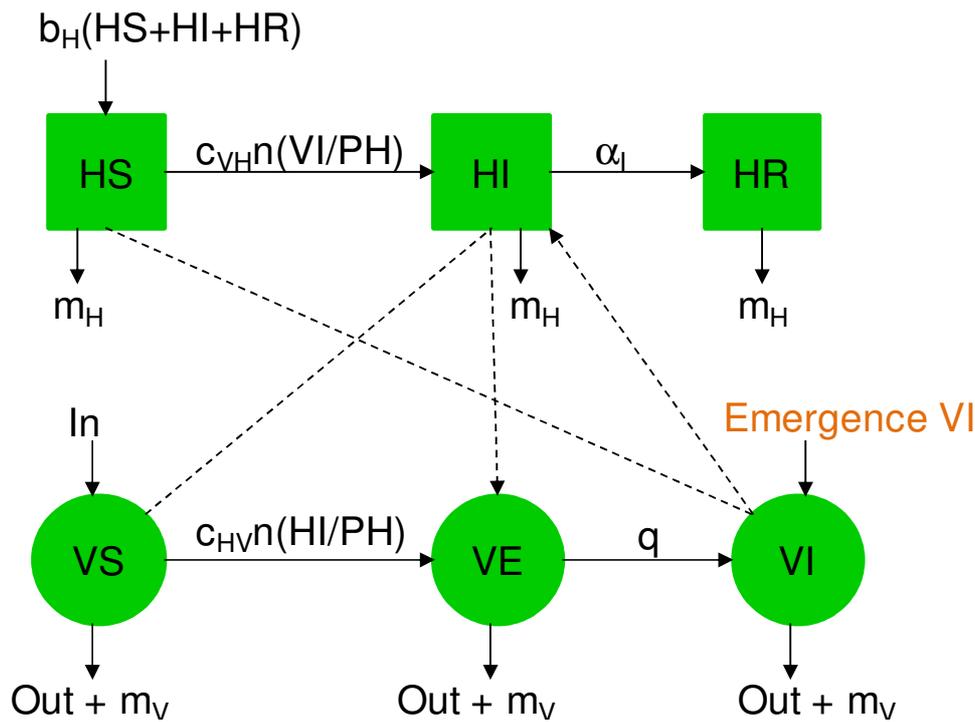


Figure II.7 : Modèle conceptuel de maladie à transmission vectorielle en période favorable pour l'hypothèse d'une transmission verticale chez les vecteurs. En orange les modifications induites par la prise en compte de cette hypothèse par rapport au modèle en période favorable (Fig. II.1).

Une persistance au sein de la population des hôtes

Ce mécanisme peut être dû à trois hypothèses :

i) une virémie longue : la durée de la virémie, c'est-à-dire la durée de présence de virus dans le sang, est extrêmement variable d'une infection à une autre mais aussi entre individus pour une même infection. Par exemple, la virémie liée à l'infection par le virus de la fièvre catarrhale ovine varie chez les bovins de 7 à 63 jours (Singer *et al.*, 2001) – des virémies plus longues ayant été exceptionnellement décrites (Murray & Trainer 1970 ; Luedke *et al.*, 1977). Pour étudier cette hypothèse, la durée de la virémie ($1/\alpha_I$) est la variable aléatoire réelle d'une fonction de répartition ($F_{\alpha_I} = P(1/\alpha_I = 1/a)$, $a \in [1 ; x]$, Fig. II.8). Cette fonction de répartition représente les différentes probabilités des durées de virémie (Fig. II.9). Trois paramètres pilotent cette fonction : la durée de virémie la plus probable, *ie.* le mode de la fonction (M , Fig. II.9), la borne supérieure de son ensemble de définition (x , Fig. II.9) et le pourcentage moyen d'individus infectieux dont la virémie est supérieure à la durée de la période défavorable (A , Fig. II.9).

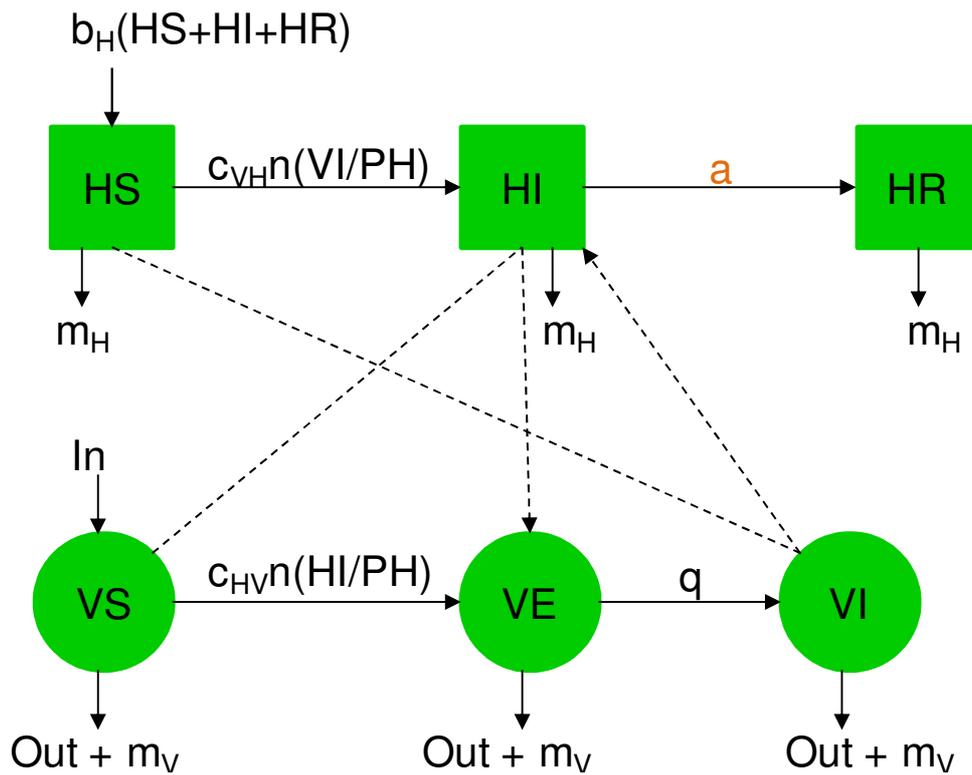


Figure II.8 : Modèle conceptuel de maladie à transmission vectorielle en période favorable pour l'hypothèse d'une virémie longue chez les hôtes. En orange, les modifications induites par la prise en compte de cette hypothèse par rapport au modèle en période favorable (Fig. II.1).

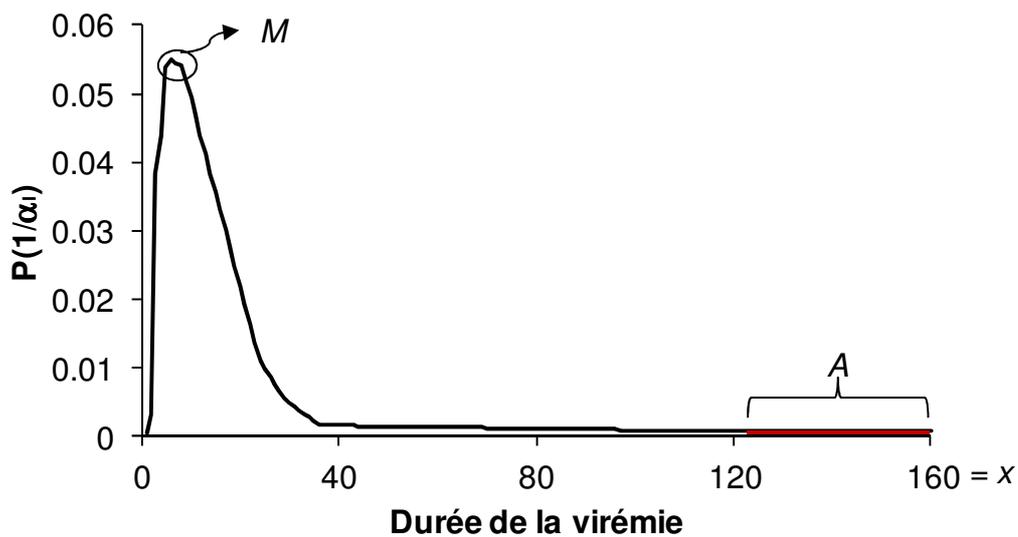


Figure II.9 : Fonction de répartition selon les différentes probabilités de durée de la virémie pour $M = 6$ jours, $A = 3\%$ et $x = 160$ jours.

ii) une transmission verticale entre la mère et son fœtus (Fig. II.10). Si le temps de gestation est de longueur suffisante par rapport à la durée de la période défavorable, des naissances de nouveau-nés virémiques sont alors possibles (Pongsumpun et Kongnuy, 2007 ; Darpel *et al.* 2009; Maclachlan *et al.* 2009). Parmi les trois régimes d'hôtes pris en compte pour cette étude, seule la transmission verticale chez les humains et les bovins peut permettre une persistance du virus au-delà de la saison défavorable pour les vecteurs. En effet, la durée d'incubation des œufs est courte (environ 20 jours, Hays et LeCroy, 1971 ; Rahn et Ar, 1974) ; or, en climat contrasté, la durée de la période défavorable, bien que variable, est supérieure à 20 jours. Une transmission verticale de l'oiseau adulte à ses œufs ne peut donc pas permettre la persistance du virus durant la mauvaise saison.

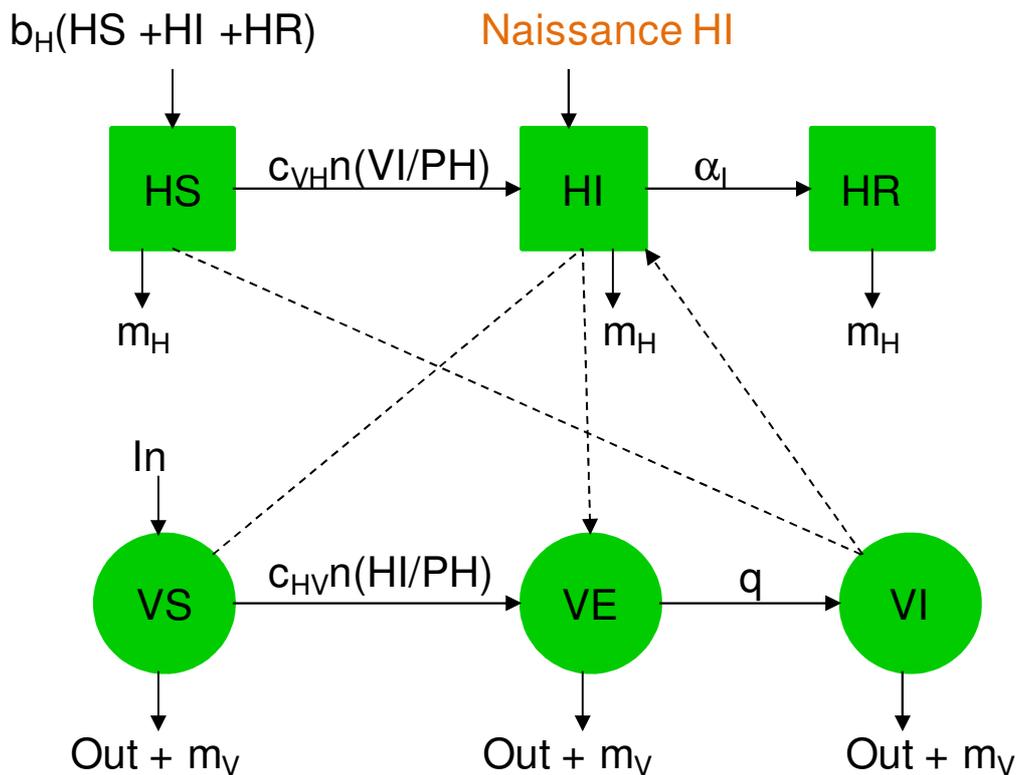


Figure II.10 : Modèle conceptuel de maladie à transmission vectorielle en période favorable pour l'hypothèse d'une transmission verticale chez les hôtes. En orange, les modifications induites par la prise en compte de cette hypothèse par rapport au modèle en période favorable (Fig. II.1).

iii) une infection chronique : une fois la virémie achevée, certains individus à l'apparence guéris restent porteurs de l'infection. Par exemple dans le cas de l'encéphalite équine de l'ouest, une résurgence de la virémie a été observée expérimentalement chez des serpents après hibernation (Thomas et Eklund, 1962). La prise en compte de cette hypothèse a nécessité le rajout au modèle commun d'un état de santé représentant les hôtes infectés chroniques (Fig. II.11).

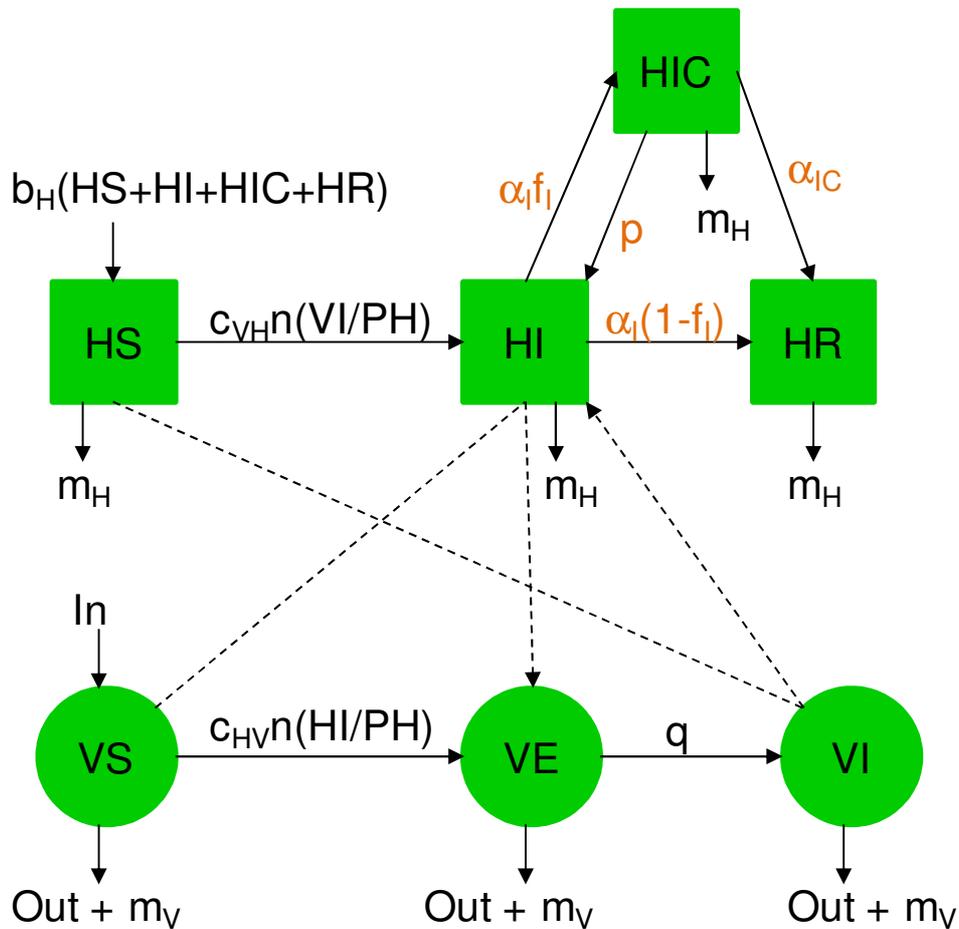


Figure II.11 : Modèle conceptuel d'une maladie à transmission vectorielle à infections chroniques. En orange, les modifications induites par la prise en compte de cette hypothèse par rapport au modèle en période favorable (Fig. II.1).

Dans le but de comprendre et de quantifier l'impact de ces cinq hypothèses sur la persistance des arbovirus au-delà de la période défavorable aux vecteurs, chacune d'elle a été analysée indépendamment. Des gammes de valeurs des paramètres pilotant ces hypothèses ont été testées. Une description détaillée de leur prise en compte dans le modèle ainsi que des résultats de cette étude est donnée ci-après.

II.4 Les stratégies adaptatives aux changements environnementaux : comment les arbovirus persistent-ils pendant les saisons défavorables ?

Adaptive strategies to environmental changes: how can arboviruses persist during unfavourable seasons?

Maud V.P. Charron^{1,2,3,4,*}, Thomas Balenghien⁵, Henri Seegers^{1,2}, Michel Langlais^{3,4},
Pauline Ezanno^{1,2}

¹INRA, UMR1300 BioEpAR, BP 40706, F-44307 Nantes, France

²Oniris, LUNAM Université Nantes Angers Le Mans, UMR1300 BioEpAR, France

³Université de Bordeaux, IMB, UMR 5251, F33076 Bordeaux, France

⁴CNRS, IMB, UMR 5251, F-33400 Talence, France

⁵CIRAD, UMR Contrôle des maladies animales exotiques et émergentes, Campus International de Baillarguet, F-34398 Montpellier, France

Key-words: vector-borne disease, overwintering, stochastic model, seasonality, demographic system, diapause, vertical transmission, chronic infection, viremia duration, low continuous transmission.

II.4.1 Résumé de l'article en français

Suite à la recrudescence de nombreuses maladies à transmission vectorielle, conséquence directe du changement global (réchauffement climatique...), la compréhension de la persistance de telles maladies est un enjeu socioéconomique majeur, afin de limiter leur apparition ou réapparition dans les différentes régions du monde. L'alternance des saisons dans des climats contrastés rythme le cycle de vie des insectes. Ces derniers ont développé des stratégies adaptatives pour survivre à la mauvaise saison. Beaucoup entrent en diapause. Cette période est marquée par une quasi-absence de cas cliniques, mais un nouveau pic épidémique peut survenir lors de la période favorable qui suit. Les maladies à transmission vectorielle sont fortement saisonnières en lien avec la saisonnalité de leur vecteur. L'agent pathogène responsable de telles maladies a dû s'adapter et trouver un moyen de persister durant la période d'inactivité du vecteur. Conceptuellement, trois mécanismes de persistance sont possibles : une transmission continue à bas bruit, une persistance chez les hôtes et une persistance chez les vecteurs.

Bien que démontrés expérimentalement ou par des observations de terrain, il existe peu d'études sur l'ensemble de ces mécanismes. À ces mécanismes sont liées des hypothèses plus précises. La transmission continue à bas bruit est en lien avec une activité ralentie des

vecteurs durant la mauvaise saison. Cette hypothèse est incriminée pour la persistance du virus de la fièvre du Nil occidental dans le sud de la Californie (Reisen *et al.* 2006). La persistance chez les hôtes peut être liée à une virémie longue, une transmission verticale ou à un phénomène d'infection chronique avec reprise de la virémie (Thomas et Eklund, 1962 ; Darpel *et al.*, 2009; Maclachlan *et al.*, 2009). La persistance chez les vecteurs est liée à la persistance de l'agent pathogène chez les stades hivernants du vecteur infecté par transmission verticale (Bailey *et al.* 1978 ; Rosen *et al.* 1978).

Afin d'évaluer ces hypothèses permettant d'expliquer la persistance d'un arbovirus au-delà de la période défavorable pour son vecteur pour différents systèmes biologiques hôte/vecteur/agent pathogène, nous avons restreint notre étude aux vecteurs de l'ordre des *Diptères*, en excluant les mouches, taons et tiques dont les modes de transmission et/ou les cycles de vie sont très différents des moustiques et moucherons vecteurs de maladies majeures en santé animale et humaine. De plus, trois régimes démographiques distincts ont été représentés pour la population des hôtes, un premier au turnover élevé comparable au renouvellement d'une population d'oiseau, un second au turnover moyen comparable à une population de ruminants d'élevage et un dernier au turnover faible comparable à la population humaine. Ainsi nous avons développé un modèle stochastique de transmission d'arbovirus au sein de populations de vertébrés par des vecteurs de type diptères.

Chacune des hypothèses a été testée indépendamment. Nous avons utilisé des gammes de valeurs de paramètres de transmission pour étudier la vraisemblance de ces hypothèses dans plusieurs modèles virus/vecteurs/vertébrés. Dans le but de décrire la capacité du virus à persister au-delà de périodes défavorables et non sa capacité d'invasion, nous avons observé la probabilité de persistance à 5 ans (appelée ci-après persistance) et la répartition des dates d'extinction correspondant à la date à laquelle le virus disparaît dans les deux populations (hôtes et vecteurs).

Pour les gammes de valeurs de paramètres testées, les trois mécanismes étudiés (la transmission continue à bas-bruit, la persistance chez l'hôte et la persistance chez le vecteur) permettent la persistance du virus pendant la mauvaise saison. Le mécanisme de persistance du virus chez l'hôte est le plus efficace et peut assurer, pour certaines valeurs de paramètres, une persistance certaine du virus. Pour chacune des hypothèses, deux types d'effets de seuil ont été observés, dont le comportement et la valeur sont influencés par le régime démographique de l'hôte. Un premier, au-delà duquel la persistance est certaine, est observé pour les plus fortes valeurs de paramètres et/ou pour le régime démographique au turnover élevé comparable à celui des oiseaux. Le second correspond à un seuil au-delà duquel la persistance diminue, même si la valeur des paramètres pilotant l'hypothèse augmente. Cet effet seuil est influencé par le régime démographique de l'hôte : si celui-ci s'avère insuffisant et ne renouvelle pas assez rapidement la population sensible, alors la probabilité de persistance diminue. Seul un régime démographique au turnover élevé comparable à celui des oiseaux permet d'assurer un renouvellement permanent de la population sensible dans notre étude.

Notre approche nous a permis d'évaluer la crédibilité et la contribution relative des différents mécanismes de persistance des arbovirus dans plusieurs modèles virus/vecteurs/vertébrés. En tenant compte de trois régimes d'hôtes aux turnovers différents, cette étude se veut originale et répond à différents systèmes biologiques de maladies à transmission vectorielle. Pour étudier ces mécanismes de persistance, seules les hypothèses ayant un rôle certain dans la persistance de différentes maladies à transmission vectorielle ont été prises en compte.

Chacune des hypothèses évaluées ici peut permettre la persistance à cinq ans d'un arbovirus dans une population hôte. La persistance des virus durant la mauvaise saison au sein d'une population d'hôtes est la meilleure stratégie d'adaptation aux variations saisonnières de leurs vecteurs. Cependant, pour expliquer la persistance des arbovirus dans un système biologique réel particulier, il est fréquent que plusieurs de ces hypothèses soient mises en cause, complexifiant encore le processus de persistance via les hôtes ou les vecteurs.

II.4.2 Abstract

Arboviruses are pathogens of vector-borne diseases of major concern in public and veterinary health. Their vectors have adapted to seasonal climate changes through diapause strategies. In the apparent absence of their vectors during diapause, arboviruses have found a way to persist. Virus persistence is possible in hosts and vectors or through unapparent low continuous transmission. We explored the contribution of mechanisms of virus persistence in a large range of disease and host population dynamics contexts using a stochastic modelling framework and a large range of transmission parameter values. We evaluated assumptions related to a lowered transmission in winter, viremia duration and chronic infection of hosts, and vertical transmission in hosts and vectors. Threshold effects of these parameter values were found, the behaviour and value of which are influence by the demographic regime of the vertebrate population considered. We discussed theoretical persistence parameters and experimental values of these parameters in different virus/vector/vertebrate models. We showed that different persistence mechanisms may have been selected depending on virus/vector/vertebrate models to allow the persistence of a virus during the unfavourable season.

II.4.3 Introduction

The unfolding of the seasons generates profound, cyclical environmental changes, presenting organisms with multiple challenges which are undoubtedly the most difficult and diverse that they must face (Tauber & Tauber, 1981). Adaptations to seasonal changes – reproduction, migration, and dormancy periods – are a fundamental feature shared by all living organisms. Insects, which are particularly sensitive to their environment and are present all over the world, encounter extremely varied climate conditions. The adaptation “strategies” they have developed in response and their physiologic consequences reveal a formidable diversity both within and between species, notably between populations of the same species living on different latitudes (Dajoz, 2006). Insects must in particular survive unfavourable seasons: the winter in temperate climates, and the hot, dry season in the Sahel region (Clements, 1999). During this unfavourable period, many enter diapause. This is a state regulated by the endocrine system characterized by low metabolic activity associated with a reduction of morphogenesis, an increase in resistance to extreme conditions, and a modification of activity (dormancy or migration). Diapause most often occurs at a genetically determined point in the lifecycle in response to environmental signals announcing unfavourable conditions (Tauber & Tauber, 1981). Hematophagous insects, which have the distinction of being vectors of pathogens that cause disastrous diseases for human and animal health (malaria, dengue, African horse sickness, etc.), are no exception to this rule. One of the most striking features

of vector-borne diseases is their strong seasonality connected to that of vectors, leading to a quasi disappearance of clinical cases during the unfavourable season. The pathogens transmitted therefore must develop a persistence strategy for the unfavourable season to adapt themselves to their vectors' own seasonal adaptations.

Three independent mechanisms conceptually are possible: *i*) low continuous transmission associated with the survival and maintained activity of the adult vector, *ii*) persistence in the host, and *iii*) persistence in the resistance stages of the vector. Continuous transmission could occur in regions where vectors bite hosts year round; with low winter temperatures lengthening the interval between two meals and the extrinsic incubation period, clinical cases are rare and may pass unnoticed. This mechanism could constitute a means of persistence in the *Culex*/West Nile virus model in southern California (Reisen *et al.*, 2006). Persistence in a host may be related to long viremia, vertical transmission, or to a chronic infection phenomenon with resurgent viremia. For example, in the *Culicoides*/bluetongue virus model, cattle present a long viremia and the transmission of the virus from a cow to her calf is possible (Darpel *et al.*, 2009; Maclachlan *et al.*, 2009). In the *Culex*/Western equine encephalitis virus model, a resurgence of viremia was observed experimentally in snakes after hibernation (Thomas & Eklund, 1962). A pathogen also can persist if it maintains itself in the overwintering stages of the vector after vertical transmission, in the eggs or in newly emerged adults, as is the case respectively of the mosquito/Japanese encephalitis virus model and the mosquito/St. Louis encephalitis virus model (Bailey *et al.*, 1978; Rosen *et al.*, 1978). Lastly, one may imagine the persistence of the virus in adults infected during the transmission season and surviving the winter, although there is, to our knowledge, no example of this mechanism in diptera/virus models.

The possible existence of each of these mechanisms has been demonstrated, experimentally and by field observations, in different biological models. In contrast, few studies have investigated several of these pathogen persistence mechanisms simultaneously, illustrating the difficulty of demonstrating the efficiency of a mechanism and of quantifying its importance under natural conditions (Reisen *et al.*, 2006). Furthermore, the experimental approach is limited when the relative contribution of these mechanisms in a given system is the subject of interest. Little progress thus has been made to contradict Léon Rosen, who wrote in 1987: "at present, the mechanism by which mosquito-borne alphaviruses pass the winter is obscure" (Rosen, 1987). Yet the persistence of arboviruses represents a quite interesting model of a parasite (in the broad sense) developing adaptation mechanisms to the seasonal synchronization of host/vector pairs (with the latter also possible to consider as a parasite). Furthermore, the understanding of these mechanisms has direct consequences in terms of the prevention of vector-borne diseases, which strongly impact the health of human and animal populations. We developed a stochastic model of arbovirus transmission by dipteran type vectors within vertebrate populations. We used a range of transmission parameter values to study the likelihood of different persistence mechanisms in several virus/vector/vertebrate models.

II.4.4 Material and methods

The general model

We used a standard compartment model to describe the vector-borne transmission of a pathogen between a vertebrate host population (PH) and a vector population (PV). The parameters of this model are defined in Table 1. In the presence of a virus, the host population (PH) is divided into three health states: susceptible (HS), infectious (HI), and immune (HR). It is assumed to remain constant: the entry rate (b_H) compensates the exit rate (m_H). For our study to be relevant to a wide range of vector-borne diseases, three different demographic regimes were represented: one with a relatively high turnover adapted to a bird population, a second with an average turnover comparable to that of a ruminant livestock population such as domestic cattle, and a third with a low turnover comparable to a human population.

In the presence of a virus, the vector population (PV) is divided into three health states: susceptible (VS), exposed (VE), and infectious (VI). The vectors have a mean lifespan of $1/m_V$. In a disease-free environment, the logistical growth of this population is regulated by the seasonal carrying capacity $K(t)$. If $PV < K(t)$, susceptible vectors are born, if $PV \geq K(t)$, there is excess mortality of vectors in each health state. In a period favourable for vectors, the K function is a sinusoidal function with a maximum h . In an unfavourable period, the K function is constant and equal to Nb . During the unfavourable period, the Nb vectors are not taken into account in the virus transmission dynamic except when a low continuous transmission is possible. However, it allows the emergence of a constant number of new vectors when the favourable period returns. The vector-borne transmission takes place when an infectious vector (VI) bites a susceptible host (HS) which then becomes infectious (HI), or when a susceptible vector (VS) bites an infectious host (HI) and then becomes exposed but not yet infectious (VE). The dynamics of hosts and vectors are described by the following ODE system (Eq. 1):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dHS}{dt} = -c_{vh}n \frac{VI}{PH} HS + b_H PH - m_H HS \\ \frac{dHI}{dt} = c_{vh}n \frac{VI}{PH} HS - \alpha_I HI - m_H HI \\ \frac{dHR}{dt} = -\alpha_I HI - m_H HR \\ \frac{dVS}{dt} = -c_{hv}n \frac{HI}{PH} VS - m_V VS + \left(1 - \frac{PV}{K(t)}\right)^+ PV - \left(1 - \frac{PV}{K(t)}\right)^- VS \\ \frac{dVE}{dt} = c_{hv}n \frac{HI}{PH} VS - m_V VE - \rho VE - \left(1 - \frac{PV}{K(t)}\right)^- VE \\ \frac{dVI}{dt} = \rho VE - m_V VI - \left(1 - \frac{PV}{K(t)}\right)^- VI \end{array} \right. \quad (\text{Eq.1})$$

Table 1: Model parameter values.

Host parameters	Description	Value		
b_H	Turnover rate (days)	Humans = $1/(70 \times 365)$ Cattle = $1/(5 \times 365)$ Birds = $1/(2 \times 365)$		
$1/a_I$	Viremia duration (days)	6		
c_{VH}	Vector/host transmission probability	0.8		
Vector parameters	Description	Value		
m_V	Mortality rate (1/day)	1/21		
$K(t)$	Carrying capacity	$K(t)$		
h	Maximum of $K(t)$	10^9		
d	Duration of favourable period (days)	243		
Nb	Number of vectors emerging after the unfavourable period	10^5		
c_{HV}	Vector/host transmission probability	0.5		
n	Biting rate in the favourable period	1/7		
$1/q$	Duration of extrinsic incubation period in the favourable period (days)	10		
Persistence mechanism parameters	Description	Value		
		Min	Max	Number of values tested
g_H	Probability of vertical transmission in the host	0	1	47
f_I	Probability of chronic infection	0	1	50
p	Rate of occurrence of a return to a viremic state	0	1	7
$1/a_{IC}$	Duration of chronic infection (days)	30	730	6
x	Maximum viremia duration	123	160	38
M	Duration of most probable viremia duration	2	10	3
A	Tail of the distribution area	0.01	0.03	5
g_V	Probability of transovarian transmission in the vector	0	1	29
$inter$	Length of the period during which the number of infected vectors entering diapause is calculated	y	243	5
Nb	Number of vectors emerging after the unfavourable period	10^3	10^5	5
n_{unf}	Biting rate in the unfavourable period	1/100	1/7	6
$1/q_{unf}$	Duration of extrinsic incubation period in the unfavourable period (days)	10	100	6
m_{Vunf}	Mortality rate during the unfavourable period (days)	1/100	1/21	17

with $K(t) = 1_{[1;d]}(t) \times [h \times \sin(\pi(365-t)/d) + Nb] + 1_{[d+1;365]}(t) \times Nb$

The stochastic version of the preceding model was developed in order to study persistence phenomena and pathogen extinction. Each transition is randomized following a binomial probability distribution. The parameters of this distribution are the size of the population in the state concerned and the individual transition probability. Only the logistic equation regulating vector population growth follows a Poisson probability distribution. To explore each possible persistence mechanism, we modified this model by successively changing one or several features.

The different persistence mechanisms

Long host viremia

The duration of viremia, meaning the period during which the virus is present in the blood, has been relatively well documented, although the period during which viremia is sufficient to infect vectors is understood less well. Viremia can be extremely variable between individuals in the same population; for example, the viremia of bluetongue virus infection in cattle ranges from 7 to 63 days (Singer *et al.* 2001), and longer viremias have been described on an exceptional basis (Murray & Trainer, 1970). To represent this variability, we attributed a viremia duration to each newly infected individual, a discrete random variable with an asymmetric unimodal distribution. The definition of this function is $[1 ; x]$ (Table 1). x is greater than the duration of the unfavourable period ($365-d$), because only longer viremia durations can allow the persistence of the virus. The ensemble of these viremia durations constitute the tail of the distribution used, which thus is longer or shorter depending on the value of x . We also varied the cumulative probability (A) to obtain a period longer than ($365-d$) (*i.e.* the mean percentage of infectious individuals with a viremia longer than ($365-d$)) as well as the distribution function mode (*i.e.* the most likely viremia duration, M).

On the interval of tested values (Table 1), we assessed 231 scenarios for each host population, or, in other words, for each of the three demographic regimes (693 scenarios in total).

Reactivation of viremia during persistent infection in hosts

It has long been known that certain arboviruses can be rediscovered in a host weeks or even months after infection, even in the case of brief viremia (Reeves *et al.* 1958). Under certain models, a resurgence of viremia was observed in these infected hosts (Thomas & Eklund 1962). To represent this mechanism, a fourth host health state, chronically infected individuals (HIC), was added to the shared model and the equations (Eq.1) were modified (Eq. 2):

$$\begin{cases} \frac{dHI}{dt} = c_{vh}n \frac{VI}{PH} HS - \alpha_I HI - m_H HI + p HIC \\ \frac{dHIC}{dt} = \alpha_I f_I HI - p HIC - \alpha_{IC} HIC - m_H HIC \\ \frac{dHR}{dt} = \alpha_I (1 - f_I) HI + \alpha_{IC} HIC - m_H HR \end{cases} \quad (\text{Eq.2})$$

In this way, infectious hosts (HI), once their viremia achieves a rate α_i , either will be chronically infected (HIC) with a probability f_i , or will be cured (HR) ($1-f_i$). This transition follows a binomial probability distribution. Following stress (period of reproduction or migration, other disease), chronically infected hosts (HIC) can become viraemic again (HI), with an occurrence rate p . Independently, they exit the HIC compartment at a rate a_{IC} .

On the interval of tested values (Table 1), we assessed 2100 scenarios for each of the three demographic regimes (6300 scenarios in total).

Vertical transmission in hosts

In the three host regimes considered, only those corresponding to humans and cattle, with 9 month gestation periods, can allow virus persistence past the period unfavourable for vectors through vertical transmission, here transplacental, and therefore the birth of a viraemic individual. In contrast, the demographic regime corresponding to a bird population is not taken into account in this mechanism as the incubation time and egg laying periods in temperate environments do not allow passage from the unfavourable season.

Infectious hosts (HI) are divided into two categories according to whether (with a probability g_H) vertical transmission is possible or not, vertical transmission only being possible during gestation (probability b_H). Infectious individuals for which there is vertical transmission are distributed at the start of infection in an equally probably manner by gestation stage.

On the interval of tested values (Table 1), we assessed 47 scenarios for each of the two demographic regimes (cattle and human; 94 scenarios in total).

Transovarian transmission in vectors prior to diapauses

Diapause may take place in vector diptera during the egg, larval, or adult stage depending on the genus and species considered (Clements, 1999). Two main mechanisms may be distinguished. In the first, overwintering takes the form of quiescent eggs, as is the case for most *Aedes* genus mosquitoes (Mitchell, 1988), where infectious vectors present over the entire favourable period lay potentially infected eggs which will be able to contribute to the emergence of infectious vectors in the next favourable period. In the second, the overwintering forms are adults (or larvae), as is the case for most *Culex* genus mosquitoes (Mitchell, 1988), among which the overwintering females are nulliparous, inseminated and with inhibited trophic behaviour (Mitchell & Briegel, 1989; Robich & Denlinger, 2005). Only vectors present at the end of the favourable period give birth to potentially infected adults which will contribute to the emergence of infectious vectors in the next favourable period. These mechanisms are driven by the length of the favourable period during which the vertical transmission is present (*inter*), the probability of transovarian transmission (g_V) and the total number of individuals emerging after the unfavourable period (Nb). These parameters determine the share of infectious vectors whose offspring will be infectious, and therefore the proportion of infectious vectors among those emerging in the following favourable period.

On the interval of tested values (Table 1), we assessed 725 scenarios for each of the three demographic regimes (2175 scenarios in total).

Low continuous transmission in the unfavourable period

This mechanism involves a low vector-borne transmission during the unfavourable period. The function $K(t)$ managing seasonality is unchanged but the vectors present in constant numbers (Nb) during the unfavourable period now are involved in virus spread dynamics. This could take place when insects do not present a real diapause or when a gonotrophic discordance phenomenon, when blood meals are maintained but there is no ovarian maturation, is observed, as is the case among the *Anopheles* genus mosquitoes in temperate regions (Jetten & Takken, 1994). These Nb vectors are distributed in the different health states in proportions equal to those at the end of the favourable period. However, the unfavourable period is marked by a slowdown in their pace of activity and a complete absence of egg laying. In consequence, while their survival rate ($1-m_{v_{unf}} > 1-m_v$, Table 1) and their extrinsic incubation period ($1/q_{unf} > 1/q$, Table 1) increase, their biting rate diminishes ($n_{unf} < n$, Table 1).

On the range of values tested (Table 1), we assessed 612 scenarios for each of the three demographic regimes (1836 scenarios in total).

Initial conditions

The initial conditions were set to achieve over a favourable period a mean incidence of 5% among hosts and a mean percentage of 5‰ infectious vectors. The initial numbers are $HS_0 = 10^8$, $HI_0 = 1$ and $VS_0 = 10^5$, the other state variables being null. The transmission parameter values were determined to reproduce a transmission intensity compatible with numerous vector-borne diseases (Luedke *et al.*, 1977; Gerry *et al.*, 2001; Singer *et al.*, 2001; Bonneau *et al.*, 2002; Mullens *et al.*, 2004; Cruz-Pacheco *et al.*, 2005; Carpenter *et al.*, 2006; Baylis *et al.*, 2008; Gould & Higgs 2009). Initial tests made it possible to verify that in the absence of one of the various persistence mechanisms considered, the virus could not survive the first period unfavourable for its vector, even with extreme transmission parameter values.

Furthermore, in order to eliminate early extinctions resulting from the stochasticity of the model, we only kept the runs that did not extinguish before the last day of the first favourable period. For each scenario of each hypothesis, 50 repetitions were retained.

Outputs

The probability of persistence at the end of 5 years (referred to hereafter as persistence) and the distribution of extinction dates allowed us to describe the virus capacity to persist past unfavourable periods. Simulations were carried out over 5 years for two reasons: *i*) to study the persistence of the virus and not its invasion capacity, and *ii*) to avoid the bias of a longer persistence driven by other outside factors, such as, for example, global changes.

The persistence studied corresponds to the proportion of repetitions in which the virus is still present (either in the host or in the vector) 5 years after its introduction. The extinction dates for each repetition correspond to the date when the virus disappears from the two populations (host and vector). These dates allow the calculation of the proportion of repetitions in which the virus disappeared per year since the introduction of the virus.

II.4.5 Results

Long host viremia

Persistence increases with the maximum duration of viremia (x), with increased speed the more rapid the renewal of the host population (Fig. 1a). When the virus confers a long-lasting immunity and the population turnover rate is low (case of humans), the virus cannot persist (Fig. 1a). Thus for a maximum viremia duration greater than 144 days, the persistence periods are stable (Fig. 1b). As nearly the entire population becomes resistant, transmission is rendered impossible. For the other demographic regimes, the mode of the distribution function (Fig. 1a) and the cumulated probability of long viremia do not change the duration of persistence (data not shown). In contrast, persistence gradually increases with the maximum duration of viremia, with increased speed the higher the turnover. Thus with a maximum viremia duration of 148 days in 1% of infectious individuals, the persistence of the virus at 5 years is 1 in birds and 0.5 in cattle (Fig. 1).

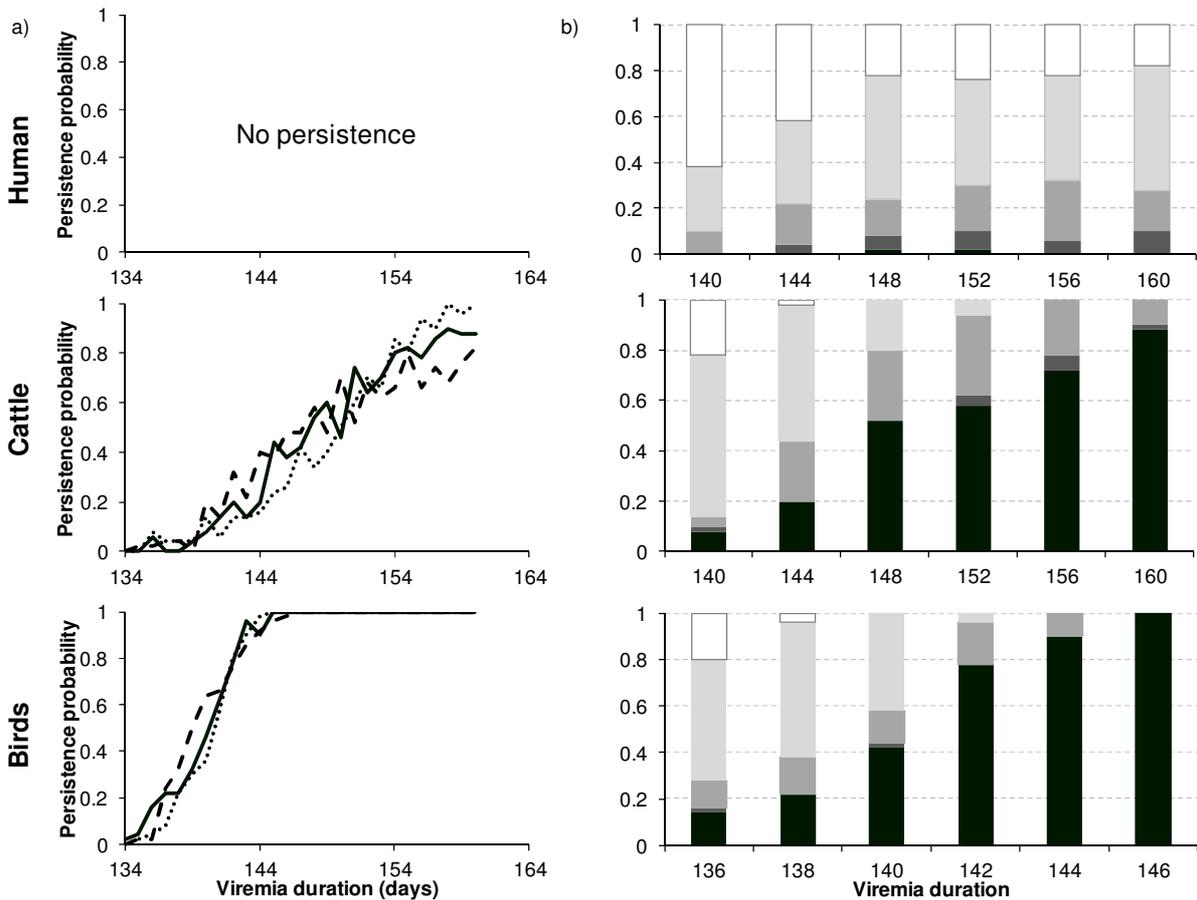


Figure 1: Persistence (a) and distribution of extinction dates (b) as a function of host regime, maximum duration (x) and most likely duration (M) of the viremia. a) solid line, $M = 6$ days; dashed line $M = 2$ days; dotted line $M = 10$ days. $A=0.01$. b) $M = 6$ days and $A=0.01$. In black, persistence. In shades of grey, from darkest to lightest, extinction the 5th, 4th, 3rd year after introduction, respectively. In white, extinction the 2nd year.

Reactivation of viremia during persistent infection in hosts

Regardless of the host regime, persistence increases with the probability of chronic infection (f_I) up to a threshold of 10^{-3} after which it decreases if the duration of infection is long ($1/a_{IC} > 3$ months) and the probability of a return to a viraemic stage is low ($p < 10^{-2}$) (Fig. 2a). There thus is interaction between these three parameters. The persistence profiles are identical for the three host regimes. Numerous scenarios with a wide range of parameters were tested. Three groups of homogenous results are obtained as soon as $p > 10^{-2}$, $p < 10^{-4}$ or $1/a_{IC} > 3$ months. The distribution of extinction dates (Fig. 2b) confirms this threshold with an increase of early extinction dates after this value.

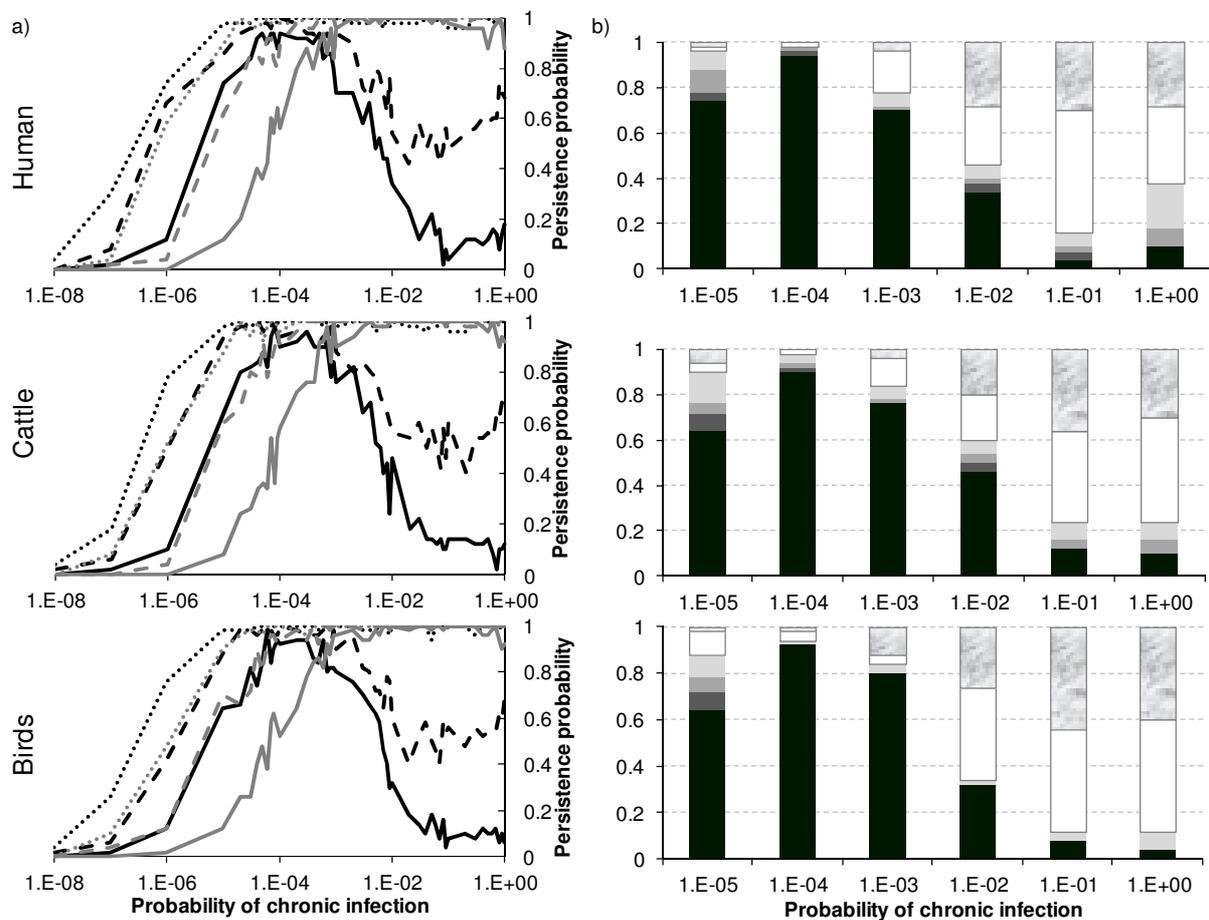


Figure 2: Persistence (a) and distribution of extinction dates (b) as a function of host regime, probability of chronic infection (f_I), duration of chronic infection ($1/a_{IC}$) and probability of a return to the viraemic stage (p). a) in black $1/a_{IC} = 1$ year, in grey $1/a_{IC} = 1$ month: solid line $p = 10^{-4}$; dashed line $p = 10^{-3}$; dotted line $p = 10^{-2}$. b) $1/a_{IC} = 1$ year and $p = 10^{-4}$. In black, persistence. In shades of grey, from darkest to lightest, extinction the 5th, 4th, 3rd year after introduction, respectively. In white, extinction the 2nd year. In marbled, extinction the 1st year.

Vertical transmission in hosts

Persistence varies in a non linear manner with the probability of vertical transmission (g_H), the relation dependent on the host regime (Fig. 3a). This mechanism only was explored for populations with a turnover comparable to that of humans and cattle. For humans, persistence increases with the probability of vertical transmission up to a threshold $g_H = 10^{-2}$, progressively diminishing thereafter. For cattle, persistence increases with the probability of vertical transmission (g_H). It is constant and equal to 1 as soon as $g_H > 0.5 \times 10^{-3}$, with the exception of g_H values between 10^{-3} and 10^{-2} (Fig. 3a). However, the dates of extinction show that in all cases the virus only disappears late in the two populations (Fig. 3b).

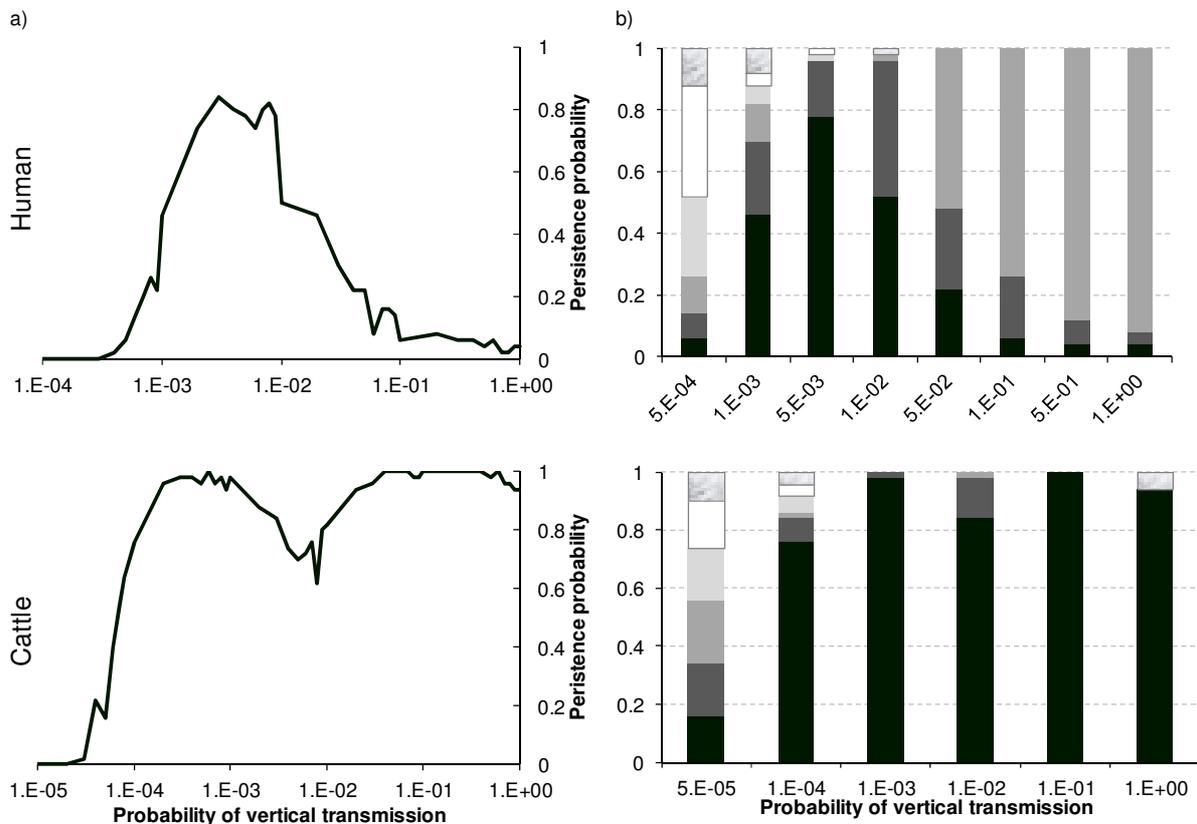


Figure 3: Persistence (a) and distribution of extinction dates (b) as a function of host regime and probability of vertical transmission in the host (g_H). b) in black, persistence. In shades of grey, from darkest to lightest, extinction the 5th, 4th, 3rd year after introduction, respectively. In white, extinction the 2nd year. In marbled, extinction the 1st year.

Transovarian transmission in vectors prior to diapauses

Persistence varies in a non linear manner with the probability of transovarian transmission (g_V), the number of vectors emerging after the unfavourable period (N_b) and the length of the period on which the population of infected vectors entering diapause ($inter$) is calculated, the relation depending on the host regime (Fig. 4a). When proportion of diapausing infected vectors was calculated with vector population present in the whole favourable period ($inter = [1 : 243]$), persistence doubles when N_b is multiplied by 5, (Fig. 4a) for the three host

categories considered. When this proportion was calculated with vectors present at the end of the favourable period only ($inter = [230 : 243]$), persistence decreases as soon as $g_V > 0.1$ for cattle and humans if $Nb = 50\,000$ (Fig. 4a). There thus is interaction between these three parameters. However, despite the decrease of persistence, the dates of extinction show that the virus persists up to the 4th or 5th year after the introduction of the virus (Fig. 4b).

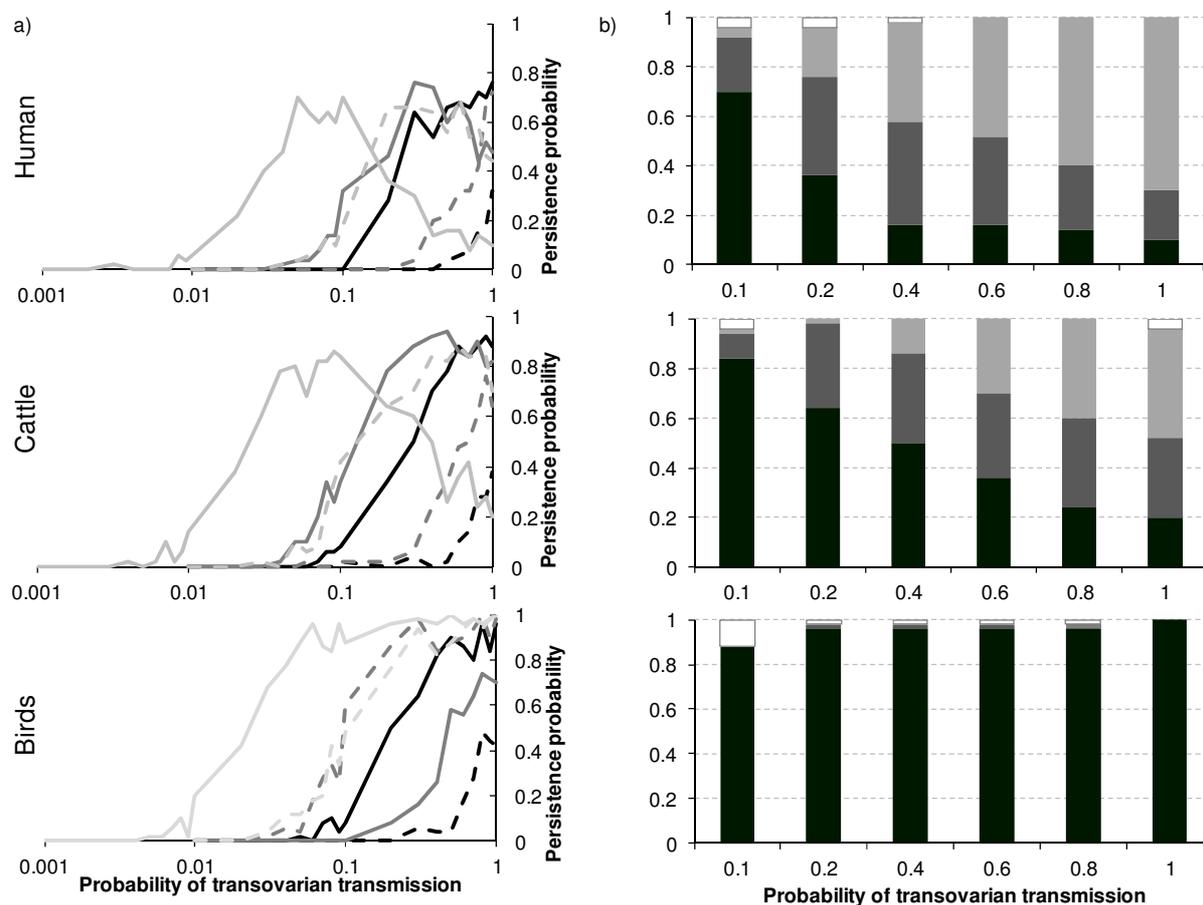


Figure 4: Persistence (a) and extinction dates (b) as a function of host regime, probability of transovarian transmission in the vector (g_V), length of the period on which is calculated the population of infected vectors entering diapause ($inter$), and number of vectors emerging after the unfavourable period (Nb). a) in black $inter = [1 : 243]$, in dark grey $inter = [123 : 243]$, in light grey $inter = [230 : 243]$: solid line $Nb = 50\,000$; dashed line $Nb = 10\,000$. b) $Nb = 50\,000$ and $inter = [230 : 243]$. In black, persistence. In shades of grey, from darkest to lightest, extinction the 5th, 4th, 3rd year after introduction, respectively. In white, extinction the 2nd year.

Low continuous transmission in the unfavourable period

Persistence varies in a non linear manner with the survival of the vector in winter ($1 - m_V$), the relation dependent on the host regime (Fig. 5a). In contrast, variations in the biting rate (n_{unf}) and the duration of the extrinsic incubation period ($1/q_{unf}$) do not modify persistence.

In a human population, virus persistence increases with the winter survival of the vector (Fig. 5a), to achieve 60% for a vector winter survival of 30 days, then diminishes. In a cattle population, virus persistence follows the same profile up to 70% for a vector winter survival

of between 30 ($1-m_V > 0.967$) and 40 days ($1-m_V > 0.975$), then diminishes for higher survival durations (Fig. 5a).

In a bird population, a vector winter survival longer than one month leads to certain persistence of the virus (Fig. 5a). Despite the reduction of persistence in human and cattle populations, the dates of extinction are late and show virus persistence beyond three years as soon as the vector has a lifespan longer than one month (Fig. 5b).

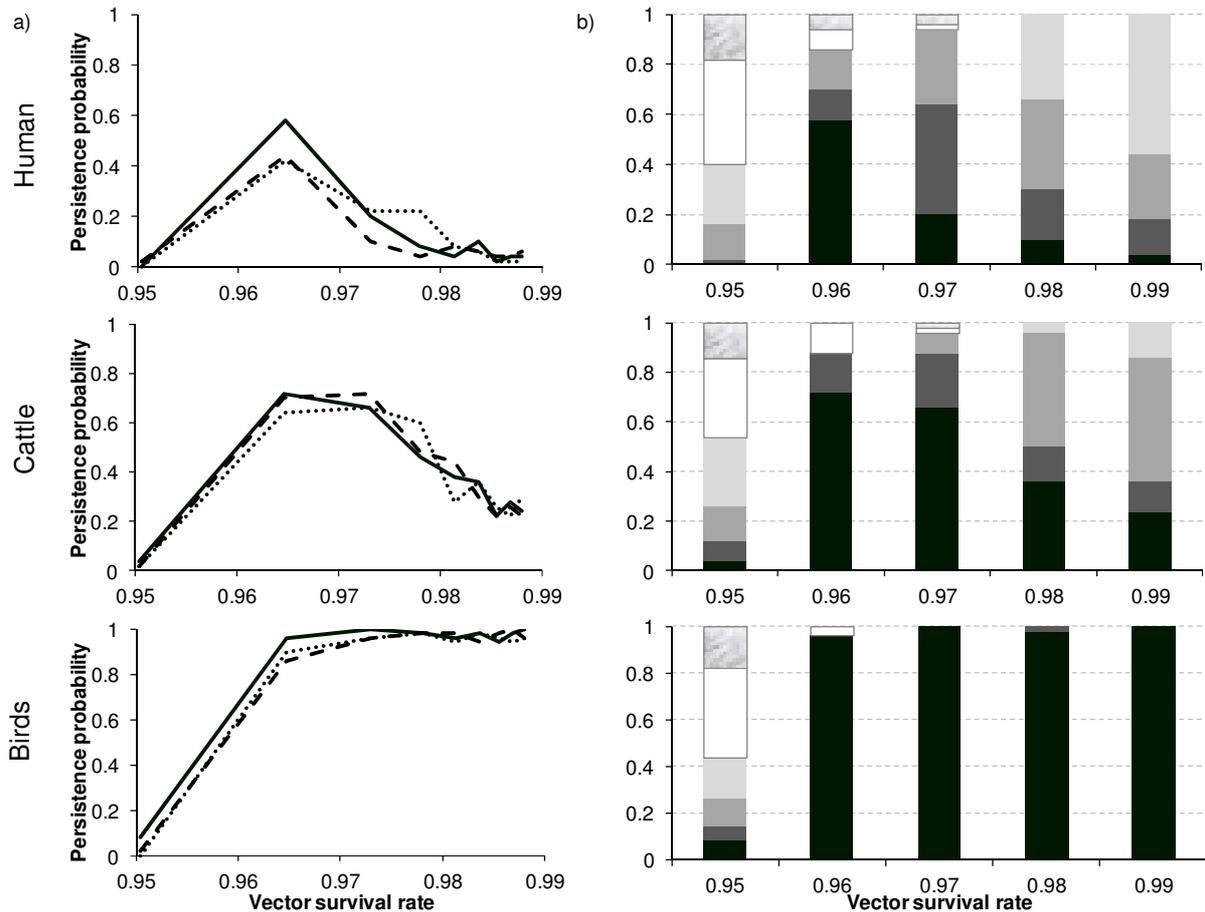


Figure 5: Persistence (a) and the distribution of extinction dates (b) as a function of host regime, and survival rate of the vector ($1-m_V$), duration of extrinsic incubation period ($1/q_{unf}$), and biting rate (n_{unf}) during the unfavourable period. a) solid line, most likely values $1/q_{unf} = 20$ days and $n_{unf} = 1/20$; dashed line same values as in the favourable period $1/q_{unf} = 10$, $n_{unf} = 1/7$; dotted black line extreme values $1/q_{unf} = 100$, $n_{unf} = 1/100$. b) $1/q_{unf} = 20$, $n_{unf} = 1/20$. In black persistence. In shades of grey, from darkest to lightest, extinction the 5th, 4th, 3rd year after introduction, respectively. In white, extinction the 2nd year. In marble, extinction the 1st year.

II.4.6 Discussion

A modelling approach allowed us to assess the likelihood of mechanisms allowing an arbovirus to persist beyond the unfavourable period for its vector according to the parameters driving these mechanisms and the host demographic regime. Experimental studies and field observations effectively render it possible to demonstrate the existence of a persistence

mechanism and to quantify the parameters of this mechanism (Rosen *et al.*, 1978; Rosen *et al.*, 2006). Overview articles offer lists of hypotheses for the persistence of a disease virus without exploring in detail the likelihood of each of these hypotheses (Wilson *et al.*, 2008; Rosen, 1987). In contrast, modelling is a relevant approach for investigating an ensemble of persistence mechanisms and to compare the range of parameter values allowing a theoretical persistence with the range of values determined experimentally.

The three mechanisms studied, persistence in the host, persistence in the vector, and low continuous transmission, theoretically allow virus persistence during the unfavourable season for certain parameter values. For each of these mechanisms, two types of threshold effects were observed. The first leads to certain persistence, for the highest parameter values and/or for a demographic regime with the highest turnover, or, in other words, that comparable to a bird population. The second leads to a reduction in persistence beyond a certain value of the parameters driving the mechanism. This threshold effect is influenced by the host demographic regime: if this proves to be insufficient and does not renew the susceptible population sufficiently quickly, persistence diminishes. Only a demographic regime with a high turnover comparable to that of birds allows the permanent renewal of the susceptible population.

The persistence mechanism of the virus in the host can ensure, for certain parameter values, virus persistence. In the cattle/bluetongue virus model, long viremia, lasting 7 to 63 days and exceptionally more, could be observed (Singer *et al.*, 2001; Murray & Trainer, 1970). As these data mainly were produced by experimental infections involving a limited number of animals (from a few to about twenty), Singer *et al.* (2001) estimated that the probability of a viremia longer than 70 days was between 0 and 5% depending on the modes of calculation. Yet we observed a theoretical 5 year virus persistence probability of about 0.75 for an average viremia of 10 days and a maximum viremia of 154 days, corresponding to the probability of a viremia lasting longer than 70 days of less than 7%. The available data for bluetongue thus seems to indicate that the long viremia in cattle could allow virus persistence. In this model, in contrast with most bluetongue virus serotypes, BTV8 can be vertically transmitted in a ruminant host at a relatively high rate: 10 to 30% of newborn calves with infected mothers are RT-PCR positive (Darpel *et al.*, 2009; Santman-Berends *et al.*, 2010). The effective vertical transmissions must be less frequent insofar as positive RT-PCR does not necessarily signify infectivity. Furthermore, our model does not take into account that an infected cow only gives birth to a viraemic calf if the infection takes place during the second half of the pregnancy, the infection otherwise leading to an abortion or the birth of a susceptible calf (De Clercq *et al.*, 2008a, b; Desmecht *et al.*, 2008; Maclachlan & Osburn, 2008). However, the vertical transmission in a host appears as a very efficient means of persistence once the birth period corresponds to a favourable period for vectors since effective vertical transmission rates are 1% in humans or > 1% in cattle. Chronic infection seems to be an effective virus persistence mechanism as theoretical persistence probabilities of between 0.5 and 1 can be obtained for short periods in the chronic stage (1 month) and low probabilities of passage to a chronic state and of a return of viremia (respectively 1.10^{-4} and 1.10^{-4} to 1.10^{-2}). However, the existence of such a phenomenon has only been demonstrated for the *Culex*/reptiles/Western equine encephalitis virus model (Thomas & Eklund, 1962). No return of viremia could be demonstrated in birds for the Western equine encephalitis or St. Louis encephalitis viruses (Clements, 2012), nor for West Nile virus even if viral genome can be demonstrated several weeks after infection (Reisen *et al.*, 2006).

The persistence of the virus in the vector's overwintering stages reflects the adaptation of these arboviruses to the insects' diapause mechanisms (Clements, 1999). Depending on the

species, the diapause process is ensured by adults, larvae, or eggs (Clements 1999). By combining this process with transovarian transmission, demonstrated for numerous arboviruses (Reisen *et al.*, 2006; Farajollahi *et al.*, 2005; Nasci *et al.*, 2001; DeFoliart *et al.*, 1987; Rosen, 1987), the virus could persist many years, and all the more easily when the number of overwintering individuals is high and the probability of transmission is high. The range of theoretical values renders probable persistence by vertical transmission in the vector for the *Aedes*/dengue virus model, where vertical transmission is about 4% (DeFoliart *et al.*, 1987) and less certain for the *Culex*/West Nile virus model, where it is 7 to 8 ‰ (Reisen *et al.*, 2006). This mechanism thus cannot always guarantee effective persistence, which will depend on the arbovirus considered (Adams & Boots, 2010).

Persistence being the same no matter what the extrinsic incubation or biting rate, low continuous transmission does not seem to allow persistence (maximum values tested of 100 days and $1/100 \text{ days}^{-1}$); it is the possible survival of infected vectors that intervenes. It was demonstrated that in the *Culex*/West Nile virus model, females infected orally could conserve the virus at an undetectable level for 30 to 40 days at 10 °C, and become infectious again as soon as the temperature increased (Dohm & Turell, 2001). However, it is unlikely that engorged *Culex* females would survive winter, their average lifespan in laboratories being 20 days, against 180 days for overwintering females (Mitchell & Briegel, 1989). The question remains open for viruses transmitted by *Culicoides* because it is possible to capture small quantities of these insects all winter long without being able to estimate their age (Losson *et al.*, 2007).

Other persistence hypotheses exist that require more complex approaches to be taken into account. A multiplicity of hosts and/or of vectors may allow virus persistence past the unfavourable season (Lord, 2009; Glass, 2005). Two different mosquito genera, the *Culex* and *Aedes* genera, effectively are involved in the transmission of the Ross River and Rift Valley viruses, which may allow arboviruses to combine the persistence effects in each of these vectors (Glass, 2005). The multiplicity of hosts could result in the adaptation of the virus to one species among the possible hosts which allows persistence, as in the case of cattle and bluetongue virus or zebra and horse sickness virus (Mellor *et al.*, 2000; Mellor & Hamblin, 2004). The structure of the host and vector populations in time and space could influence virus persistence. The lifecycle of arthropods effectively is linked very closely to the climate (Sanders *et al.* 2011; Clements 1999). In our study, the function of seasonality only allows a single annual peak of vector abundance during the favourable period, although several peaks can be observed (Ponçon *et al.*, 2007; Balenghien *et al.*, 2006). This peak, which is sinusoidal and present over the entire favourable period, thus ensures the disappearance of the virus in the absence of the mechanisms described. In addition, to not limit virus persistence within populations and to contradict its persistence or not during the unfavourable season, we chose to represent a non-limiting, large population of homogeneous hosts. A different approach by structuring the population in space (metapopulations, for example) would respond to other questions such as the impact of a rescue effect on virus persistence within numerous populations (Adams & Kapan, 2009), as is possible to envision for West Nile virus, carried by migrating birds (Lopez *et al.*, 2008).

Our modelling approach allowed different arbovirus persistence mechanisms to be investigated; all could allow the persistence of an arbovirus for 5 years in a host population. The survival of viruses within a host during the unfavourable season seems to be an effective strategy to adapt to the seasonal variations of their vectors, either through a very long viremia in a few individuals or through vertical transmission. The reactivation of chronic infections

seems rare in arboviruses, although it is conventionally described for parasites, as in the case of malaria. Arboviruses with only a short presence in their hosts could persist through vertical transmission as seems likely for the dengue virus in humans. For viruses such as West Nile virus, only new experimental investigations may allow overwintering modalities to be specified. Such investigations must aim to demonstrate a possible reactivation of chronic infection, which may be delicate given that a low occurrence can allow persistence, and explore abundances and survival of vectors during winter.

**Partie III : Le contrôle de la
propagation des arbovirus
en environnement
saisonnier**



III.1 Introduction

Bien qu'il existe différents moyens de contrôle de la propagation des agents pathogènes (*cf. Partie 1*), la vaccination reste le moyen le plus immédiat pour leur maîtrise (Keeling *et al.*, 2003). La vaccination a pour but de diminuer le nombre d'individus pouvant être infectés par un agent pathogène au sein d'une population (Keeling et Rohani, 2008). Différentes méthodes de vaccination sont envisageables suivant la taille de l'épidémie, sa vitesse de propagation et son impact. La vaccination ciblée permet de limiter les coûts financiers (Velthuis *et al.*, 2011) en déterminant et /ou localisant une sous-population à vacciner d'âge précis ou à risque, ou située dans une zone géographique précise à risque (Keeling et White, 2010). La vaccination en anneaux est un cas particulier de la vaccination ciblée. En effet, une étude antérieure à la vaccination détermine les zones à risque (*i.e.* les zones exposées à l'infection situées à une distance fixée d'un foyer) et permet ainsi de vacciner en anneaux autour de ces zones dans le but de confiner la maladie (Tildesley *et al.*, 2006). Une autre méthode également très efficace est la vaccination répétée. Elle consiste à administrer le vaccin à une population donnée, à une date donnée, de manière récurrente, à une fréquence dépendant de l'immunité vaccinale (Shulgin *et al.*, 1998 ; Choisy *et al.*, 2006 ; Nokes et Swinton, 1997). Cette méthode s'avère très efficace pour les maladies à variations saisonnières telles que la rougeole, la grippe ou le paludisme (Shulgin *et al.*, 1998 ; Grassly et Fraser, 2006). Une des méthodes les plus coûteuses mais permettant de limiter une épidémie rapidement et efficacement dans une population entièrement sensible est la vaccination de masse (Shulgin *et al.*, 1998 ; Heymann et Aylward, 2006). Elle permet autant que possible l'immunisation vaccinale de la population mais engendre des coûts financiers et humains non négligeables.

Afin d'évaluer l'impact d'une stratégie de maîtrise d'une épidémie, un des paramètres couramment utilisé en épidémiologie est le nombre de reproduction de base, R_0 . Il correspond au nombre de cas secondaires générés par l'introduction d'un individu infectieux (cas primaire) dans une population totalement sensible (Diekmann *et al.*, 1990). Ce paramètre est un indicateur du risque épidémique. Si $R_0 > 1$ une épidémie peut se produire, si $R_0 < 1$ aucune épidémie ne peut s'installer. Ainsi, pour une maladie dont le R_0 sera supérieur à un, la stratégie de vaccination utilisée, si elle est efficace, aura pour effet de diminuer cette valeur en-dessous de un. En environnement saisonnier, ce paramètre demeure encore aujourd'hui difficilement calculable explicitement selon la complexité du modèle. Des auteurs ont proposé des méthodes de calcul spécifiques à certaines catégories de modèles (Williams et Dye, 1997). D'autres ont récemment proposé une méthode généralisable mais très compliquée à appliquer en environnement fortement saisonnier (Bacaër et Guernaoui, 2006 ; Bacaër, 2007 ; Bacaër et Gomes, 2009 ; Nakata et Kuniya, 2010 ; Wesley *et al.*, 2010 ; Bacaër et Ait Dads, 2011).

Comme présenté en introduction, les troupeaux européens ont été sévèrement atteints par le virus de la FCO et ce, durant trois ans. Rapidement, des moyens de contrôle ont été mis en place, dont la vaccination de masse. Les coûts humains et financiers engendrés sont importants. Pour évaluer a posteriori des alternatives à cette vaccination de masse, nous avons développé un modèle déterministe de la propagation saisonnière du virus de la FCO. Dans cette partie, nous présenterons tout d'abord le modèle développé, puis le calcul du R_0 en environnement constant associé au modèle. Ensuite, nous ferons un point sur les méthodes existantes permettant de calculer de manière exacte ou approchée le R_0 en environnement saisonnier et introduirons la méthode numérique que nous avons proposée afin de calculer un homologue de R_0 , noté R_S . De plus, nous introduirons un critère complémentaire à R_S en

environnement saisonnier, A^* , nécessaire à l'étude des maladies vectorielles dont la saisonnalité est fortement marquée. Enfin, l'article dont ce travail a fait l'objet viendra compléter cette partie.

III.2 Définition du modèle épidémiologique

Pour étudier la propagation saisonnière et le contrôle du virus de sérotype 8 de la FCO, nous avons développé un modèle hôte-vecteur tenant compte des hypothèses de transmission, c'est-à-dire de la transmission pseudo-verticale et verticale d'une part, et de la transmission vectorielle d'autre part, mises en cause pour cette maladie. Nous avons également inclus une stratégie de vaccination de masse, par un procédé continu, dont l'efficacité du vaccin (p) et le taux de vaccination journalier (v) sont pilotables (Tab. III.1).

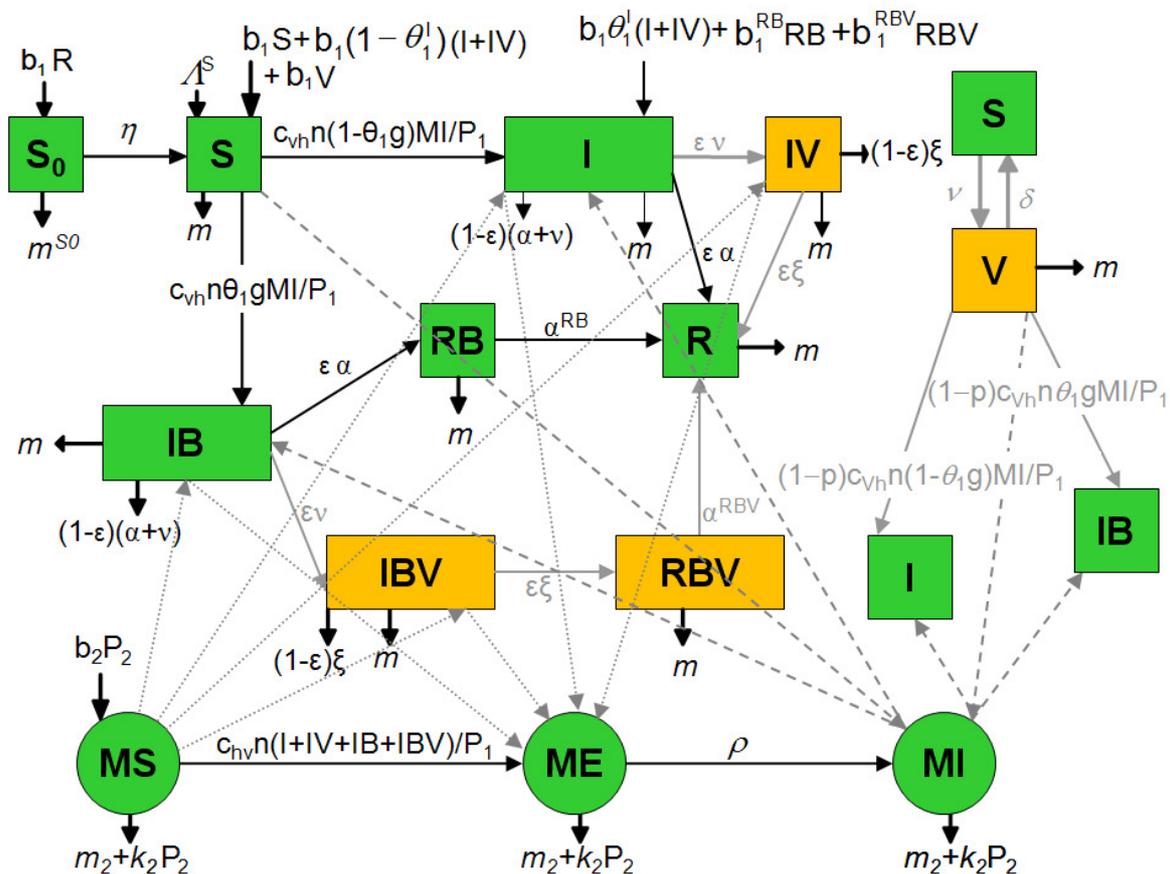


Figure III.1 : Modèle conceptuel de la propagation et du contrôle par vaccination du sérotype 8 de la FCO. Les carrés représentent les états de santé des bovins, les cercles ceux des moucheron. En vert, le modèle sans vaccination ; en jaune les états vaccinés. Les différents paramètres sont décrits ci-dessous (cf. Table III.1).

Notre modèle est un modèle à treize compartiments. Les différents paramètres sont définis dans le tableau ci-après (Tab. III.1). La population de vecteurs (P_2) se divise en trois états : sensibles, exposés, et infectieux. A l'état d'équilibre sans maladie (DFE pour « Disease Free Equilibrium ») et avec saisonnalité, cette population suit une croissance logistique de capacité d'accueil périodique $K_2(t) = (b_2 - m_2) / k_2(t)$. On obtient ainsi un pic annuel d'abondance en vecteurs correspondant au pic annuel observé durant la période favorable au vecteur (l'été en Europe). Sans saisonnalité, la capacité d'accueil est supposée constante. La population des bovins (P_1) est divisée en plusieurs états (pour mieux comprendre ce qui suit, je ne détaillerai que les états impliqués dans le calcul du R_0). Un hôte sensible qui acquiert l'agent pathogène devient soit I soit IB selon s'il est gestant et s'il y a transmission verticale (IB) ou non (I). Le temps de gestation étant plus long que la virémie, avant de devenir résistant (R), cet individu passe par le stade RB jusqu'à la naissance de son veau virémique. L'implémentation dans notre modèle d'une vaccination de masse nous a conduits à distinguer les bovins vaccinés des non-vaccinés. Tous les hôtes sont vaccinés quelque soit leur état de santé au taux journalier de vaccination (v). De ce fait, un hôte sensible vacciné devient vacciné ($S \rightarrow V$) mais peut encore s'infecter ($V \rightarrow I$ ou IB) suivant l'efficacité du vaccin (p). Un hôte infecté vacciné voit sa durée de virémie réduite selon s'il est gestant et porteur d'un fœtus infecté ($IB \rightarrow IBV$) ou non ($I \rightarrow IV$). La vaccination ne change rien à l'état de santé des hôtes résistants. A ce modèle est associé un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) (cf. Eq. 1, article).

Tableau III.1 : Paramètres du modèle de propagation du sérotype 8 de la FCO au sein des populations de mouchons et de bovins.

Paramètres des hôtes	Description (jours)	Valeur	Références
$1/\eta$	Durée de l'immunité (maternelle)	30,42	a
m^{SO}	Taux de mortalité des veaux	$1,22 \cdot 10^{-3}$	b
b_1	Taux de naissance	$6,94 \cdot 10^{-4}$	b
m	Taux de sortie	$6,95 \cdot 10^{-4}$	b
A^S	Taux d'entrée	2%	c
θ_1^I	Proportion de transmission pseudo-verticale	35%	d
θ_1	Proportion de transmission verticale	37%	a
g	Taux de gestation	38%	d
$1/\alpha$	Durée de la virémie	60	a
$1/\alpha^{RB}$	Durée de l'état de santé RB	114	d
$1/\alpha^{RBV}$	Durée de l'état de santé RBV	139	d
b_1^{RB}	Taux de sortie de l'état RB (naissance d'un veau)	$\alpha^{RB}/2$	
b_1^{RBV}	Taux de sortie de l'état RBV (naissance d'un veau)	$\alpha^{RBV}/2$	
ϵ	Taux de mortalité induite	0,9999	a
$1/\zeta$	Durée de la virémie chez un animal vacciné	35	a
v	Taux de vaccination	0 – 1	pilotable
p	Efficacité du vaccin	0 – 1	pilotable
$1/\delta$	Durée de l'immunité vaccinale	365	a
c_{vh}	Probabilité de transmission du vecteur à l'hôte	0,92	a

Paramètres des vecteurs	Description (jours)	Valeur	Références
c_{hv}	Probabilité de transmission de l'hôte au vecteur	0,15	a
n	Taux de piqûre	0,25	a
b_2	Taux de fertilité	6,1	a
m_2	Taux de mortalité	1/21	a
K_2	Capacité d'accueil	10^9 *	d
k_2	Taux de mortalité densité dépendante	$(b_2 - m_2)/k_2$	c
$1/\rho$	Durée de la période d'incubation extrinsèque	10	a

* avec saisonnalité $K_2 = 10^9 (1.15 \exp(\sin(\omega\pi t) + |\sin(\omega\pi t)|)) + 10^9 (1.20 \exp(\sin(\omega\pi(t - \varphi)) + |\sin(\omega\pi(t - \varphi))|))$

où $\omega = \frac{1}{182.5}$, $\varphi = 70$

a : littérature (cf. [article ci-après](#)) ; b : statistiques agricoles ; c : calculé ; d : dires d'expert ;

III.3 Le nombre de reproduction de base en environnement constant

III.3.1 Préambule

En environnement constant, il existe plusieurs méthodes de calcul du R_0 . Mathématiquement, R_0 est lié à la stabilité du DFE. Si $R_0 > 1$, DFE est instable ; si $R_0 < 1$ DFE, est localement asymptotiquement stable. Cependant, pour les modèles complexes, un tel calcul peut s'avérer rapidement compliqué et d'autres approches plus directes, telle que la matrice de prochaine génération, permettent de calculer ce paramètre (Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Lopez *et al.*, 2002 ; Van Den Driessche et Watmough, 2002).

Pour évaluer différentes stratégies de vaccination, nous avons, dans un premier temps, calculé le R_0 en environnement constant par deux méthodes basées sur le concept de la matrice de prochaine génération, une calculatoire (Van Den Driessche et Watmough, 2002) et une intuitive (Diekmann et Heesterbeek, 2000 ; Lopez *et al.*, 2002 ; Hartemink *et al.*, 2008).

III.3.2 Calcul par la méthode de la matrice de prochaine génération

Tout d'abord, par définition du R_0 , nous avons calculé l'unique DFE non trivial associé au système (cf. [Eq.1, article](#)) : $X^* = (0, S^*, 0, 0, 0, 0, 0, 0, V^*, MS^*, 0, 0)$, avec :

$$S^* = \frac{A^S (m + \delta)}{(m + \delta + \nu)(m - b_1)}, V^* = \frac{\nu A^S}{(m + \delta + \nu)(m - b_1)} \text{ et } MS^* = K_2.$$

En environnement constant, la capacité d'accueil (K_2) en vecteurs est constante. Parmi les treize compartiments du modèle, huit sont porteurs de l'infection (I , IV , IB , IBV , RB , RBV , ME et MI). En appliquant la méthode de la matrice de prochaine génération (Van Den Driessche et Watmough, 2002), deux matrices sont calculées : F la matrice correspondant à l'apparition des nouveaux infectés dans les compartiments, et V la matrice correspondant au flux des individus, *i.e.* au taux de transfert des individus sortant moins celui des individus entrant dans les compartiments.

$$F = \begin{pmatrix} c_{vh}n(1-\theta_1g)\frac{MI}{P_1}(S+(1-p)V) + b_1\theta_1^I(I+IV) + b_1^{RB}RB + b_1^{RBV}RBV \\ 0 \\ c_{vh}n(1-\theta_1g)\frac{MI}{P_1}(S+(1-p)V) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ c_{hv}n\frac{I+IV+IB+IBV}{P_1}MS \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$V = \begin{pmatrix} (\alpha + \nu + m)I \\ (\zeta + m)IV - \varepsilon\nu I \\ (\alpha + \nu + m)IB \\ (\zeta + m)IBV - \varepsilon\nu IB \\ (\alpha^{RB} + m)RB - \varepsilon\alpha IB \\ (\alpha^{RBV} + m)RBV - \varepsilon\zeta IBV \\ (m_2 + k_2P_2)ME + \rho ME \\ (m_2 + k_2P_2)MI - \rho ME \end{pmatrix}$$

Calculons maintenant $\mathcal{F} = \frac{\partial F_i}{\partial x_j}(X^*)$ et $\mathcal{V} = \frac{\partial V_i}{\partial x_j}(X^*)$ avec $1 \leq i, j \leq 8$. On pose

$$P^* = S^* + V^*.$$

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} b_1\theta_1^I & b_1\theta_1^I & 0 & 0 & b_1^{RB} & b_1^{RBV} & 0 & c_{vh}n(1-\theta_1g)\frac{P^* - pV^*}{P^*} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{vh}n\theta_1g\frac{P^* - pV^*}{P^*} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ c_{hv}n\frac{K_2}{P^*} & c_{hv}n\frac{K_2}{P^*} & c_{hv}n\frac{K_2}{P^*} & c_{hv}n\frac{K_2}{P^*} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{V} = \begin{pmatrix} \alpha + \nu + m & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\varepsilon\nu & \zeta + m & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha + \nu + m & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon\nu & \zeta + m & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\varepsilon\alpha & 0 & \alpha^{RB} + m & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\varepsilon\zeta & 0 & \alpha^{RBV} + m & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & b_2 + \rho & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\rho & b_2 \end{pmatrix}$$

Le déterminant de \mathcal{V} étant non nul, la matrice \mathcal{V} est inversible. De plus, la matrice \mathcal{F} est positive, on peut alors calculer la matrice de prochaine génération définie par, \mathcal{FV}^{-1} (Diekmann *et al.*, 1990 ; Van Den Driessche et Watmough, 2002).

$$\mathcal{FV}^{-1} = \begin{pmatrix} \mathcal{FV}_{11}^{-1} & \mathcal{FV}_{12}^{-1} & \mathcal{FV}_{13}^{-1} & \mathcal{FV}_{14}^{-1} & \mathcal{FV}_{15}^{-1} & \mathcal{FV}_{16}^{-1} & \mathcal{FV}_{17}^{-1} & \mathcal{FV}_{18}^{-1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathcal{FV}_{37}^{-1} & \mathcal{FV}_{38}^{-1} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mathcal{FV}_{71}^{-1} & \mathcal{FV}_{72}^{-1} & \mathcal{FV}_{73}^{-1} & \mathcal{FV}_{74}^{-1} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Avec :

$$\mathcal{FV}_{11}^{-1} = \frac{b_1\theta_1^I}{\alpha + \nu + m} + \frac{b_1\theta_1^I\varepsilon\nu}{(\alpha + \nu + m)(\zeta + m)}$$

$$\begin{aligned}
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{12}^{-1} &= \frac{b_1 \theta_1^I}{\zeta + m} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{13}^{-1} &= \frac{\varepsilon \alpha b_1^{RB}}{(\alpha + \nu + m)(\alpha^{RB} + m)} + \frac{\varepsilon^2 \nu \zeta b_1^{RBV}}{(\alpha + \nu + m)(\zeta + m)(\alpha^{RBV} + m)} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{14}^{-1} &= \frac{\varepsilon \zeta b_1^{RBV}}{(\zeta + m)(\alpha^{RBV} + m)} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{15}^{-1} &= \frac{b_1^{RB}}{\alpha^{RB} + m} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{16}^{-1} &= \frac{b_1^{RBV}}{\alpha^{RBV} + m} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{17}^{-1} &= \frac{c_{vh} n \rho (1 - \theta_1 g) (P^* - pV^*)}{b_2 (b_2 + \rho) P^*} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{18}^{-1} &= \frac{c_{vh} n \rho (1 - \theta_1 g) (P^* - pV^*)}{b_2 P^*} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{37}^{-1} &= \frac{c_{vh} n \rho \theta_1 g (P^* - pV^*)}{b_2 (b_2 + \rho) P^*} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{38}^{-1} &= \frac{c_{vh} n \rho \theta_1 g (P^* - pV^*)}{b_2 P^*} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{71}^{-1} &= \frac{c_{hv} n K_2}{(\alpha + \nu + m) P^*} + \frac{\varepsilon \nu c_{hv} n K_2}{(\alpha + \nu + m)(\zeta + m) P^*} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{72}^{-1} &= \frac{c_{hv} n K_2}{(\zeta + m) P^*} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{73}^{-1} &= \frac{c_{hv} n K_2}{(\alpha + \nu + m) P^*} + \frac{\varepsilon \nu c_{hv} n K_2}{(\alpha + \nu + m)(\zeta + m) P^*} \\
 \mathcal{F}\mathcal{V}_{74}^{-1} &= \frac{c_{hv} n K_2}{(\zeta + m) P^*}
 \end{aligned}$$

R_0 est le rayon spectral (*i.e.* le plus grand module des valeurs propres) de cette matrice (Dieckmann *et al.*, 1990 ; Van Den Driessche et Watmough, 2002).

III.3.3 Approche intuitive de la matrice de prochaine génération

La matrice de prochaine génération de notre modèle calculée précédemment est une matrice 8×8 . Or, seuls trois états de santé peuvent être introduits et générer des cas secondaires (I , IB et MI). La construction d'une matrice de prochaine génération réduite est donc possible. Ce calcul est plus direct et intuitif (Dieckmann et Heesterbeek, 2000 ; Lopez *et al.*, 2002 ; Hartemink *et al.*, 2008), il faut cependant être rigoureux pour des modèles complexes. Les dimensions de la matrice construite varient avec la complexité du modèle. Chaque coefficient

représente le nombre de cas secondaires générés par l'introduction d'un individu infectieux pouvant être un cas primaire (toujours à l'état d'équilibre sans maladie) (Diekmann et Heesterbeck, 2000 ; Lopez *et al.*, 2002 ; Hartemink *et al.*, 2008). Pour notre modèle, seuls les compartiments I , IB et MI peuvent être considérés comme cas primaires. Les autres états pris précédemment et non pris ici sont soit porteurs de l'infection mais non infectieux (ME , RB , RBV), soit porteurs de l'infection mais non présents initialement (IV , IBV). La matrice construite pour notre modèle est une matrice 3×3 , notée K :

$$K = \begin{pmatrix} k_{I \rightarrow I} & k_{IB \rightarrow I} & k_{MI \rightarrow I} \\ k_{I \rightarrow IB} & k_{IB \rightarrow IB} & k_{MI \rightarrow IB} \\ k_{I \rightarrow MI} & k_{IB \rightarrow MI} & k_{MI \rightarrow MI} \end{pmatrix}$$

Le coefficient $k_{I \rightarrow MI}$ correspond, par exemple, au nombre de vecteurs MI générés par l'introduction d'un hôte infecté I dans une population au DFE. Développons $k_{MI \rightarrow I}$ et $k_{MI \rightarrow IB}$: si on introduit un vecteur infectieux MI , il pourra alors infecter, parmi la population totale des hôtes, un hôte sain (S^*/P^*) ou vacciné ($(1-p)V^*/P^*$) et générer : soit un I au taux $c_{vh}n(1-\theta_1g)(S^* + (1-p)V^*/P^*)$, soit un IB au taux $c_{vh}n\theta_1g(S^* + (1-p)V^*/P^*)$ durant la durée du stade MI , *i.e.* $m_2 + k_2K_2 = m_2 + k_2((b_2 - m_2)/k_2) = b_2$.

Ainsi, juste par lecture fine du modèle conceptuel, on peut remplir et construire la matrice de prochaine génération réduite (*cf.* [article ci-après](#)). R_0 est alors le rayon spectral de cette matrice (Diekmann et Heesterbeck, 2000 ; Lopez *et al.*, 2002 ; Hartemink *et al.*, 2008) et peut être facilement calculé explicitement de la même manière que précédemment. Ces deux méthodes nous donnent le même R_0 en environnement constant.

III.4 Le nombre de reproduction de base en environnement saisonnier

III.4.1 Préambule

Bien qu'il existe de nombreuses méthodes de calcul du R_0 en environnement constant, son calcul en environnement périodique n'est pas encore entièrement résolu. Même si de nombreux auteurs ont tenté des calculs, aucun d'eux n'était généralisable, et restait donc propre au modèle développé. Par exemple Williams et Dye (1997) proposait un R_0 moyen (noté $[R_0]$) représentant la moyenne du taux de transmission périodique sur la période d'infectiosité, dont le calcul était explicite. Par la suite, il a été montré qu'appliquer ce calcul du $[R_0]$ pour un système autonome en temps moyen à un système non autonome était restreint à une certaine catégorie de modèles (fonctions décrivant le taux de transmission périodique précises), et la prévision du risque d'infection était faussée (Ma et Ma, 2006 ; Wang et Zhao, 2008 ; Wesley et Allen, 2009). Depuis, des auteurs se sont efforcés de trouver une méthode de calcul du R_0 basée sur la théorie de Floquet (*cf.* [encadré théorème de Floquet](#)) et l'ont développée et appliquée à de nombreux modèles (Bacaër et Guernaoui, 2006 ; Bacaër, 2007 ; Bacaër et Gomes, 2009 ; Wesley *et al.*, 2010 ; Nakata et Kuniya, 2010 ; Bacaër et Ait Dads, 2011).

Théorème de Floquet :

Si $A(t)$ est une matrice périodique, de période minimale T et $\phi(t)$ une matrice fondamentale associée à l'équation $\frac{\partial X}{\partial t}(t) = A(t)X(t)$, alors il existe une matrice inversible périodique $P(t)$ et une matrice constante R telles que : $\phi(t) = P(t)e^{tR}$, $\forall t$.

Cependant, pour les modèles complexes en environnement fortement saisonnier, le calcul du R_0 est encore complexe à ce jour. Or, nous avons besoin d'un critère pour évaluer l'impact de la vaccination sur la propagation saisonnière du virus de la FCO au sein d'une population bovine. Dans notre modèle, la saisonnalité est pilotée par la capacité de charge en vecteurs variable dans le temps. Dans un premier temps, nous avons cherché à appliquer la théorie de Floquet à notre modèle. En reprenant la méthode et le code développés par Bacaër pour l'étude du Chikungunya (Bacaër, 2007), nous avons cherché à approximer numériquement le R_0 pour notre modèle. Après plusieurs essais, il s'est avéré très compliqué d'appliquer cette méthode. La fonction pilotant la saisonnalité dans notre modèle est en effet très « raide », *i.e.* la capacité de charge en vecteurs varie très brutalement sur un temps court. De plus, elle concerne l'abondance en vecteurs (une variable d'état) et non un des paramètres du modèle comme dans beaucoup de modèles reprenant cette théorie (Wang et Zhao, 2008 ; Wesley *et al.*, 2010). Finalement, ne réussissant pas à appliquer la théorie de Floquet à notre modèle, nous avons proposé une approche numérique simple permettant d'approximer un homologue de R_0 en environnement saisonnier, noté R_S .

III.4.2 Approximation numérique de R_0 , R_S

L'approximation numérique de R_S repose sur l'approche intuitive de la matrice de prochaine génération appliquée précédemment (*cf.* III.3). Pour une date d'introduction (t) du virus au sein des populations (introduction d'un I , IB ou MI), la matrice de prochaine génération K est calculée au DFE saisonnier. Ses coefficients dépendent de l'abondance en vecteurs à la date d'introduction (t) du cas primaire et de la stratégie de vaccination choisie. On note $A(t)$ le rayon spectral de K . R_S correspond à la moyenne sur toutes les dates d'introduction (t) sur une période du nombre de cas secondaires produits par un cas primaire introduit à ces dates d'introduction ($R_S = \overline{A(t)}$). A une date d'introduction du virus donnée (t_0) correspond une valeur de la fonction A , $A(t_0)$ estimée numériquement par les étapes décrites ci-dessous.

Première étape : Calcul de l'état d'équilibre sans maladie du système d'équations associé au modèle (Fig. III.1, précédemment ; Eq. 1, *cf.* article). Ce calcul est fait numériquement dans ce cas mais donne l'état d'équilibre décrit précédemment (*i.e.* S^* , V^* , MS^*).

Seconde étape : Introduction du cas primaire (trois cas primaires possibles : I , IB , MI).

- **Introduction d'un hôte infecté gestant d'un fœtus sensible ou non gestant**

Afin de comptabiliser le nombre de cas secondaires générés par cette introduction, trois nouveaux états sont ajoutés au modèle I_{int} , IV_{int} , ME_{int} (*cf.* Eq. 1, article). Ces états

représentent le cas primaire (I_{int}), qui potentiellement pourra être vacciné (IV_{int}), et les vecteurs exposés au cas primaire (ME_{int}). Le système d'équations différentielles ordinaires devient alors :

$$\begin{aligned} \frac{dS_0}{dt} &= -(\eta + m_{S_0})S_0 + b_1R \\ \frac{dS}{dt} &= -c_{vh}n \frac{MI}{P_1} S + \eta S_0 - (m + \nu)S + b_1(S + V + (1 - \theta_1^I)(I + I_{int} + IV + IV_{int})) + \delta V + \Lambda^S \\ \frac{dI}{dt} &= c_{vh}n(1 - \theta_1^g) \frac{MI}{P_1} (S + (1 - p)V) - (\nu + m + \alpha)I + b_1\theta_1^I(I + IV) + k_{I \rightarrow I} + b_1^{RB}RB + b_1^{RBV}RBV \\ \frac{dI_{int}}{dt} &= -(\nu + m + \alpha)I_{int} \\ \frac{dIV}{dt} &= -(\zeta + m)IV + \varepsilon OI \\ \frac{dIV_{int}}{dt} &= -(\zeta + m)IV_{int} + \varepsilon VI_{int} \\ \frac{dIB}{dt} &= c_{vh}n\theta_1^g \frac{MI}{P_1} (S + (1 - p)V) - (\nu + m + \alpha)IB \\ \frac{dIBV}{dt} &= -(\zeta + m)IBV + \varepsilon VI \\ \frac{dRB}{dt} &= -(\alpha^{RB} + m)RB + \varepsilon \alpha IB \\ \frac{dRBV}{dt} &= -(\alpha^{RBV} + m)RBV + \varepsilon \zeta IBV \\ \frac{dR}{dt} &= -mR + \varepsilon \zeta (IV + IV_{int}) + \varepsilon \alpha (I + I_{int}) + \alpha^{RB}RB + \alpha^{RBV}RBV \\ \frac{dV}{dt} &= -c_{vh}n \frac{MI}{P_1} (1 - p)V - (\delta + m)V + \nu S \\ \frac{dMS}{dt} &= -c_{hv}n \left(\frac{I + I_{int} + IV + IV_{int} + IB + IBV}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)MS + b_2P_2 \\ \frac{dME}{dt} &= c_{hv}n \left(\frac{I + IV + IB + IBV}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)ME - \rho ME \\ \frac{dME_{int}}{dt} &= c_{hv}n \left(\frac{I_{int} + IV_{int}}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)ME_{int} - k_{I \rightarrow MI} \\ \frac{dMI}{dt} &= -(m_2 + k_2(t)P_2)MI + \rho ME + k_{I \rightarrow MI} \end{aligned}$$

Les nouveaux infectieux générés par le cas primaire sont soit des nouveau-nés, nés infectieux par transmission pseudo-verticale ($k_{I \rightarrow I}$), soit des vecteurs infectieux générés par ME_{int} , lui-même infecté par le cas primaire ($k_{I \rightarrow MI}$). Le coefficient ($k_{I \rightarrow IB}$) est nul car les individus IB ne peuvent être générés que par transmission vectorielle.

On initialise le modèle au DFE (S^*, V^*, MS^*). Au temps t_0 , on introduit un seul individu infectieux au stade I_{int} . Puis, à chaque pas de temps, on compte et on somme à l'infini, d'une part le nombre de nouveau-nés générés par le cas primaire infectieux (I_{int}) ou infectieux et vacciné (IV_{int}) : $k_{I \rightarrow I} = b_1 \theta_1^I (I_{int} + IV_{int})$; d'autre part, le nombre de moucheron infectés (ME_{int}) qui deviendront infectieux (MI) générés par le cas primaire infectieux (I_{int}) : $k_{I \rightarrow MI} = \rho ME_{int}$. Pour notre modèle, la virémie étant de 60 jours en moyenne, et la durée de vie du vecteur de 21 jours en moyenne, en faisant le cumul sur une période, on est certain de prendre en compte l'ensemble des cas secondaires générés par le cas primaire.

- **Introduction d'un hôte infectieux gestant dont le fœtus est infecté**

Cinq nouveaux états sont ajoutés au modèle $IB_{int}, IBV_{int}, RB_{int}, RBV_{int}, ME_{int}$ (cf. Eq. 1, article). Ces états représentent le cas primaire (IB_{int}), qui potentiellement pourra être vacciné (IBV_{int}), guéri (RB_{int}) et à la fois vacciné et guéri (RBV_{int}) et les vecteurs exposés au cas primaire (ME_{int}). Le système d'équations différentielles ordinaires devient alors :

$$\begin{aligned} \frac{dS_0}{dt} &= -(\eta + m_{S_0})S_0 + b_I R \\ \frac{dS}{dt} &= -c_{vh} n \frac{MI}{P_I} S + \eta S_0 - (m + \nu)S + b_I (S + V + (1 - \theta_1^I)(I + IV)) + \delta V + \Lambda^S \\ \frac{dI}{dt} &= c_{vh} n (1 - \theta_{I_g}) \frac{MI}{P_I} (S + (1 - p)V) - (\nu + m + \alpha)I + b_I \theta_1^I (I + IV) + k_{IB \rightarrow I} + b_I^{RB} RB + b_I^{RBV} RBV \\ \frac{dIV}{dt} &= -(\zeta + m)IV + \varepsilon \nu I \\ \frac{dIB}{dt} &= c_{vh} n \theta_{I_g} \frac{MI}{P_I} (S + (1 - p)V) - (\nu + m + \alpha)IB \\ \frac{dIB_{int}}{dt} &= -(\nu + m + \alpha)IB_{int} \\ \frac{dIBV}{dt} &= -(\zeta + m)IBV + \varepsilon \nu IB \\ \frac{dIBV_{int}}{dt} &= -(\zeta + m)IBV_{int} + \varepsilon \nu IB_{int} \\ \frac{dRB}{dt} &= -(\alpha^{RB} + m)RB + \varepsilon \alpha IB \\ \frac{dRB_{int}}{dt} &= -(\alpha^{RB} + m)RB_{int} + \varepsilon \alpha IB_{int} \\ \frac{dRBV}{dt} &= -(\alpha^{RBV} + m)RBV + \varepsilon \zeta IBV \\ \frac{dRBV_{int}}{dt} &= -(\alpha^{RBV} + m)RBV_{int} + \varepsilon \zeta IBV_{int} \\ \frac{dR}{dt} &= -mR + \varepsilon \zeta IV + \varepsilon \alpha I + \alpha^{RB} (RB + RB_{int}) + \alpha^{RBV} (RBV + RBV_{int}) \end{aligned}$$

$$\frac{dV}{dt} = -c_{vh}n \frac{MI}{P_1} (1-p)V - (\delta + m)V + vS$$

$$\frac{dMS}{dt} = -c_{hv}n \left(\frac{I + IV + IB + IB_{int} + IBV + IBV_{int}}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)MS + b_2P_2$$

$$\frac{dME}{dt} = c_{hv}n \left(\frac{I + IV + IB + IBV}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)ME - \rho ME$$

$$\frac{dME_{int}}{dt} = c_{hv}n \left(\frac{IB_{int} + IBV_{int}}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)ME_{int} - k_{IB \rightarrow MI}$$

$$\frac{dMI}{dt} = -(m_2 + k_2(t)P_2)MI + \rho ME + k_{IB \rightarrow MI}$$

Les nouveaux infectieux générés par le cas primaire sont soit des nouveau-nés, nés infectieux par transmission verticale ($k_{IB \rightarrow I}$), soit des vecteurs infectieux générés par ME_{int} , lui-même infecté par le cas primaire ($k_{IB \rightarrow MI}$). Le coefficient ($k_{IB \rightarrow IB}$) est nul car les individus IB ne peuvent être générés que par transmission vectorielle.

On initialise le modèle au DFE (S^*, V^*, MS^*). Au temps t_0 , on introduit un seul individu infectieux au stade IB_{int} . Puis, à chaque pas de temps, on compte et on somme à l'infini, d'une part le nombre de nouveau-nés générés par le cas primaire infectieux qui aura guéri (la virémie étant de durée inférieure à la durée de gestation) vacciné ($IBV_{int \rightarrow RBV_{int}}$) ou non ($IB_{int \rightarrow RB_{int}}$): $k_{IB \rightarrow I} = b_1^{RB} RB_{int} + b_1^{RBV} RBV_{int}$; d'autre part, le nombre de moucheron exposés devenus infectieux générés par le cas primaire (ME_{int}): $k_{IB \rightarrow MI} = \rho ME_{int}$.

- **Introduction d'un vecteur infectieux**

Un seul nouvel état est ajouté au modèle MI_{int} (cf. Eq. 1, article). Cet état représente le cas primaire. Le système d'équations différentielles ordinaires devient alors :

$$\frac{dS_0}{dt} = -(\eta + m_{S_0})S_0 + b_1R$$

$$\frac{dS}{dt} = -c_{vh}n \frac{MI}{P_1} S - k_{S \rightarrow I} - k_{S \rightarrow IB} + \eta S_0 - (m + v)S + b_1(S + V + (1 - \theta_1^I)(I + IV)) + \delta V + \Lambda^S$$

$$\frac{dI}{dt} = c_{vh}n(1 - \theta_1^I) \frac{MI}{P_1} (S + (1 - p)V) + k_{S \rightarrow I} + k_{V \rightarrow I} - (v + m + \alpha)I + b_1\theta_1^I(I + IV) + b_1^{RB} RB + b_1^{RBV} RBV$$

$$\frac{dIV}{dt} = -(\zeta + m)IV + \varepsilon VI$$

$$\frac{dIB}{dt} = c_{vh}n\theta_1^I \frac{MI}{P_1} (S + (1 - p)V) + k_{S \rightarrow IB} + k_{V \rightarrow IB} - (v + m + \alpha)IB$$

$$\frac{dIBV}{dt} = -(\zeta + m)IBV + \varepsilon VIB$$

$$\frac{dRB}{dt} = -(\alpha^{RB} + m)RB + \varepsilon\alpha IB$$

$$\frac{dRBV}{dt} = -(\alpha^{RBV} + m)RBV + \varepsilon\zeta IBV$$

$$\frac{dR}{dt} = -mR + \varepsilon\zeta IV + \varepsilon\alpha I + \alpha^{RB} RB + \alpha^{RBV} RBV$$

$$\frac{dV}{dt} = -c_{vh}n \frac{MI}{P_1} (1-p)V - k_{V \rightarrow I} - k_{V \rightarrow IB} - (\delta + m)V + \nu S$$

$$\frac{dMS}{dt} = -c_{hv}n \left(\frac{I + IV + IB + IBV}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)MS + b_2 P_2$$

$$\frac{dME}{dt} = c_{hv}n \left(\frac{I + IV + IB + IBV}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)ME - \rho ME$$

$$\frac{dMI}{dt} = -(m_2 + k_2(t)P_2)MI + \rho ME$$

$$\frac{dMI_{int}}{dt} = -(m_2 + k_2(t)P_2)MI_{int}$$

Les nouveaux infectieux générés par le cas primaire sont soit des hôtes qui s'infectent gestants ($k_{MI \rightarrow IB}$) ou non ($k_{MI \rightarrow I}$) d'un fœtus infecté. Le coefficient ($k_{MI \rightarrow MI}$) est nul car il n'y a pas de transmission transovarienne chez les vecteurs (transmission verticale).

On initialise le modèle au DFE (S^*, V^*, MS^*). Au temps t_0 , on introduit un seul individu infectieux au stade MI_{int} . Puis, à chaque pas de temps, on compte et on somme à l'infini, d'une part le nombre de nouveaux hôtes infectieux non gestants d'un fœtus infecté générés par le cas primaire parmi les hôtes sensibles et/ou mal vaccinés :

$$k_{MI \rightarrow I} = k_{S \rightarrow I} + k_{V \rightarrow I}$$

$$k_{S \rightarrow I} = c_{vh}n(1 - \theta_1 g)MI_{int} (S^*/P^*)$$

$$k_{V \rightarrow I} = c_{vh}n(1 - \theta_1 g)MI_{int} ((1-p)V^*/P^*);$$

et d'autre part, le nombre de nouveaux hôtes infectieux gestants d'un fœtus infecté générés par le cas primaire parmi les hôtes sensibles et/ou mal vaccinés :

$$k_{MI \rightarrow IB} = k_{S \rightarrow IB} + k_{V \rightarrow IB}$$

$$k_{S \rightarrow IB} = c_{vh}n\theta_1 g MI_{int} (S^*/P^*)$$

$$k_{V \rightarrow IB} = c_{vh}n\theta_1 g MI_{int} ((1-p)V^*/P^*).$$

Troisième étape : On calcule le rayon spectral de la matrice $K(t_0)$, $A(t_0)$.

$$K(t_0) = \begin{pmatrix} k_{I \rightarrow I} & k_{IB \rightarrow I} & k_{MI \rightarrow I} \\ 0 & 0 & k_{MI \rightarrow IB} \\ k_{I \rightarrow MI} & k_{IB \rightarrow MI} & 0 \end{pmatrix}$$

À chaque date d'introduction du cas primaire, on obtient une valeur différente de la fonction périodique A (cf. Fig. 3, article). R_S est la moyenne de la fonction A sur toutes les dates d'introduction (t) d'une période (ici, une année). Par nos calculs en environnement constant et la formulation explicite du R_0 , nous avons pu valider notre approche numérique en environnement constant, avant de l'appliquer au cas saisonnier. Cette méthode est facilement reproductible et fonctionne pour les modèles complexes.

III.4.3 Confrontation de $[R_0]$, R_0 et R_S

Afin de valider notre approche en environnement saisonnier, nous l'avons testée sur un exemple, légèrement modifié, extrait de l'article de Wang et Zhao (Wang et Zhao, 2008). Dans cet article, deux approches différentes d'approximation du R_0 sont comparées : celle qui calcule par une théorie semblable à celle de Floquet le R_0 et celle qui calcule $[R_0]$ comme la moyenne de la force d'infection sur la période infectieuse (la force d'infection étant variable en temps). L'exemple est un modèle simple de maladie à transmission vectorielle à quatre compartiments.

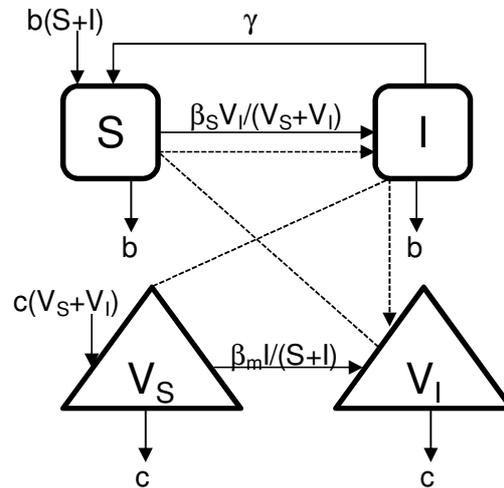


Figure III.2 : Modèle conceptuel de maladie à transmission vectorielle.
Les carrés représentent les états de santé des hôtes, les triangles ceux des vecteurs.

Soit le système d'EDO suivant, associé au modèle (Fig. III.2) (Wang et Zhao, 2008) :

$$\begin{cases} S' = b(S + I) - bS + \gamma - \beta_S S \frac{V_I}{V_S + V_I} \\ I' = -bI - \gamma + \beta_S S \frac{V_I}{V_S + V_I} \\ V_S' = c(V_S + V_I) - cV_S - \beta_m V_S \frac{I}{S + I} \\ V_I' = -cV_I + \beta_m V_S \frac{I}{S + I} \end{cases}$$

Dans ce modèle (Wang et Zhao, 2008), les individus de la population d'hôtes et de vecteurs sont divisés en deux états de santé : sensibles (S , V_S) et infectés (I , V_I). Les deux populations

sont supposées constantes. $\beta_S(t)$ et $\beta_m(t)$ sont des fonctions périodiques et représentent les taux de transmission variables en temps auxquels les hôtes sensibles (respectivement les vecteurs sensibles) s'infectent. Les hôtes ont une virémie d'une durée $1/\gamma$ et ne sont pas immunisés. On pose $\beta_S(t) = k(1 + \delta \cos(2\pi t))$ et $\beta_m(t) = \beta_0(1 + \delta \cos(2\pi t))$ (fonctions sinusoïdales basiques). Les fonctions n'étant pas définies précisément, nous les avons calibrées afin d'avoir $R_S = 1$ pour $k = 0.614$ (Wang et Zhao, 2008).

La méthode numérique décrite ci-avant est implémentée pour comparer notre indicateur R_S avec le nombre de reproduction de base moyen $[R_0]$ et le nombre de reproduction de base calculé par la théorie de Floquet R_0 , pour différentes valeurs de k et δ . Voici les résultats obtenus :

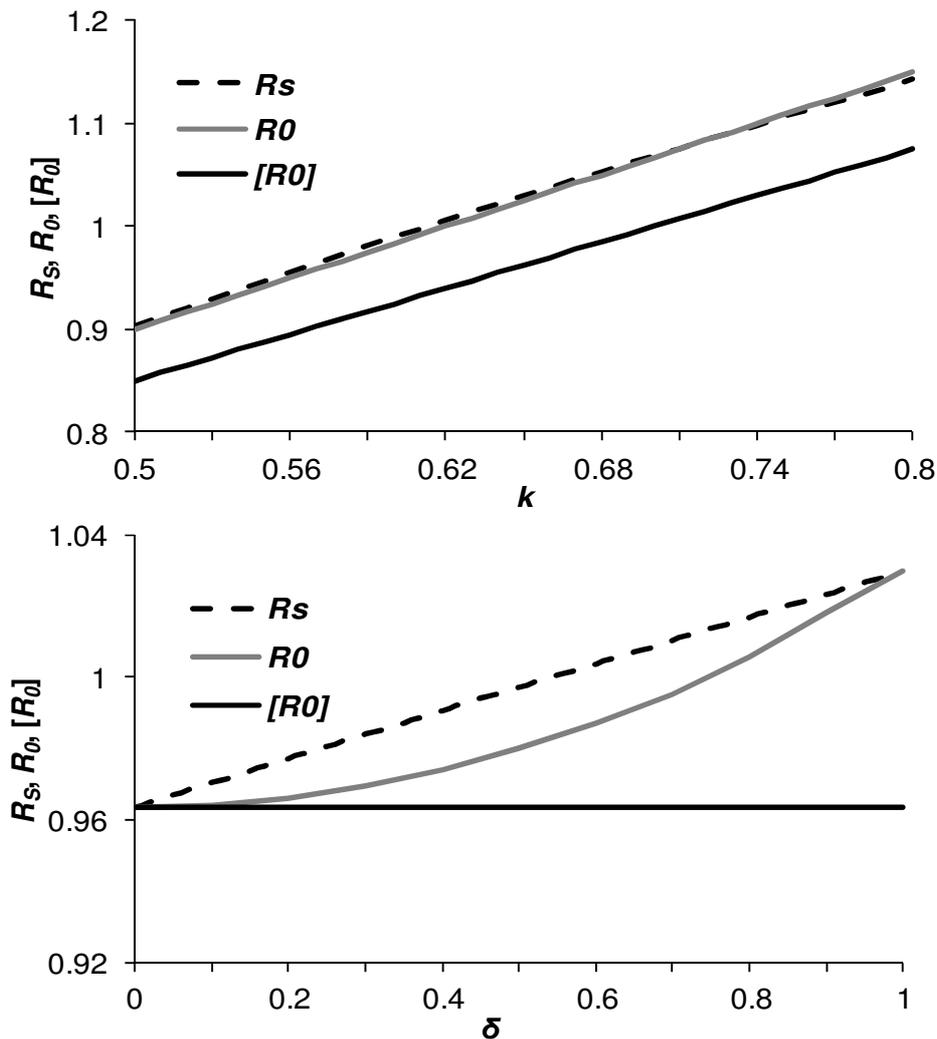


Figure III.3 : Comparaison entre R_S , R_0 et $[R_0]$ pour différentes valeurs de k et de δ .
 k et δ paramètres associés aux fonctions périodiques des taux de transmission.

D'après les figures ci-dessus (Fig. III.3) R_S ne correspond pas à $[R_0]$. Pourtant, même si R_S n'est pas exactement R_0 , notre méthode est une bonne approximation et ne peut en aucun cas être rejetée. Ces deux paramètres étant obtenus par approximation numérique, des incertitudes sont possibles et pourraient expliquer la différence obtenue sur la seconde comparaison (Fig. III.3).

Par conséquent, notre approche numérique a été validée en environnement constant et en environnement saisonnier. Elle permet d'estimer un homologue de R_0 en environnement saisonnier, R_S , par une méthode simple, reproductible et applicable à des modèles complexes à coefficients périodiques. R_S peut être utilisé comme critère de prédiction de la capacité d'invasion d'un agent pathogène dans une population d'hôtes.

III.5 Critère complémentaire en environnement saisonnier

En environnement saisonnier, il a été montré que malgré un $R_0 < 1$ (*i.e.* un infecté introduit dans une population totalement sensible ne générera pas plus d'un infecté), des épidémies pouvaient quand même se produire (Bacaër et Gomes, 2009 ; Bacaër et Ait Dads, 2011). Bacaër et Ait Dads ont montré que la taille finale d'une épidémie de grippe H1N1 variait de 38% à 94% selon la date d'introduction du premier cas infecté et le niveau de saisonnalité pour une même valeur de R_0 , l'amplitude saisonnière ayant le plus d'impact. Il est donc difficile de conclure sur la relation entre R_0 et la taille finale des épidémies en environnement saisonnier, et on peut penser que l'utilisation seule de ce critère ne suffit pas dans certains cas, notamment pour les maladies à transmission vectorielle caractérisées par une abondance en vecteurs fortement saisonnière.

Comme expliqué précédemment par la méthode que nous avons mise en place, R_S correspond à la moyenne sur toutes les dates d'introduction (t) d'une période de la fonction A . Cette fonction varie en fonction de l'abondance en vecteurs à la date d'introduction (t) du cas primaire et de la stratégie de vaccination choisie (Fig. III.4). Le but de l'implémentation de la vaccination dans notre modèle était de tester des stratégies de vaccination permettant une diminution importante de la prévalence d'infection, voire une éradication du virus au sein de la population hôte, *i.e.* diminuer R_S en dessous de 1. Cependant de telles stratégies respectant ce seuil assuraient une disparition totale du virus, rapide ou non, mais ne garantissaient pas l'absence d'épidémie (*cf.* Fig. 6, article). L'utilisation seule de R_S ne suffit pas toujours à prévenir du risque d'infection.

Nous nous sommes alors intéressés au maximum de la fonction A , noté A^* et au risque d'invasion de l'agent pathogène au sein d'une population partiellement vaccinée. En implémentant des stratégies drastiques de vaccination permettant d'obtenir $R_S < 1$ et $A^* < 1$, aucune épidémie ne pouvait se produire quelle que soit la date d'introduction du virus au sein de la population hôte. Par contre, si $R_S < 1$ et $A^* > 1$, alors pouvait se produire soit une petite épidémie si le virus n'était pas introduit durant le pic d'abondance en vecteurs, soit une épidémie majeure, persistant sur plusieurs années, si la date d'introduction du virus était aux alentours de la date du pic d'abondance en vecteurs (*cf.* Fig. 6, article). De plus, diminuer en dessous de 1 A^* entraîne la diminution de toutes les valeurs de la fonction A en dessous de 1 (Fig. III.4) et assure, de ce fait, le contrôle efficace de l'épidémie quelle que soit la date d'introduction du cas primaire au sein de la population hôte. Ainsi, A^* est un bon indicateur, complémentaire de R_S du risque d'invasion d'un agent pathogène dans une population donnée. Leur utilisation simultanée est nécessaire pour évaluer le contrôle du virus de sérotype 8 de la FCO par vaccination dans les régions à climat fortement saisonnier.

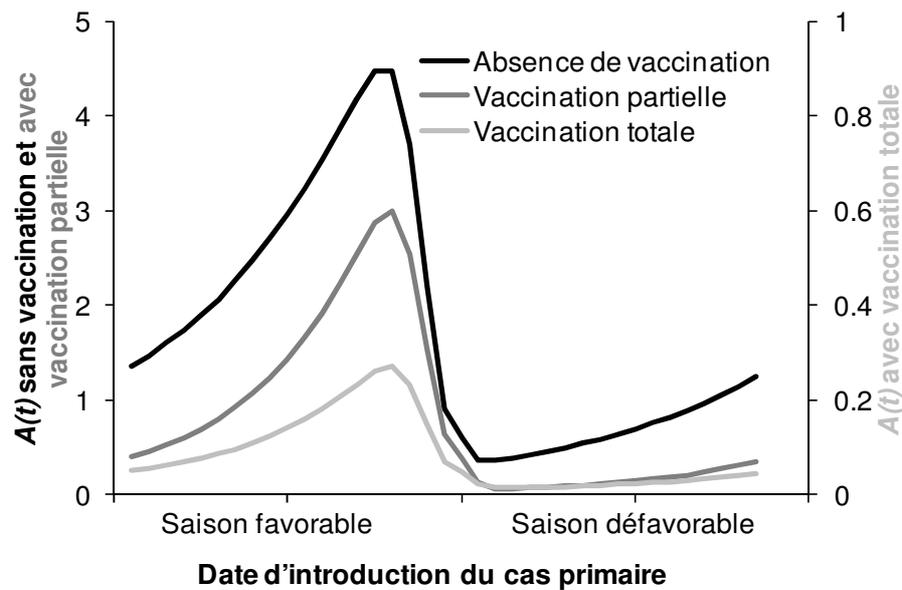


Figure III.4 : Variation de $A(t)$ en fonction de différentes stratégies de vaccination.

III.6 La propagation saisonnière du sérotype 8 du virus de la FCO et son contrôle

Journal of Theoretical Biology 291 (2011) 1–9



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Theoretical Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jtbi



Seasonal spread and control of Bluetongue in cattle

Maud V.P. Charron^{a,b,c,*}, Henri Seegers^{a,b}, Michel Langlais^c, Pauline Ezanno^{a,b}

^a INRA, UMR1300 Bio-agression, Épidémiologie et Analyse de Risque, BP 40706, F-44307 Nantes, France

^b Oniris, LUNAM Université Nantes Angers Le Mans, France

^c Université Bordeaux Segalen, UMR CNRS 5251, IMB, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 January 2011

Received in revised form

26 August 2011

Accepted 30 August 2011

Available online 17 September 2011

Keywords:

Vector-borne disease
Mathematical modelling
Sensitivity analysis
Vaccination
Vertical transmission

ABSTRACT

Bluetongue is a seasonal midge-borne disease of ruminants with economic consequences on herd productivity and animal trade. Recently, two new modes of transmission have been demonstrated in cattle for Bluetongue virus serotype 8 (BTV8): vertical and pseudo-vertical transmission. Our objective was to model the seasonal spread of BTV8 over several years in a homogeneous population of cattle, and to evaluate the effectiveness of vaccination strategies. We built a deterministic mathematical model accounting for the seasonality in vector abundance and all the modes of transmission. We proposed a counterpart of the basic reproduction number (R_0) in a seasonal context (R_S). Set $A(t)$ is the number of secondary cases produced by a primary case introduced at time t . R_S is the average of $A(t)$. It is a function of midge abundance and vaccination strategy. We also used A^* , the maximum of $A(t)$, as an indicator of the risk of an epidemic. Without vaccination, the model predicted a large first epidemic peak followed by smaller annual peaks if $R_S > 1$. When $R_S < 1$, small epidemics could occur if $A^* > 1$. Vaccination reduced R_S and A^* to less than one, but almost perfect vaccine efficacy and coverage were required to ensure no epidemics occurred. However, a lower coverage resulting in $R_S > 1$ could decrease infection prevalence. A further step would be to optimize vaccination strategies by targeting an appropriate period of the year to implement the vaccination.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

III.6.1 Résumé de l'article en français

De nombreux modèles de propagation du virus de la FCO ont été développés (Ward et Carpenter, 1996a, b) ; Gubbins *et al.*, 2008 ; Hartemink *et al.*, 2009 ; Szmaragd *et al.*, 2009 ; Durand *et al.*, 2010 ; Gubbins *et al.*, 2010 ; Szmaragd *et al.*, 2010 ; Szmaragd *et al.*, 2010 ; Ducheyne *et al.*, 2011 ; Napp *et al.*, 2011). Cependant, aucun ne tenait compte de la dynamique explicite de la population de vecteurs, *i.e.* la variation de l'abondance en vecteurs au cours du temps. Or, en climat tempéré, la propagation des agents pathogènes responsables de maladie à transmission vectorielle est souvent saisonnière. Ceci peut s'expliquer par la disponibilité en hôtes, par exemple la dynamique de propagation du virus du West Nile est rythmée en fonction des migrations des oiseaux (Durand et al, 2010), ou encore par le fait que le cycle de vie des vecteurs est gouverné par les températures et l'humidité. La prise en compte de la saisonnalité est donc indispensable dans l'étude des maladies à transmission vectorielle. Le virus de sérotype 8 de la FCO a persisté durant trois ans en Europe, avec un pic épidémique tous les ans. Sa propagation saisonnière peut s'expliquer par la dynamique de population saisonnière du vecteur.

L'objectif de cet article était de développer un modèle complet intégrant les différentes hypothèses faites sur le virus et son mode de transmission et d'implémenter un procédé de vaccination continue, comparable à une vaccination de masse, afin de tester différentes stratégies. Pour évaluer des stratégies de vaccination visant à réduire ce pic épidémique en pilotant le niveau de couverture vaccinale et l'efficacité du vaccin, nous avons choisi de calculer le nombre de reproduction de base, R_0 en environnement constant, puis d'approximer numériquement son homologue en environnement saisonnier, R_S . Nous avons validé notre approche numérique en environnement constant, puis en environnement saisonnier. Nous avons ensuite mis en place un indicateur complémentaire, A^* , nécessaire pour évaluer le risque d'invasion d'un agent pathogène en climat fortement saisonnier.

Une première approche en environnement constant a confirmé que sans saisonnalité l'étude de la propagation d'un virus à transmission vectorielle ne pouvait se faire que sur très peu d'années. Dans le cas du virus de sérotype 8 de la FCO sans vaccination, nos deux populations (hôtes et vecteurs) ont atteint un état d'équilibre endémique après un pic épidémique dès la fin de la première année. Cependant en intégrant une dynamique saisonnière pour la population de vecteurs, on a retrouvé la dynamique globale de propagation du virus observée durant les années qui ont suivi l'introduction de ce sérotype en France. En rendant saisonnière l'abondance en vecteurs, *i.e.* en mettant une capacité d'accueil en moucheron variant au cours de l'année, et en l'absence de vaccination, nous avons obtenu un premier pic épidémique fort suivi d'un pic épidémique moindre qui s'est répété tous les ans.

En plus de l'impact de la vaccination sur R_0 , R_S et A^* , nous avons étudié l'influence des autres paramètres du modèle sur ces paramètres seuils. Par une analyse de sensibilité, deux paramètres ont été révélés, le taux de piqûre et le taux de fertilité des vecteurs. Ces paramètres sont largement influencés par les conditions climatiques ; leurs valeurs exactes ne peuvent pas être identifiées, ils sont donc incertains. Une analyse de sensibilité globale (FAST étendue) nous a permis de montrer qu'aucune interaction n'existait entre ces paramètres et ceux pilotant la vaccination.

Pour finir, une étude de l'influence du taux de vaccination journalier et de l'efficacité du vaccin sur R_S et A^* a montré que seules des stratégies quasiment parfaites (taux journalier de

78% et efficacité de 95%) pourraient permettre de diminuer R_S et A^* en dessous de 1. Par contre si l'efficacité du vaccin était optimale, un taux de vaccination journalier de 7% suffirait à contrôler la propagation du virus de sérotype 8 de la FCO. Cependant, un taux journalier de 7% implique que 80% des bovins doivent être vaccinés en 22 jours, ce qui revient finalement à une vaccination de masse. Cependant, pour des stratégies de vaccination permettant d'obtenir $R_S < 1$ et $A^* < 1$, aucune épidémie ne se produit quelque soit la date d'introduction du virus. Par contre, pour $R_S < 1$ et $A^* > 1$, la taille de l'épidémie dépend de la date d'introduction du virus par rapport à la date du pic d'abondance en vecteurs.

Pour conclure, nous avons développé un modèle de la propagation du sérotype 8 de la FCO tenant compte de la saisonnalité du vecteur et des deux modes de transmission (vertical et pseudo vertical) récemment décrits. Pour analyser les différents scénarii de propagation du virus et de vaccination, nous avons introduit un nouveau paramètre R_S . Nous avons vérifié numériquement qu'il pouvait être utilisé comme valeur seuil et l'avons combiné à A^* , pour plus de précision sur l'estimation du risque d'invasion de l'agent pathogène. Grâce à ces paramètres, nous avons montré qu'une stratégie de vaccination plus ou moins applicable sur le terrain permet une diminution de la prévalence d'infection. L'approche développée peut être utilisée pour d'autres maladies vectorielles dont l'abondance en vecteurs joue un rôle important dans la propagation de l'agent pathogène.

Une des limites de notre modèle est la modélisation du processus de vaccination en continu. Même avec un taux journalier de vaccination faible, la population d'hôtes est rapidement entièrement vaccinée. En comparaison, sur le terrain, la vaccination de masse peut prendre du temps, et les campagnes de vaccination s'étalent en général sur plusieurs mois. Ainsi un processus de vaccination continu était plus réaliste qu'un processus de vaccination à date fixée. Notre modèle tenant compte de la saisonnalité, une prochaine étape pourrait être de cibler les meilleures périodes de l'année pour vacciner suivant la date d'apparition ou de réapparition du virus.

III.6.2 Abstract

Bluetongue is a seasonal midge-borne disease of ruminants with economic consequences on herd productivity and animal trade. Recently, two new modes of transmission have been demonstrated in cattle for Bluetongue virus serotype 8 (BTV8): vertical and pseudo-vertical transmission. Our objective was to model the seasonal spread of BTV8 over several years in a homogeneous population of cattle, and to evaluate the effectiveness of vaccination strategies. We built a deterministic mathematical model accounting for the seasonality in vector abundance and all the modes of transmission. We proposed a counterpart of the basic reproduction number (R_0) in a seasonal context (R_S). Set $A(t)$ is the number of secondary cases produced by a primary case introduced at time t . R_S is the average of $A(t)$. It is a function of midge abundance and vaccination strategy. We also used A^* , the maximum of $A(t)$, as an indicator of the risk of an epidemic. Without vaccination, the model predicted a large first epidemic peak followed by smaller annual peaks if $R_S > 1$. When $R_S < 1$, small epidemics could occur if $A^* > 1$. Vaccination reduced R_S and A^* to less than one, but almost perfect vaccine efficacy and coverage were required to ensure no epidemics occurred. However, a lower coverage resulting in $R_S > 1$ could decrease infection prevalence. A further step would be to optimize vaccination strategies by targeting an appropriate period of the year to implement the vaccination.

III.6.3 Introduction

Insect-borne disease spread is seasonal in temperate regions. This is due to variations in the availability of either the host, such as migratory birds which are required for the spread of West Nile Virus (Durand and al., 2010), or the insect vector, whose life cycle is governed largely by temperature and humidity (Gerry and Mullens, 2000; Danks, 1994). Therefore, the pathogen transmission will be reduced during the unfavourable season because of a lack of contact between hosts and vectors. Vector-borne diseases may even spontaneously fade out, if the absence of contact persists.

Bluetongue is a midge-borne disease that constrains ruminant movement and trade, and reduces herd productivity (Velthuis *et al.*, 2009; MacLachlan and Osburn, 2006). In 2006, the serotype 8 of the virus (BTV8) invaded northern Europe. Native midge species were identified as Bluetongue vectors and cattle developed clinical signs after infection by BTV8. The virus has persisted over three years in Europe, with annual epidemic peaks. Seasonal spread of Bluetongue can be explained by the seasonal population dynamics of the vector. To control Bluetongue spread, a massive vaccination program of cattle and sheep has been implemented in most affected countries. However, the observed viral persistence, despite a dramatic reduction in vector abundance during winter and the vaccination implemented in 2008, indicates either that vaccination was not effective enough for rapid control, or that only partial vaccination was achieved. Therefore, the effectiveness of vaccination strategies against Bluetongue should be evaluated in a seasonal context. Modelling is a pertinent approach, enabling the comparison of numerous scenarios through simulation.

The basic reproduction number, R_0 , one of the most important concepts in epidemiology, enquires about the invasion ability of a pathogen (Lopez *et al.*, 2002; Van Den Driessche and Watmough, 2002). R_0 is the expected number of secondary cases generated by a typical infected individual during its infection period when introduced into a fully susceptible population. If R_0 is greater than one, the virus can spread in the population; if it is less than one, the infection fades out (Lopez *et al.*, 2002; Van Den Driessche and Watmough, 2002). Therefore, strategies decreasing R_0 to below one enable the control of disease spread. For vector-borne diseases, R_0 accounts for secondary cases generated by both a typical infected host and a typical infected vector. R_0 formulation accounts for parameters of the population dynamics of both vectors and hosts (Diekmann and Heesterbeek, 2000). The identification of controllable parameters which influence R_0 will aid in reducing the spread of Bluetongue.

Different models of Bluetongue spread have been developed but none explicitly included the vector population dynamics, i.e. the variation of vector abundance over time. A first state transition model has been proposed for different sets of climatic scenarios (Ward and Carpenter, 1996a,b), but this model cannot be used in situations other than those of Australia. Two European studies (Gubbins *et al.*, 2008; Hartemink *et al.*, 2009) identified the temperature dependent parameters which influence R_0 , but did not specifically represent the midge population dynamics. Moreover stochastic models have been developed to study incursion scenarios and control strategies (Gubbins *et al.*, 2010; Szmargd *et al.*, 2010; Szmargd *et al.*, 2010). All these studies clearly concluded that vector seasonality should be accounted for when modelling BTV8 spread.

Our objective was to model the seasonal spread of BTV8 in a homogeneous population of cattle according to the vaccination strategies used. The model was simplified to focus on the major components of BTV8 spread: the seasonality of the vector population and the virus

transmission. Recently, two new modes of transmission have been highlighted in cattle: the vertical transmission, *i.e.* the transplacental transmission, and the pseudo-vertical transmission, *i.e.* a contact transmission between an infected cow and its susceptible newborn calf (De Clercq *et al.*, 2008a, 2008b; Menzies *et al.*, 2008; Desmecht *et al.*, 2008). Here, we proposed an epidemiological model including this new knowledge and accounting for the seasonality of the vector population. With such a model, the BTV8 spread could be modelled over several years. We compared the BTV8 spread with and without seasonality in order to assess its influence. R_0 was calculated without seasonality. To account for seasonality, a counterpart of R_0 was proposed called R_S (for $R_{Seasonal}$). Moreover, vector population dynamics is highly seasonal, with an abrupt increase in abundance, whereas vector lifespan is short. Therefore, we used an additional indicator of the local risk of epidemic occurrence: the maximum number of secondary cases that may be produced by a primary case given the introduction date, called A^* . We identified parameters which had the most influence on R_0 , R_S and A^* by a sensitivity analysis. We also evaluated the effectiveness of vaccination strategies through their ability to reduce these indicators to below one and thereby modify the disease spread.

III.6.4 Model and methods

Model description

The biological system and the resulting model assumptions

Three actors are necessary for Bluetongue spread: the virus (BTV8), the vector (a midge), and the host (a ruminant). As the virus is not excreted, indirect transmission is not possible, therefore transmission is mainly vectorial. However vertical transmission can occur by either infected sperm or via the transplacental route in the female host (De Clercq *et al.*, 2008; De Clercq *et al.*, 2008). Only female vectors can transmit/acquire the virus when gorging with host blood which is necessary for egg maturation (Mellor *et al.*, 2000; EFSA, 2007). Therefore, only female vectors were modelled. They have a short lifespan from ten to twenty days (EFSA, 2007; Gould and Higgs, 2009). In Europe, vectors are numerous and have a large geographical distribution (Mellor *et al.*, 2000; EFSA, 2007). Therefore, we assumed the vector population to be geographically homogeneous, *i.e.* lots of midges almost everywhere. Initially we assumed vectors are homogeneous over time, as they may survive during the unfavourable season on farms. Then, as their life cycle is governed by climatic conditions (Mellor *et al.*, 2000; EFSA, 2007) and only a few vectors may survive during winter, we modelled a seasonal vector population dynamics. With respect to the host, we assumed that viral spread was more due to vector than host movements. Therefore, we neglected the host population structure in herds. Cattle are a reservoir for Bluetongue virus due to a longer period of viremia and greater viral multiplication than in other ruminant hosts (Goltz, 1978). Moreover, in Europe, the cattle population is large. Therefore, we focused on only cattle, and ignored other hosts. In our model, the cattle population was considered to be constant in size and open with selling/culling and renewal/births. Only females were included as the number of adult males in the cattle population is low in Europe because most males are sold young. As both the vector and host populations are large, we built a deterministic model.

Table 1: Parameters of the model of the BTV8 spread in midge and cattle populations.

Cattle parameters	Description	Value	References
$1/\eta$	Duration of immunity induced by maternal antibodies (days)	30,42	Hassig <i>et al.</i> (2007)
m^{S_0}	Calf mortality rate (per day)	$1,22 \cdot 10^{-3}$	a
b_1	Birth rate (per day)	$6,94 \cdot 10^{-4}$	a
m	Exit rate (selling and culling) (per day)	$6,95 \cdot 10^{-4}$	a
λ^S	Purchase rate	2%	b
θ_1^I	Proportion of pseudo-vertical transmission	35%	c
θ_1	Proportion of vertical transmission	37%	De Clercq <i>et al.</i> (2008); Desmecht <i>et al.</i> (2008); Maclachlan and Osburn (2008)
g	Conception rate	38%	c
$1/\alpha$	Duration of viremia (days)	60	Luedke <i>et al.</i> (1977)
$1/\alpha^{RB}$	Duration of <i>RB</i> health state (days)	114	c
$1/\alpha^{RBV}$	Duration of <i>RBV</i> health state (days)	139	c
b_1^{RB}	Birth rate to animal in state <i>RB</i> rate (per day)	$\alpha^{RB}/2$	
b_1^{RBV}	Recruitment from <i>RBV</i> rate (per day)	$\alpha^{RBV}/2$	
ε	Disease induced mortality rate (per day)	0,9999	EFSA (2007)
$1/\zeta$	Duration of viremia if animal has been vaccinated (days)	35	Savini <i>et al.</i> (2008)
v	Vaccination rate	0 – 100%	managed
p	Vaccine efficacy	0 – 100%	managed
$1/\delta$	Duration of vaccine immunity (days)	365	Savini <i>et al.</i> (2008); Wäckerlin <i>et al.</i> (2010)
c_{vh}	Probability of transmission from vector to host	0,92	EFSA (2007); O'Connell (2002)
Midges parameters	Description	Value	References
c_{hv}	Probability of transmission from host to vector	0,15	Carpenter <i>et al.</i> (2006); Gerry <i>et al.</i> (2001)
n	Biting rate	0,25	EFSA (2007)

b_2	Fertility rate	6,1	EFSA (2007)
m_2	Mortality rate	1/21	Mellor <i>et al.</i> (2000); EFSA (2007)
K_2	Carrying capacity	10^9 *	c
k_2	Density-dependence mortality rate	$\frac{b_2 - m_2}{K_2}$	b
$1/\rho$	Duration of extrinsic incubation period	10	EFSA (2007); Gould and Higgs (2009)

* with seasonality $K_2 = 10^{\wedge}(1.15 \exp(\sin(\omega\pi)) + |\sin(\omega\pi)|)) + 10^{\wedge}(1.20 \exp(\sin(\omega\pi(t - \varphi)) + |\sin(\omega\pi(t - \varphi))|))$

with $\omega = \frac{1}{182.5}, \varphi = 70$

a: agricultural statistics; b: calculated to ensure a constant host population; c: to our best knowledge;

The mathematical model of BTV8 spread

At the disease-free state and with seasonality, the vector population was assumed to have a logistic growth with $K_2(t) = \frac{b_2 - m_2}{k_2(t)}$ the carrying capacity of the environment dependant on

the vector fertility (b_2), mortality (m_2) and density-dependant mortality (k_2) rates. The condition $b_2 - m_2 > 0$ was verified, i.e. a positive growth rate of the population (Tab. 1). The parameter K_2 was assumed periodic to obtain a single annual peak in the vector abundance during the favourable season (summer in Europe). Without seasonality parameters were assumed constant. When virus is present, vectors can be of three mutually exclusive health states (Fig. 1): susceptible (MS), latent (ME) and infectious (MI). The latency period ($1/\rho$; Tab. 1) was accounted for as it lasts almost as long as life expectancy.

The existence of a disease-free state for hosts was conditioned by $m > b_1$, with b_1 the birth rate and m the exit rate (culling and selling). This is generally true in typical European farming practice, in that some animal purchases ($A^S > 0$) are required to ensure a constant herd size. When virus is present, hosts can be of six mutually exclusive health states (Fig. 1): susceptible, protected (S_0) or not protected (S) by maternal antibodies, infected, carrying (IB) or not carrying (I) an infected foetus, recovered, carrying (RB) or not carrying (R) an infected foetus. Maternal protection lasts for $1/\eta$ days (Tab. 1), with animals in state S_0 then becoming S . The exit rate from state S_0 (m_{S_0}) was higher than the exit rate from other states (m) because only calves belonged to state S_0 (which have a higher mortality rate than adult animals). Disease-related mortality is low (ε) and only affected states I and IB . The viremia duration (i.e. the time spent in I and IB) was $1/\alpha$. When recovered, animals from state I (IB) became R (RB). The time spent in RB , $1/\alpha^{RB}$, corresponded to a residual gestation time (see later), with animals transiting from RB to R at calving. Parameter values (Tab. 1) enabled globally stable host and vector (without seasonality) populations. For cattle, we considered a population with a global renewal rate of 30%, a yearly calving rate of 90%, an exit rate during the first six months of life of 20%, and a yearly selling rate of heifers of 11%.

Vectorial transmission occurred if a susceptible host (S) bitten by an infected midge (MI) became infectious or if a susceptible midge (MS) became latent after having bitten an

infectious host (I or IB). Incidence functions were frequency dependant for hosts and vectors (Eq. 1).

In addition, for animals in mid gestation (proportion g of S), the vectorial transmission could also result in vertical transmission (with probability θ_1) (De Clercq *et al.*, 2008; De Clercq *et al.*, 2008; Desmecht *et al.*, 2008 ; Maclachlan and Osburn, 2008). As the duration of viremia was shorter than the remaining gestation period, infected calves (I) would be born to recovered animals (RB) at rate b_1^{RB} (half the transition rate from RB to R as only females were modelled). The duration of state RB was related to the period of the gestation during which vertical transmission could occur. We accounted for the pseudo-vertical transmission (Menzies *et al.*, 2008), *i.e.* infection just after birth due to the proximity with the infected mother (θ_1^I ; Tab. 1).

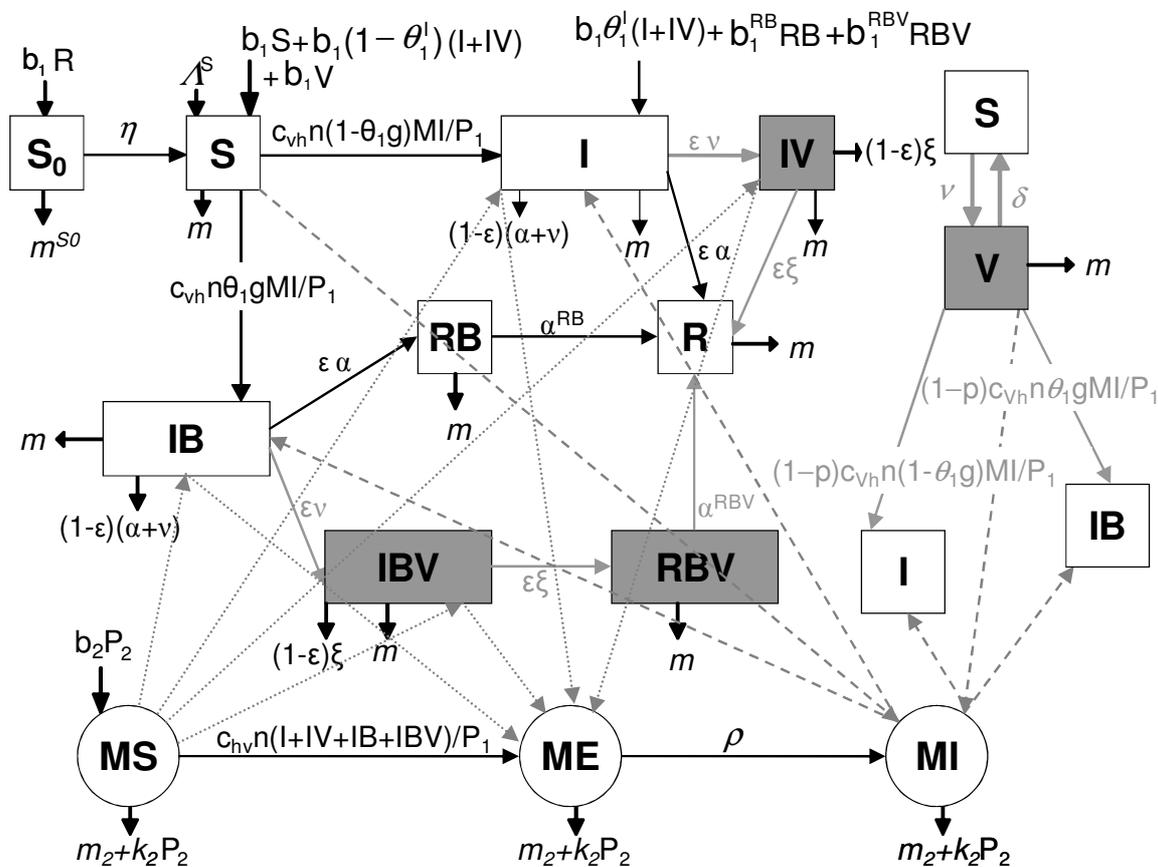


Figure 1: Conceptual model of the BTV8 spread and control by vaccination. Squares represent the health states of cattle, circles those of midges. In white, the model without vaccination; in grey, the vaccination states. Parameters are defined in Tab. 1.

To study vaccination strategies, four states were added. Individuals of all health states were indifferently vaccinated at the daily vaccination rate v . If the animal was susceptible before vaccination, it became vaccinated (V). It could still become infected depending on the vaccine efficacy p . If the animal was infected before vaccination, it became IV (or IBV if carrying an infected foetus). Vaccination was assumed to reduce the infectious period (Savini *et al.*,

2008), with viremia of infected and vaccinated animals lasting $1/\zeta < 1/\alpha$. Animals in state *IBV* became *RBV* once viremia ended. Equally, as for *RB* animals (see above), *RBV* animals became *R* after calving, with $1/\alpha^{RBV} > 1/\alpha^{RB}$ as viremia was shorter for *IBV* animals than for *IB* animals. Vaccinating a recovered animal had not any effect. The protection induced by vaccination lasted $1/\delta$ days (Savini et al., 2008; Wäckerlin et al., 2010), with vaccinated animals then becoming susceptible again.

The dynamics of hosts and vectors are described by the following ODE system (Eq. 1).

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dS_0}{dt} = -(\eta + m_{S_0})S_0 + b_1R \\
 \frac{dS}{dt} = -c_{vh}n \frac{MI}{P_1} S + \eta S_0 - (m + v)S + b_1(S + V + (1 - \theta_1^I)(I + IV)) + \delta V + A^S \\
 \frac{dI}{dt} = c_{vh}n(1 - \theta_1^g) \frac{MI}{P_1} (S + (1 - p)V) - (v + m + \alpha)I + b_1\theta_1^I(I + IV) + b_1^{RB}RB + b_1^{RBV}RBV \\
 \frac{dIV}{dt} = -(\zeta + m)IV + \varepsilon vI \\
 \frac{dIB}{dt} = c_{vh}n\theta_1^g \frac{MI}{P_1} (S + (1 - p)V) - (v + m + \alpha)IB \\
 \frac{dIBV}{dt} = -(\zeta + m)IBV + \varepsilon vIB \\
 \frac{dRB}{dt} = -(\alpha^{RB} + m)RB + \varepsilon \alpha IB \\
 \frac{dRBV}{dt} = -(\alpha^{RBV} + m)RBV + \varepsilon \zeta IBV \\
 \frac{dR}{dt} = -mR + \varepsilon \zeta IV + \varepsilon \alpha I + \alpha^{RB}RB + \alpha^{RBV}RBV \\
 \frac{dV}{dt} = -c_{vh}n \frac{MI}{P_1} (1 - p)V - (\delta + m)V + vS \\
 \frac{dMS}{dt} = -c_{hv}n \left(\frac{I + IV + IB + IBV}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)MS + b_2P_2 \\
 \frac{dME}{dt} = c_{hv}n \left(\frac{I + IV + IB + IBV}{P_1} \right) MS - (m_2 + k_2(t)P_2)ME - \rho ME \\
 \frac{dMI}{dt} = -(m_2 + k_2(t)P_2)MI + \rho ME
 \end{array} \right. \quad (\text{Eq. 1})$$

With seasonality, there was a seasonal disease-free state with an annual peak for the vector population abundance. This peak reached the carrying capacity assumed in the constant environment. For the cattle population equilibrium state was $(0, S^*, 0, 0, 0, 0, 0, 0, V^*)$ with

$$S^* = \frac{A^S(m + \delta)}{(m + \delta + v)(m - b_1)} \quad \text{and} \quad V^* = \frac{vA^S}{(m + \delta + v)(m - b_1)}.$$

Without seasonality, there was a constant disease-free state also for the vector population: $x_0 = (0, S^*, 0, 0, 0, 0, 0, 0, V^*, MS^*, 0, 0)$. S^* and V^* remained the same, and $MS^* = K_2$.

The basic reproduction number and its counterpart

We proposed a counterpart of R_0 which considered seasonality in the vector abundance, R_S . It corresponded to the average of $A(t)$, $A(t)$ being the number of secondary cases generated by a primary case introduced at time t in a population at the disease-free equilibrium. The average was calculated over the duration of the period leading to the vector seasonality. $A(t)$ was the principal eigenvalue of an operator too complicated to describe (Bacaër, 2007; Wang and Zhao, 2008; Bacaër and Guernaoui, 2006). There was no closed expression form. Therefore, we proposed a numerical method to evaluate R_S (see Appendix A for more details). We converted the continuous time model (Eq. 1) into a discrete time one by using the Euler method and implemented it in Scilab (Scilab is a trademark of INRIA, Copyright ©1989-2007). Then, the approach consisted of counting the cumulative number of newly infected individuals generated by the primary case (and only this case) introduced at time t in a population which was in the seasonal disease-free state. We performed this calculation three times, for each type of primary cases (I , IB , MI). $A(t)$ is the spectral radius of the next generation operator (NGO, (Lopez *et al.*, 2002; Van Den Driessche and Watmough, 2002)) obtained numerically, $K(t)$:

$$K(t) = \begin{pmatrix} k_{I \rightarrow I} & k_{IB \rightarrow I} & k_{MI \rightarrow I} \\ k_{I \rightarrow IB} & k_{IB \rightarrow IB} & k_{MI \rightarrow IB} \\ k_{I \rightarrow MI} & k_{IB \rightarrow MI} & k_{MI \rightarrow MI} \end{pmatrix} (t).$$

Each coefficient represented the number of secondary cases generated by the introduction of an infectious individual. For example, $k_{I \rightarrow MI}$ was the number of infected midges (MI) generated by one infected animal (I) introduced. As the vector population was seasonal, $A(t)$ varied with the date of introduction of the primary case, in association with midge abundance close to this date. R_S was then computed as mean ($A(t)$). We verified for a simple vector-borne disease model as proposed by Wang and Zhao (2008) that R_S corresponded to R_0 , obtained based on the Floquet Theory (Bacaër, 2007), and not to $[R_0]$ the average of the periodic contact rate over the duration of the infectious state. In addition, as the vector population dynamics was highly seasonal, we expected that epidemics may occur even with $R_S < 1$ (Bacaër and Gomes, 2009) and therefore we identified also the date of virus introduction that maximised $A(t)$ and we defined as an indicator $A^* = \max(A(t))$ to evaluate the local risk of epidemic occurrence in a worst case situation. A^* is not a reproduction number but is an indicator of the expected number of secondary cases in case of virus introduction during the worst period of vector abundance. We verified numerically that decreasing A^* to below one in this worst case scenario implied decreasing all values of $A(t)$ to below one, irrespective of introduction date, therefore decreasing also R_S to below one.

Without seasonality, R_0 is the spectral radius of the matrix K ; it can be expressed in a closed but algebraically complex form. From the conceptual model (Fig. 1), we deduced each coefficient of K in this constant case. For example for the first column, an animal in state I was introduced. It could infect its newborn calf, giving birth to $b_1 \theta_1^I$ infected animals during the time spent in I $\frac{1}{(\alpha + \nu + m)}$, and to $b_1 \theta_1^I \varepsilon \nu$ during the time spent in IV $\frac{1}{((\alpha + \nu + m)(\zeta + m))}$ if vaccination is performed. It could infect midges during the time spent

in I or in IV at rate $\frac{c_{hv}n\rho\left(\frac{MS^*}{P_1^*}\right)}{(b_2 + \rho)}$. It could not generate an individual of state IB . Equally, we obtained the other coefficients:

$$k_{I \rightarrow I} = \frac{b_1 \theta_1^I}{(\alpha + \nu + m)} + \frac{b_1 \theta_1^I \varepsilon \nu}{(\alpha + \nu + m)(\zeta + m)},$$

$$k_{IB \rightarrow I} = \frac{b_1^{RB} \varepsilon \alpha}{(\alpha + \nu + m)(\alpha^{RB} + m)} + \frac{b_1^{RBV} \varepsilon \nu \varepsilon \zeta}{(\alpha + \nu + m)(\zeta + m)(\alpha^{RBV} + m)},$$

$$k_{MI \rightarrow I} = \frac{c_{vh}n(1 - \theta_1 g) \left(\frac{S^* + (1 - p)V^*}{P_1^*} \right)}{b_2},$$

$$k_{MI \rightarrow IB} = \frac{c_{vh}n\theta_1 g \left(\frac{S^* + (1 - p)V^*}{P_1^*} \right)}{b_2},$$

$$k_{I \rightarrow MI} = k_{IB \rightarrow MI} = \frac{c_{hv}n\rho\left(\frac{MS^*}{P_1^*}\right)}{(b_2 + \rho)} \left(\frac{1}{(\alpha + \nu + m)} + \frac{\varepsilon \nu}{(\alpha + \nu + m)(\zeta + m)} \right),$$

$$k_{I \rightarrow IB} = k_{IB \rightarrow IB} = k_{MI \rightarrow MI} = 0.$$

As we had the explicit formulation of R_0 in a constant environment, we validated our numerical approach by verifying the good agreement of the closed form of R_0 with the numerically approximated R_0 in a constant environment.

Sensitivity analysis

To identify the parameters (other than vaccination parameters) which influenced R_0 , R_S and A^* , we carried out a sensitivity analysis (SA) using FAST (Fourier Amplitude Sensitivity Test) methodology (Saltelli *et al.*, 2000). Such an analysis evaluates how model outputs vary according to variations in model parameters. Both the principal effects and the parameter interactions were quantified, simultaneously varying all the parameters. Each of our parameters varied between -10% and +10% of its nominal value, 1000 values being generated per parameter, resulting in 18000 scenarios without seasonality and 21000 scenarios with seasonality. Two parameters were not accounted for: host exit rate (m) and birth rate (b_1). Indeed, their numeric values are linked to maintain a constant size of the host population: $m > b_1$. We verified that a change of 10% in both these parameters only slightly modified R_0 , R_S and A^* (not shown). Then, we identified parameters which variations resulted in a decrease in

R_0 , R_S and A^* . We considered a parameter to be influential if it contributed to more than 10% of the variance of model outputs. This result highlighted alternative strategies to control BTV8 spread besides vaccination.

Scenarios of vaccination

First, we studied the effect of varying the daily vaccination rate (ν) and the vaccine efficacy (p) on R_0 , R_S and A^* . ν and p were percentages and therefore could vary between 0 and 100%, the maximum only being reached if all the animals were vaccinated daily and if the vaccine was completely efficient. We calculated R_0 , R_S and A^* as functions of these parameters. Secondly, accounting for the seasonality in the vector abundance, we studied the effect of the daily vaccination rate and vaccine efficacy on BTV8 spread, and particularly the ability of the vaccination strategy to reduce the peak of infected hosts. To evaluate the relevance of the vaccination strategies, we compared two situations, one for which $R_S, A^* < 1$ and another for which $R_S < 1$ and $A^* > 1$.

III.6.5 Results

The seasonal spread of BTV8

Epidemic curves

Without seasonality and vaccination, after one epidemic peak the vector population reached an endemic state within one year (Fig. 2a). However, not all midges became infectious because their life span is short. During the first year, 90% of cattle were infected by the virus before recovering (Fig. 2b). After one and a half years, an endemic state was reached, the population having largely recovered. With seasonality (Fig. 2c and 2d), we observed a large first epidemic peak in both the vector and host populations. Then, numerically a periodic endemic state was observed with an annual epidemic peak. There were enough new susceptible hosts to enable a recurring annual epidemic. Subsequent epidemic peaks were much smaller than the first one which occurred in a fully susceptible population.

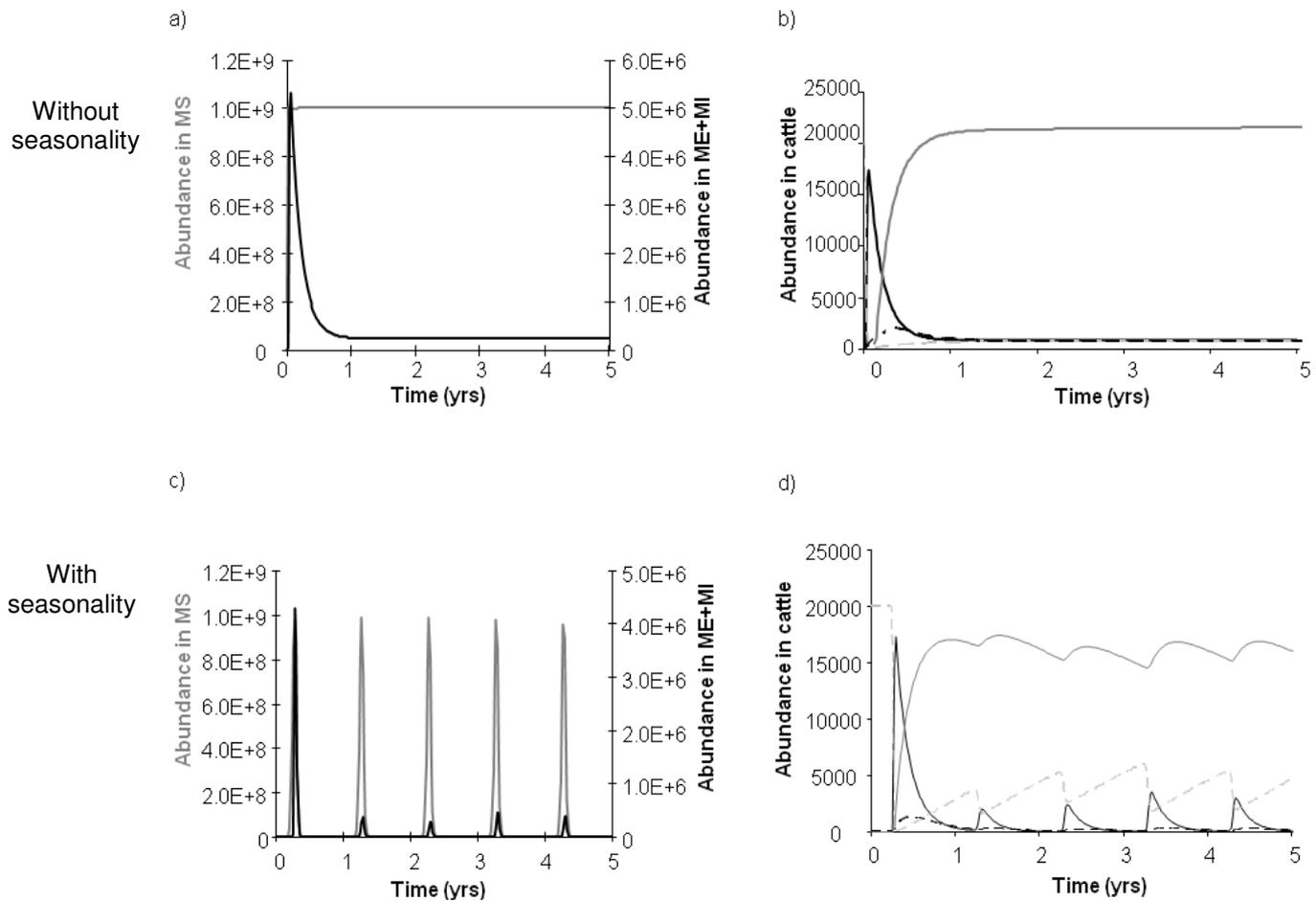


Figure 2: The BTV8 spread in midge and cattle populations. On the left, the midge population without (a) and with (c) seasonality: in grey, susceptible midges (MS); in black, infected midges ($ME+MI$). On the right, the cattle population without (b) and with (d) seasonality: in black, in solid line, infected animals ($I+IB$), in dotted lines, recovered animals carrying an infected foetus (RB); in dark grey, recovered animals (R); in light grey, susceptible animals (S).

Parameters contributing to R_0 , R_S and A^* variations

With seasonality, the BTV8 introduction date which maximised $A(t)$, for our data, was the 14th of July (Fig. 3), *i.e.* just before the maximum in vector abundance (which occurred the 31st of July). R_0 was always larger than R_S and $A(t)$, presumably due to the variation in midge abundance over time, which reduced the period of contacts between hosts and vectors. When $R_S > 1$, the epidemic size was constant, 82% of the cattle population had been infected.

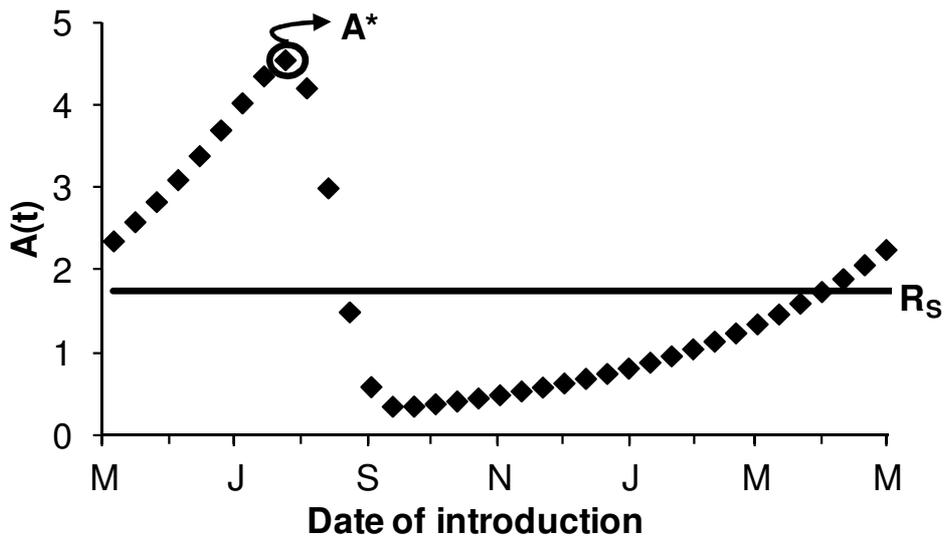


Figure 3: Definition of R_S and A^* as function of $A(t)$.

$A(t)$ is the number of secondary cases generated by a primary case introduced at time t .

The sensitivity analyses of R_0 , R_S or A^* showed they were influenced by the same parameters. However, the contribution of the various parameters was greater with seasonality (Fig. 4). Amongst the 25 model parameters, only two contributed to more than 10% of R_0 , R_S or A^* variations: n , the biting rate, and b_2 , the midge fertility rate. The value of n assumed that a midge needs a blood meal every four days (EFSA, 2007). This value actually depends on temperature, such that the biting rate may be higher during the favourable season and lower during winter. The value of b_2 was estimated, dependent upon the number of eggs laid, their survival rate, the sex-ratio, and the time between laying two different batches of eggs. All these factors are also affected by temperature (Gerry and Mullens, 2000). However, as their exact values have not been identified, b_2 remained uncertain. Finally, the decrease in the viremia duration of infected and vaccinated animals did not contribute to R_S and A^* variations, and therefore could be neglected.

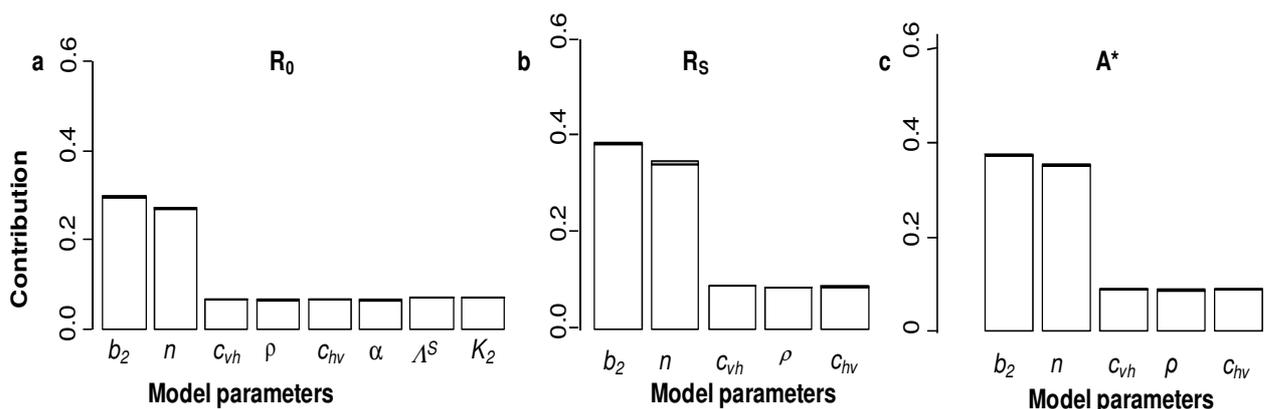
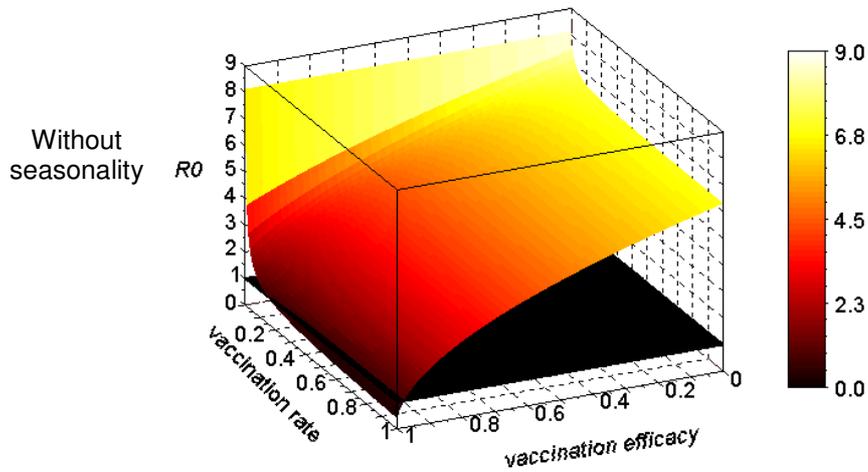


Figure 4: Variations of R_0 (a), R_S (b) and A^* (c) without vaccination.

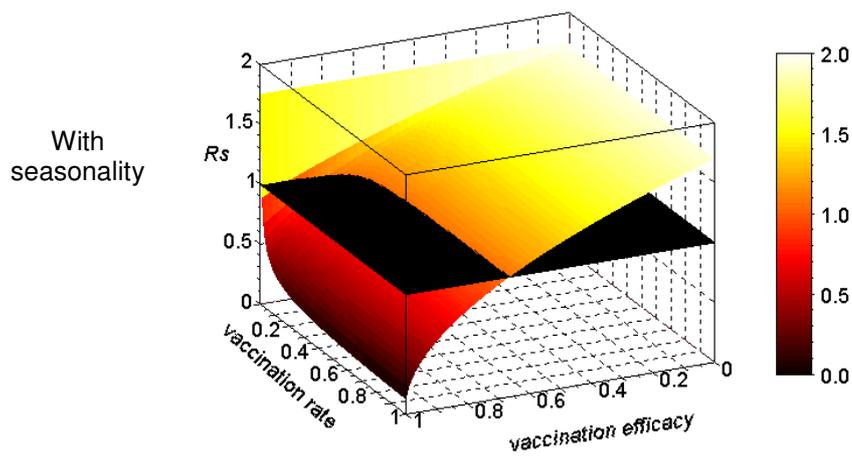
In white, the main effects; in grey, the interactions.

A sensitivity analysis was done including vaccination parameters (not shown). There was no interaction between parameters. Therefore, vaccination parameters could be considered separately.

a)



b)



c)

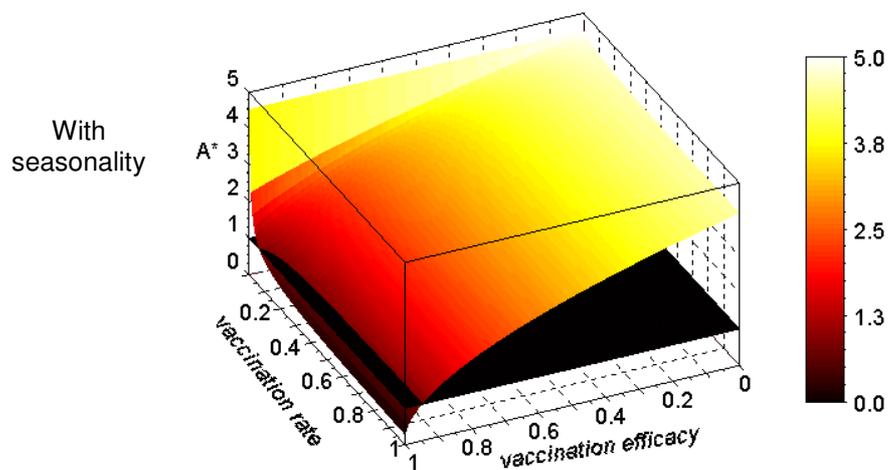
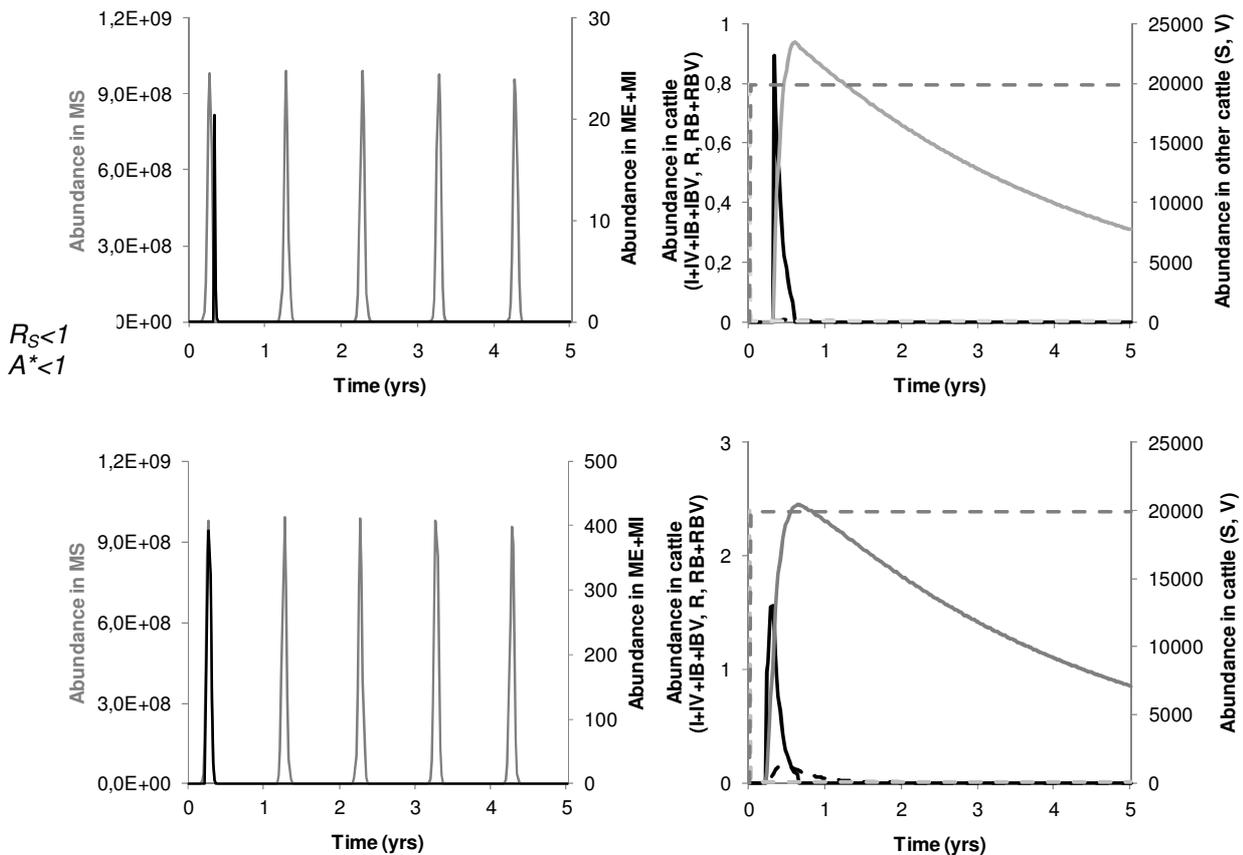


Figure 5: Variations of R_0 (a), R_S (b) and A^* (c) with the daily vaccination rate and the vaccine efficacy. The light plane represents $R_0(R_S, A^*)=1$. The darker the surface, the lower $R_0(R_S, A^*)$.

Control of BTV8 spread by vaccination

Vaccination strategies were defined by two factors: daily vaccination rate and vaccine efficacy. Aiming to reduce R_0 , R_S or A^* to less than one, we focused on paired values for these factors which were situated below the threshold plane $R_0(R_S, A^*)=1$ (Fig. 5). With poor vaccine efficacy, it was difficult to reduce R_0 , R_S or A^* to less than one, whereas for 100% efficacy, daily vaccination rates of respectively 16%, 0.55% or 7% were adequate to control BTV8 spread. It has to be noticed that a daily vaccination rate of 7% implied that 80% of the cattle were vaccinated within 22 days of vaccination initiation, such a low daily vaccination rate still achieving wide vaccination coverage. On the other hand, a daily vaccination rate of 0.55% implied that 60% of the cattle were vaccinated in four months. The paired values to obtain $R_0 < 1$, $R_S < 1$ and $A^* < 1$ were (daily rate=92%, efficacy=98%), (daily rate=13%, efficacy=69%) and (daily rate=78%, efficacy=95%), respectively. Further, when vaccination strategies enabled $R_S < 1$ and $A^* < 1$ (e.g. $R_S=0.28$ $A^*=0.99$, Fig. 6a), no epidemics occurred whatever the date of the virus introduction. When vaccination resulted in R_S less than one but A^* more than one (e.g. $R_S=0.79$ and $A^*=2.37$, Fig. 6b), no or small epidemics occurred if the virus was not introduced during the peak of vector abundance, whereas large epidemics occurred, persistent for several years, if the virus was introduced around the peak of vector abundance. Therefore, to evaluate if a vaccination strategy enables to control the BTV8 spread, both indicators R_S and A^* should be used in a highly seasonal climate.

a)



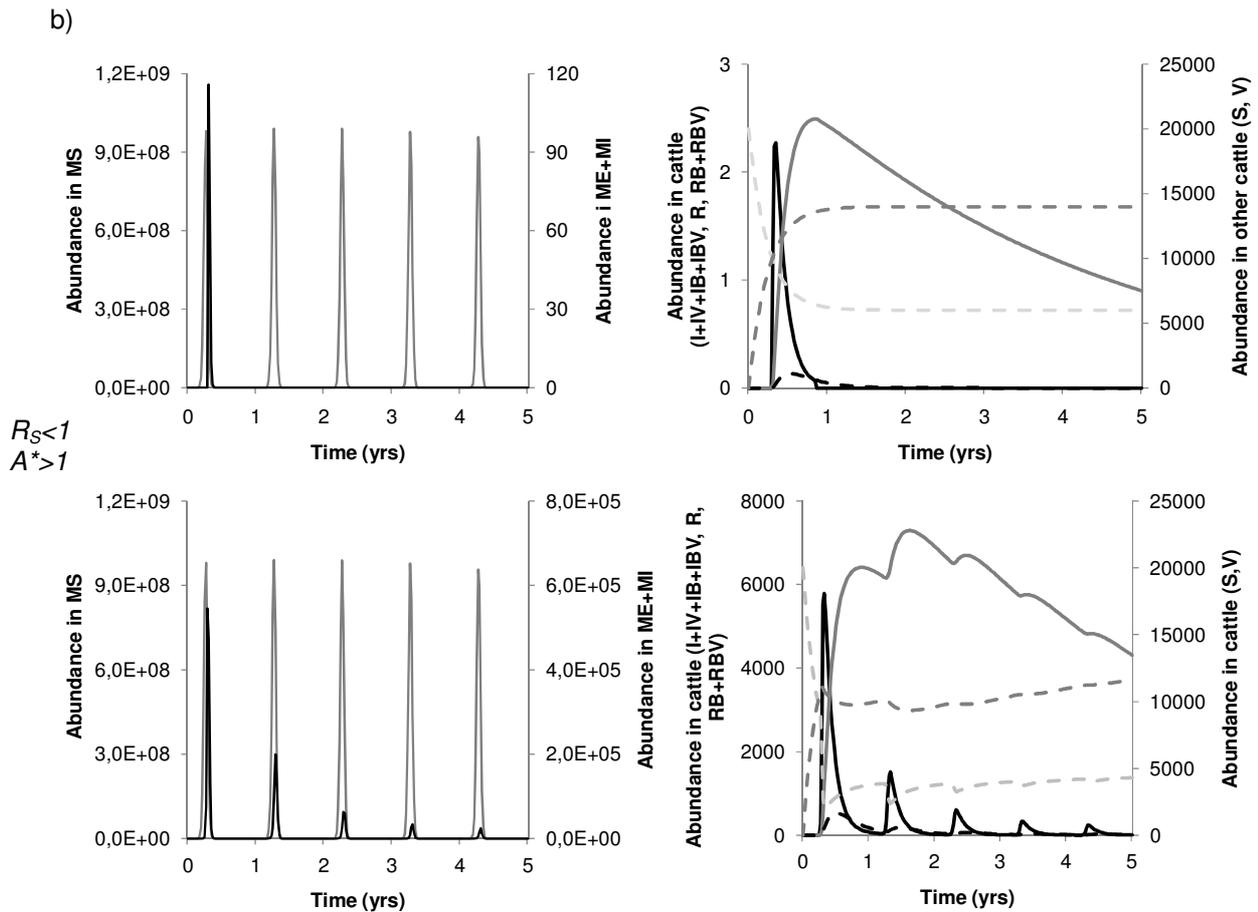


Figure 6: The BTV8 spread in midge and cattle populations with seasonality and vaccination. On the left, the midge population: in grey, susceptible midges (MS); in black, infected midges ($ME+MI$). On the right, the cattle population: in black, in solid line, infected animals ($I+IV+IB+IBV$), in dotted lines, recovered animals carrying an infected foetus ($RB+RBV$); in dark grey, in solid line, recovered animals (R), in dotted lines, vaccinated animals (V); in light grey, in dotted lines, susceptible animals (S). (a) $v=0.78$, $p=0.95$, $R_S=0.28$ $A^*=0.99$; (b) $v=0.01$, $p=0.98$ $R_S=0.79$ $A^*=2.37$.

III.6.6 Discussion

We proposed a mathematical model of BTV8 spread which accounted for both the seasonality in vector population dynamics and two new modes of viral transmission, vertical and pseudo-vertical transmission. We showed that it is possible to decrease the infection prevalence with a feasible vaccination strategy but that a massive vaccination seems to be required.

For BTV8, an R_0 concept has already been developed in a constant environment (Gubbins *et al.*, 2008). However, infection persistence is highly dependent on vector population dynamics in the case of vector-borne diseases (Hartemink *et al.*, 2009). In periodic environments, an epidemic threshold has been proposed by Williams and Dye (1997) which varies with time since infection introduction. These authors assumed the transmission rate to vary periodically. Explicit formulations of R_0 in a periodic environment have been proposed also by Bacaër and Guernaoui (2006) and Nakata and Kuniya (2010). Bacaër and Ait Dads (2010) showed that R_0 in a periodic environment is an asymptotic per generation growth rate but that it is a poor predictor of the final epidemic size. In our case the transmission from vectors to hosts also

varied seasonally but in relation with vector abundance which is explicitly modelled. An explicit formulation of R_0 was not possible in our case. A numerical approximation of R_0 in periodic environment based on the Floquet theory has been proposed by Bacaër (2007). Unfortunately, R_0 cannot be calculated numerically for our model using the Floquet theory because the seasonal function is highly abrupt (large amplitude oscillations yielding a stiff system): it concerns the abundance of vectors (a state variable) and not a model parameter as in the comparative case (see appendix B).

Therefore, to analyse the different scenarios of virus spread and vaccination, we introduced a new parameter R_S . Our numerical calculation of R_S is easy to implement and has been validated in a constant environment ($R_S=R_0$) and for a vector-borne disease model with a periodic transmission function in which case it was approximately equivalent to the R_0 obtained in periodic environment using the Floquet Theory (Bacaër, 2007) (see appendix B). We used a numerical approximation of the next generation matrix components. We averaged the eigenvalues obtained for each possible introduction date over a period. Our method is an approximation of the method based on the Floquet Theory. As stated by Klausmeier, (2008) “Floquet exponents/multipliers can be interpreted in the same way as eigenvalues are in models with constant coefficients in continuous/discrete time, respectively; they represent the growth rate of different perturbations averaged over a cycle”. Therefore, R_S was considered to be a seasonal counterpart to R_0 which facilitates the prediction of the invasion ability of a pathogen in a given population. In addition, we proposed to use simultaneously to R_S another indicator of the epidemic risk, A^* , which is the maximal eigenvalue over a period. It was interesting to combine R_S with A^* to evaluate vaccination strategies. Indeed, the vector seasonality was very high and, if extinction always occurred asymptotically if $R_S < 1$, as shown by Bacaër and Gomes (2009) epidemics could however occur (here if $A^* > 1$). This concept could be used for other vector-borne diseases where the seasonality of the vector abundance plays a major role in the disease spread.

Realistic modelling for insect-borne diseases needs to take account of the vector biology. Seasonality was not considered in other BTV8 models (Gubbins *et al.*, 2010; Szmaragd *et al.*, 2010; Szmaragd *et al.*, 2010). We represented seasonality by varying the environment carrying capacity over time. With the function used, vector abundance demonstrated a single annual peak. Another function could be easily used if more information were available on the vector population dynamics (for instance if two or more peaks were to occur yearly or if data were available to fit the function on observations). Therefore, our model allows the study of BTV8 spread over several years.

To reduce R_S or A^* and to control BTV8 spread, vaccination is a pertinent strategy. As shown previously (Szmaragd *et al.*, 2010; Szmaragd *et al.*, 2010), vaccination aids control of BTV8 spread but does not result in eradication of the disease. Indeed, to reduce A^* to less than one, flawless vaccination coverage and vaccine efficacy are required (Szmaragd *et al.*, 2010). Such a strategy, demanding the vaccination of 80% of the cattle population in 22 days, would not be feasible in the field. However, the vaccination of 80% of the cattle population in four months, which permitted a decrease in the infection prevalence, may be feasible, even if the prevention of an epidemic was not guaranteed according to the date of the virus introduction. The two parameters which influenced R_0 , R_S and A^* were related to the vector: the midge biting rate and fertility rate. Therefore controlling the midge population dynamics should be a good way to control BTV8 spread. It would be interesting to consider how the model predictions would change if the midge biting rate and fertility rate were also seasonal. In our model, the environment carrying capacity for midges depended on the midge fertility. Hence,

a seasonal fertility would have the same consequences as a seasonal carrying capacity. The midge biting rate is known to depend on temperature (Gerry and Mullens, 2000; Danks, 1994), but sufficient information was not available to model its variation over time.

We assumed that the period of viremia was reduced by vaccination. Whilst this phenomenon has been identified for other serotypes and other vaccines (Savini *et al.*, 2008), it does not occur for BTV8. However, accounting for this phenomenon allowed us to demonstrate that it does not play any role in the control of BTV spread, and therefore can be neglected.

Here, we considered a large population of cattle and ignored any other host. If other hosts were to be vaccinated, the impact would be minimal because these hosts would not be a source of new infection. However, if they were not vaccinated, a higher daily vaccination rate of cattle would be required as the global infection pressure would increase.

Vaccination has been modelled as a continuous process. Even with a low daily vaccination rate, the whole population is rapidly vaccinated. In the field, massive vaccination programs generally require several months to be completed as all cattle cannot be vaccinated at the same time. Therefore, a continuous vaccination process seems more realistic than a pulse process. Our model including the vector seasonality, could next be used to target the best period of the year to implement a vaccination program, as function of the virus introduction date.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank N. Bacaër for valuable discussions on R_0 calculation in periodic environment.

Financial support for this research was provided by INRA, Cemagref and Basse-Normandie, Bretagne, Pays de la Loire and Poitou-Charentes Regional Councils under SANCRE project, in the framework of “For and About Regional Development” programs.

**Partie IV : La propagation
spatio-temporelle des
arbovirus en environnement
saisonnier : application au
sérotype 8 de la FCO**



IV.1 Introduction

L'hétérogénéité spatio-temporelle a un fort impact sur la propagation et la persistance d'agents pathogènes responsables de maladies majeures en santé animale et santé publique (Keeling *et al.*, 2001 ; Smith *et al.*, 2004 ; Backer et Nodelijk, 2011 ; Prosper *et al.*, 2012). Ceci est particulièrement vrai pour les maladies à transmission vectorielle qui sont caractérisées par leur forte saisonnalité en lien avec celle de leur vecteur. Le cycle de vie des vecteurs dépend des facteurs environnementaux tels que l'humidité et les températures. Ainsi, en climat contrasté, l'abondance en vecteurs varie fortement au rythme des saisons (Ponçon *et al.*, 2007 ; Galardo *et al.*, 2009 ; Foxi et Delrio, 2010 ; Silva *et al.*, 2011). À cette hétérogénéité temporelle en vecteurs s'ajoute également une hétérogénéité de leur répartition spatiale. Ces aspects sont liés à l'hétérogénéité du paysage structurant et contraignant les populations de vecteurs mais aussi celles des hôtes (Raffy et Tran, 2005 ; Tran et Raffy, 2006 ; Guis *et al.*, 2007 ; Hartemink *et al.*, 2009). Dans le cadre des maladies à transmission vectorielle animales en condition d'élevage, la répartition spatiale des hôtes et leur abondance sont assujetties aux pratiques agricoles et donc entièrement pilotées par l'homme. Pour autant, ces hétérogénéités d'abondance et de répartition peuvent être très différentes d'une zone géographique à une autre, influençant ainsi la dynamique de propagation du virus.

L'utilisation de modèles mathématiques est une approche pertinente pour étudier la dynamique de propagation des arbovirus (Lewis *et al.*, 2006 ; Maidana et Yang, 2009 ; Backer et Nodelijk, 2011). Beaucoup de modèles dynamiques ont été développés pour de nombreuses maladies à transmission vectorielle. Cependant, les travaux portant sur des modèles épidémiologiques spatio-temporels de maladies animales ou humaines à transmission vectorielle sont récents (Ostfeld *et al.*, 2005). Or, les hôtes et les vecteurs étant mobiles, l'introduction de la composante spatiale dans les modèles de propagation d'arbovirus est donc importante afin de mieux représenter l'évolution du système biologique réel (Ostfeld *et al.*, 2005 ; Adams et Kapan, 2009 ; Chen *et al.*, 2010). Cette composante spatiale intervient non seulement du fait d'une structuration de l'espace en termes de densité et de localisation des populations d'hôtes et de vecteurs, impactant de fait l'exposition locale des hôtes à l'infection, mais aussi du fait des mouvements des hôtes et des vecteurs dans l'espace à plus ou moins longue distance.

Il existe différentes méthodes pour intégrer la composante spatiale dans les modèles. On distingue les modèles spatialement implicites des modèles spatialement explicites (Gros, 2001). Parmi les modèles spatialement implicites, les modèles de métapopulations représentent un groupe de sous-populations connectées entre elles par un phénomène de dispersion globale (Hanski, 1994 et 1998). Ils sont utilisés dans l'étude des maladies à transmission vectorielle pour lesquelles les hôtes sont naturellement divisés en sous-populations afin d'étudier l'impact sur la dynamique épidémique de leurs mouvements tels que les déplacements ou la migration (Auger *et al.*, 2008 ; Adams et Kapan, 2009 ; Arino *et al.*, 2011 ; Prosper *et al.*, 2012). Parmi les modèles spatialement explicites, on distingue les modèles à espace discret, tels que les automates cellulaires, des modèles à espace continu, tels que les modèles de réaction-diffusion et les modèles intégro-différentiels. Un automate cellulaire est une grille régulière de cellules. Chaque cellule est soit vide, soit occupée par un individu. Le système est homogène et cette représentation permet de simuler une dispersion locale (Gros, 2001). Ce type de modèle est utilisé pour étudier la dynamique spatio-

temporelle des populations de vecteurs ou d'individus, le risque d'infection et le contrôle de stratégies de maîtrise comme par exemple l'utilisation de larvicide (Ferreira *et al.*, 2006 ; Kawasaki *et al.*, 2006 ; Slimi *et al.*, 2009). Les modèles de réaction-diffusion et les modèles intégro-différentiels sont liés. Dans les modèles de réaction-diffusion, l'évolution dans le temps de la densité de la population considérée est la somme de deux processus, la réaction et la diffusion. Le terme de réaction décrit les processus dynamiques locaux tels que les naissances et les morts. Le terme de diffusion décrit la dispersion dans l'espace de la population. Ces modèles sont souvent utilisés en dynamique des populations pour l'étude de la propagation spatiale des populations (Skellam, 1951 ; Okubo *et al.*, 1989 ; Okubo et Levin, 2001 ; Raffy et Tran, 2005 ; Ferreira *et al.*, 2006 ; Vinatier *et al.*, 2011), mais aussi pour décrire la diffusion et/ou la vitesse de propagation du front d'onde en une dimension (1D) des maladies à transmission vectorielle (Lewis et al., 2006 ; Tran et Raffy, 2006 ; Maidana et Yang, 2008 et 2009 ; Backer et Nodelijk, 2011 ; Lou et Zhao, 2011). Les modèles intégro-différentiels reposent aussi sur un processus de réaction auquel est associé un noyau de dispersion. Ce noyau de dispersion représente généralement le taux de transmission qui varie avec la distance entre deux individus ou groupes d'individus. Il régit la vitesse de propagation de l'infection. Il existe plusieurs formalismes du noyau de dispersion représentant implicitement le déplacement des individus (Keeling et Rohani, 2008).

Une meilleure compréhension de l'impact des hétérogénéités d'abondance et de répartition des hôtes et des vecteurs sur la dynamique de propagation des arbovirus est nécessaire pour développer des stratégies de prévention des maladies à transmission vectorielle. Elle peut, par exemple, permettre de cibler des zones spatiales précises sur lesquelles la mise en place d'un contrôle des populations de vecteurs sera plus efficace. En prenant pour application le sérotype 8 du virus de la FCO, l'objectif de ce travail a été d'étudier l'impact de l'hétérogénéité spatiale d'abondance et de répartition des hôtes et des vecteurs sur la prévalence d'infection et la date du pic épidémique. Tout d'abord, d'après les conclusions des parties précédentes, nous avons développé un modèle mathématique déterministe de propagation spatio-temporelle du BTV8, basé sur une version simplifiée du modèle temporel développé précédemment (*cf.* [partie III](#)). Puis l'impact de différentes hypothèses d'hétérogénéité spatiale d'hôtes et de vecteurs sur la propagation du BTV8 a été étudié dans un espace fictif. Pour finir, nous avons illustré les résultats théoriques et étudié les conséquences, en termes de dynamique épidémique, de l'introduction du virus de la FCO sur une zone géographique réelle.

IV.2 Matériel et méthodes

IV.2.1 Simplification de la fonction de saisonnalité d'abondance en vecteurs

Avant de complexifier le modèle de propagation saisonnière du BTV8 précédemment développé (Charron *et al.*, 2011) par l'ajout de la composante spatiale, nous l'avons simplifié pour le rendre plus parcimonieux. En effet, dans les deux parties précédentes, deux fonctions différentes pilotant la capacité de charge en vecteurs ont été implémentées. Dans la première

partie, l'objectif étant d'étudier la persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable pour le vecteur, la fonction utilisée se voulait simple, facilement pilotable et généralisable à plusieurs espèces vectrices. En revanche, pour étudier la propagation et le contrôle du BTV8 dans la deuxième partie, une fonction plus compliquée (car moins pilotable) mais décrivant plus finement la dynamique saisonnière des vecteurs impliqués avait été choisie. Nous avons donc voulu tester la différence entre ces deux fonctions. De manière à vérifier l'acceptabilité de cette simplification pour différents scénarios de contrôle, trois comparaisons ont été réalisées : une première sans vaccination (Fig. IV.1), une seconde avec un niveau de vaccination faible (Fig. IV.2) et enfin une dernière avec un niveau de vaccination élevé (Fig. IV.3).

Les dynamiques de propagation du BTV8 au sein des deux populations hôtes et vecteurs sont proches, présentant les mêmes caractéristiques majeures quelle que soit la fonction de saisonnalité utilisée (Fig. IV.1, IV.2, IV.3). Les disparités observées sont dues à la différence de la durée de la période favorable aux vecteurs entre les deux fonctions et au décalage de la date du pic. La fonction de saisonnalité de la partie II (en trait plein sur les différents graphiques) simule une courte période favorable aux vecteurs, d'une durée approximative de 100 jours au contraire de celle de la partie I qui tient compte d'une période favorable de 8 mois, soit 243 jours. Cependant, les résultats obtenus sont cohérents et nous donnent les mêmes conclusions. Ainsi, pour la suite de cette partie, la dynamique temporelle des vecteurs sera pilotée par la fonction de saisonnalité plus parcimonieuse de la première partie ; cette fonction nous laisse ainsi des libertés quant aux choix de la durée et de la hauteur du pic, ainsi que du nombre de vecteurs en dormance durant la mauvaise saison.

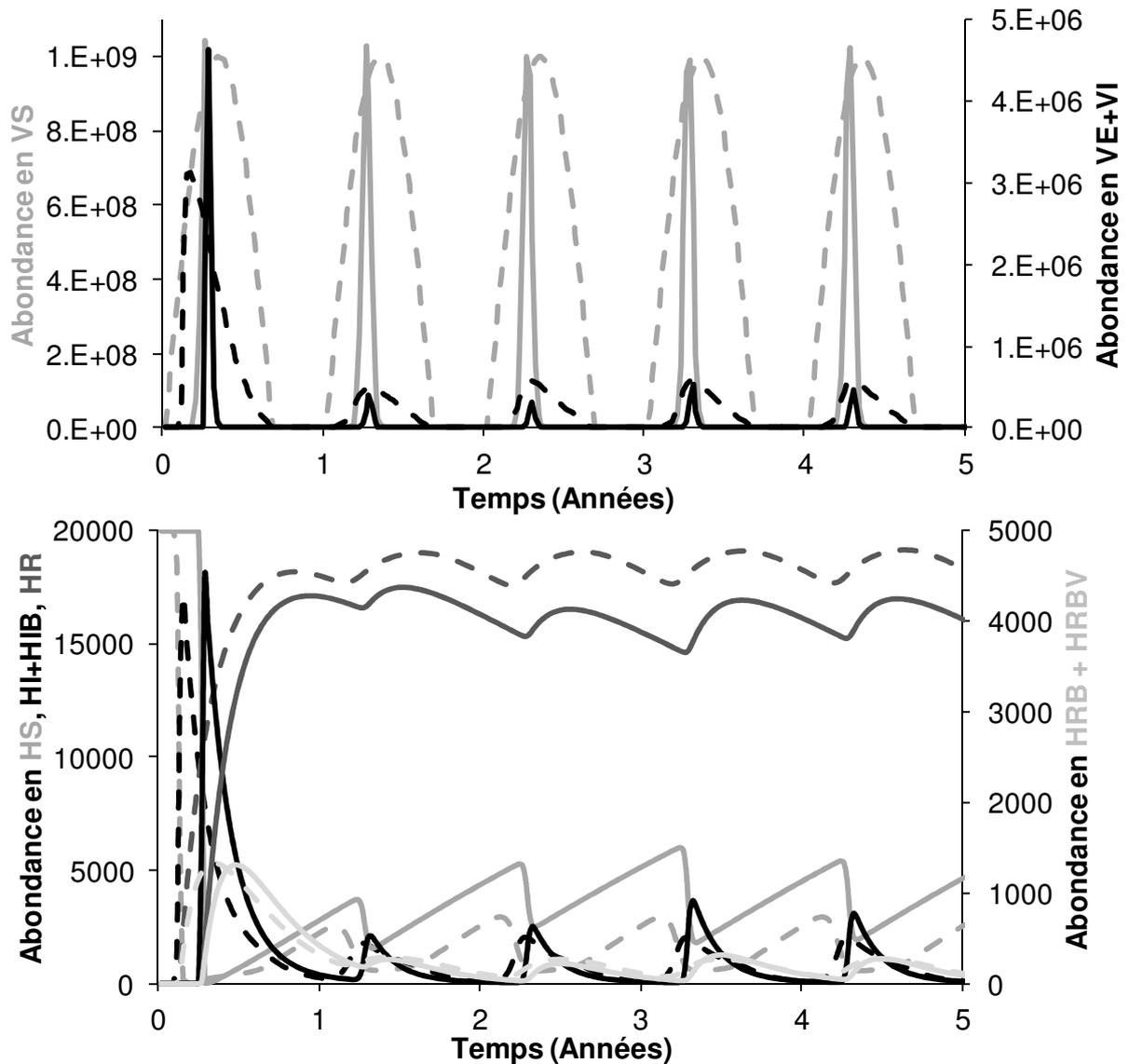


Figure IV.1 : Propagation saisonnière du sérotype 8 de la FCO au sein des populations de vecteurs (haut) et d'hôtes (bas), en l'absence de vaccination. Pour les vecteurs : en gris, les vecteurs sensibles (VS), en noir les vecteurs infectés et infectieux (VE+VI). Pour les hôtes : en noir les hôtes infectés (HI+HIV+HIB+HIBV), en gris foncé les hôtes guéris (HR) ; en gris moyen les hôtes sensibles (HS) ; en gris clair les hôtes guéris mais porteurs d'un fœtus infecté (HRB+HRBV). En pointillé les résultats obtenus avec la fonction de saisonnalité de la partie I, en trait plein ceux obtenus pour la fonction de saisonnalité de la partie II.

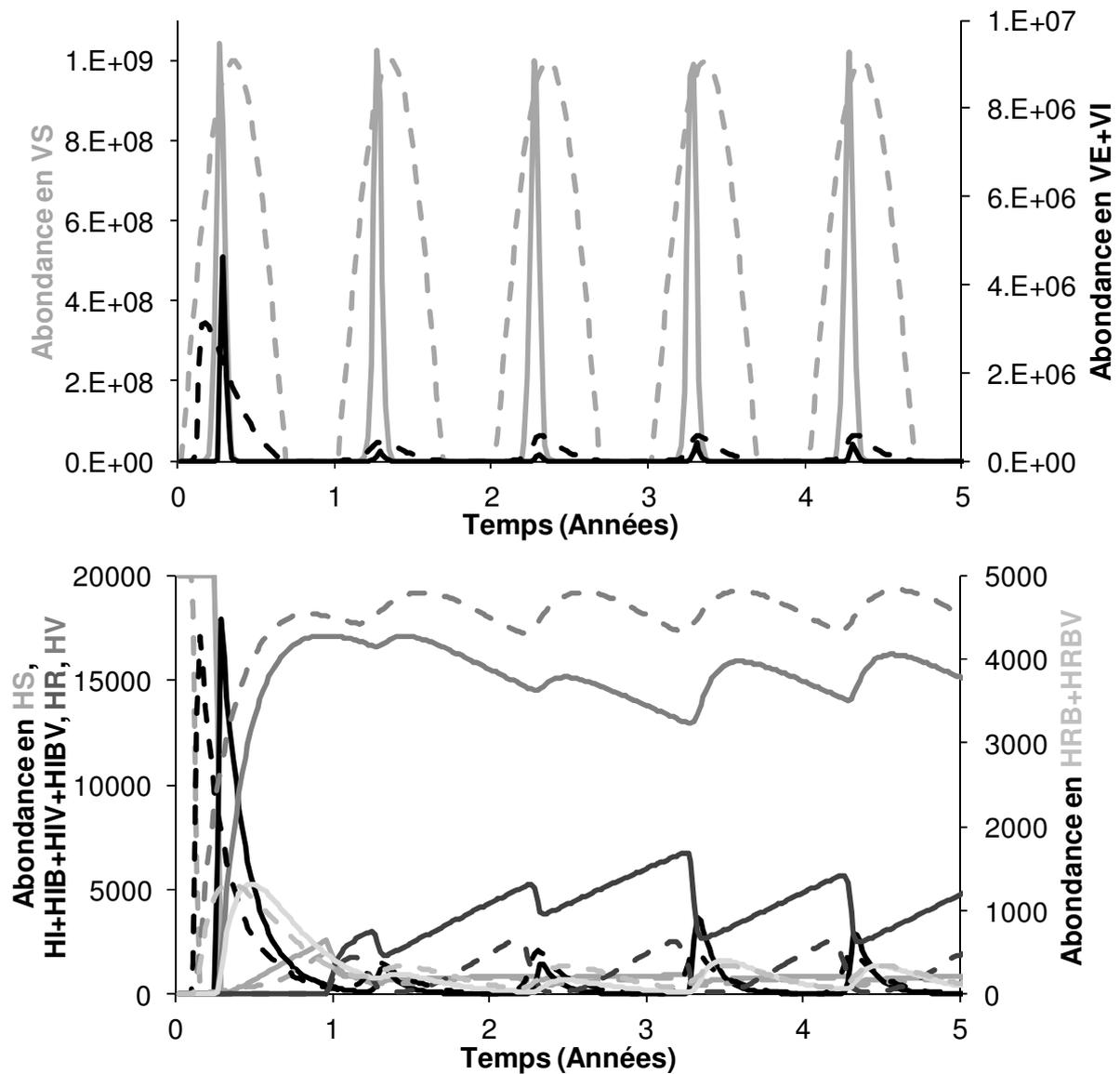


Figure IV.2 : Propagation saisonnière du sérotype 8 de la FCO au sein des populations de vecteurs (haut) et d'hôtes (bas), soumis à un contrôle par vaccination de faible niveau, taux de vaccination journalier de 5% et efficacité du vaccin de 10%. Pour les vecteurs : en gris, les vecteurs sensibles (VS), en noir les vecteurs infectés et infectieux (VE+VI). Pour les hôtes : en noir les hôtes infectés (HI+HIV+HIB+HIBV), en gris foncé les hôtes guéris (HR) ; en gris moyen les hôtes sensibles (HS) ; en gris clair les hôtes guéris mais porteurs d'un fœtus infecté (HRB+HRBV). En pointillé les résultats obtenus avec la fonction de saisonnalité de la partie I, en trait plein ceux obtenus pour la fonction de saisonnalité de la partie II.

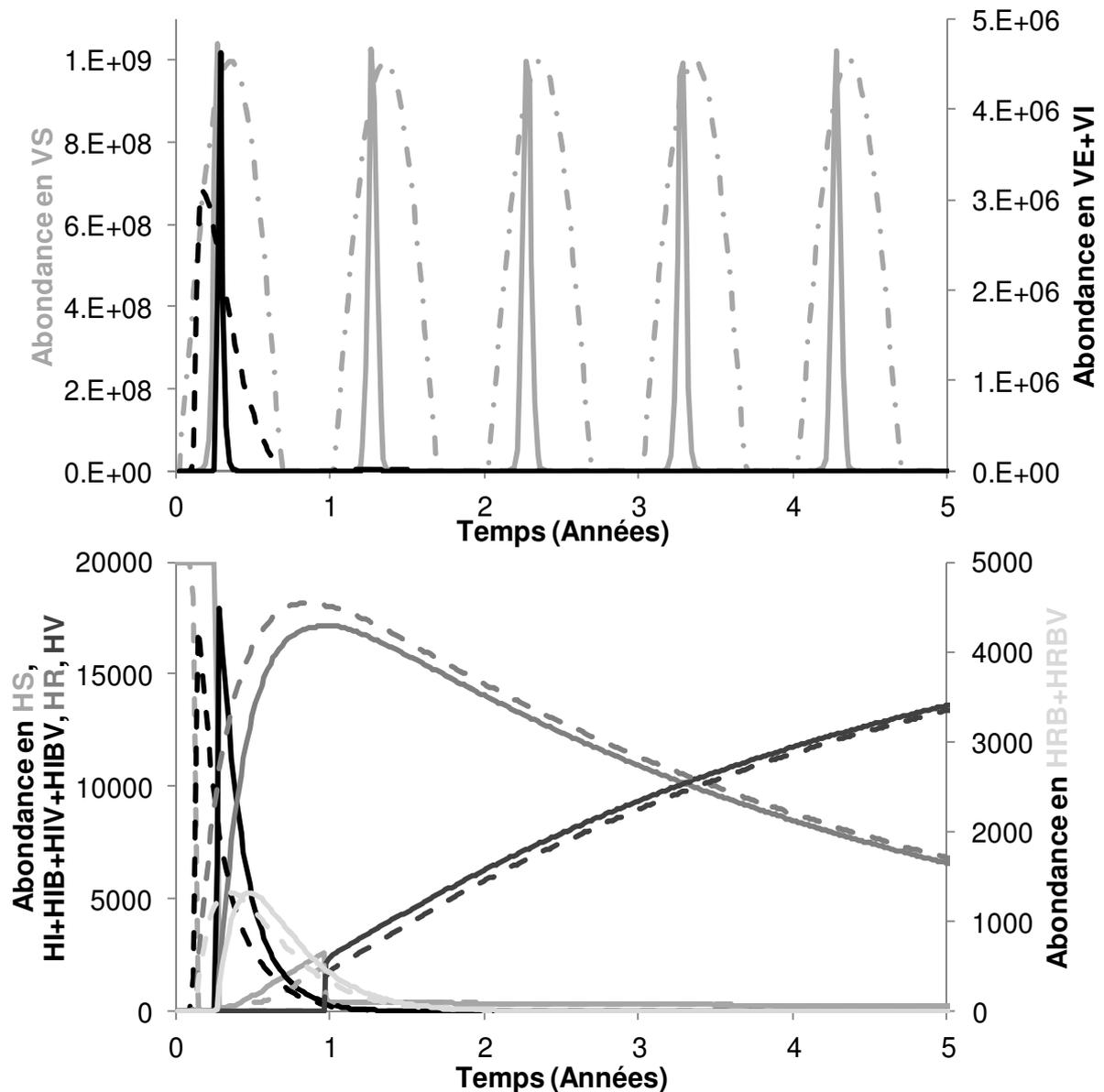


Figure IV.3 : Propagation saisonnière du sérotype 8 de la FCO au sein des populations de vecteurs (haut) et d'hôtes (bas), soumis à un contrôle par vaccination de niveau élevé, taux de vaccination journalier de 80% et efficacité du vaccin de 95%. Pour les vecteurs : en gris, les vecteurs sensibles (VS), en noir les vecteurs infectés et infectieux (VE+VI). Pour les hôtes : en noir les hôtes infectés (HI+HIV+HIB+HIBV), en gris foncé les hôtes guéris (HR) ; en gris moyen les hôtes sensibles (HS) ; en gris clair les hôtes guéris mais porteurs d'un fœtus infecté (HRB+HRBV). En pointillé les résultats obtenus avec la fonction de saisonnalité de la partie I, en trait plein ceux obtenus pour la fonction de saisonnalité de la partie II.

IV.2.2 Description du modèle épidémiologique

Le modèle développé est une version simplifiée et spatialisée du modèle de la propagation saisonnière du BTV8 (Charron *et al.*, 2011). En effet, d'après les résultats de l'analyse de sensibilité du modèle à la variation de ses paramètres d'entrée (Charron *et al.*, 2011), tenir compte de la transmission verticale et de la protection des veaux par les anticorps maternels n'améliore pas la précision des prédictions du modèle et seront donc négligés ci-après.

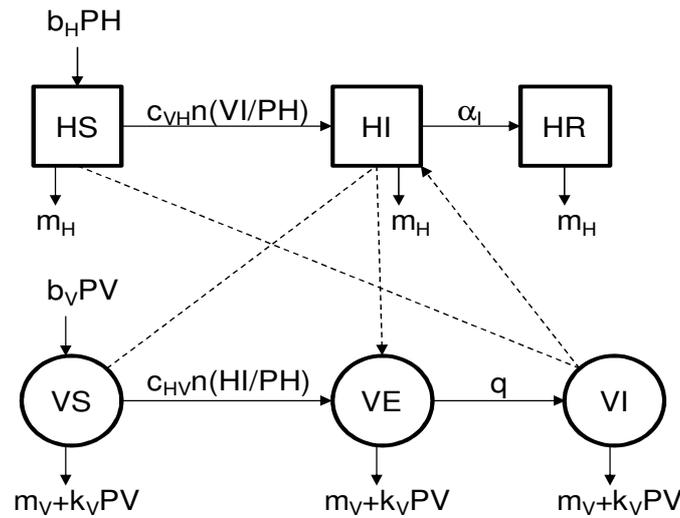


Figure IV.4 : Modèle conceptuel de la propagation du sérotype 8 du virus de la FCO en période favorable aux vecteurs. Les carrés représentent les états de santé des hôtes, les ronds ceux des vecteurs.

Le modèle conceptuel (Fig. IV.4) est un modèle à compartiments classique pour décrire la transmission vectorielle entre une population de ruminants d'élevage (PH) et une population de vecteurs (PV). Les paramètres de ce modèle sont définis dans le tableau IV.1. En bref, en présence du virus, la population des hôtes (PH) est divisée en trois états de santé : les sensibles (HS), les infectieux (HI), et les immunisés (HR). Elle est supposée constante : le taux d'entrée (b_H) compense le taux de sortie (m_H). En présence du virus, la population des vecteurs (PV) est divisée en trois états de santé : les sensibles (VS), les exposés (VE) et les infectieux (VI). A l'état d'équilibre sans maladie et avec saisonnalité, cette population suit une croissance logistique de capacité d'accueil périodique $K(t) = (b_V - m_V)/k_V(t)$ (Tab. IV.1). En période favorable aux vecteurs, la fonction K est une fonction sinusoïdale de maximum h , telle que choisie précédemment. En période défavorable, la fonction K est constante et égale à Nb . Au cours de la période défavorable, les Nb vecteurs ne sont pas pris en compte dans la dynamique de transmission du virus. La transmission vectorielle a lieu quand un vecteur infectieux (VI) pique un hôte sensible (HS) qui devient alors infectieux (HI), ou quand un vecteur sensible (VS) pique un hôte infectieux (HI) et devient alors infecté mais non encore infectieux (VE). Les fonctions d'incidence sont en fréquence pour les hôtes et les vecteurs. Après une durée de virémie de $1/\alpha_I$, les hôtes infectieux (HI) sont considérés guéris (HR). Chez les vecteurs, une période de latence est observée, d'une durée de $1/q$, correspondant la durée de la période d'incubation extrinsèque.

Tableau IV.1 : Description des paramètres du modèle de la propagation spatio-temporelle du sérotype 8 du virus de la FCO.

Paramètres des hôtes	Description	Valeur	References
b_H	Taux de renouvellement	$6,94.10^{-4}$	a
m_H	Taux de sortie	b_H	
$1/\alpha_t$	Durée de la virémie (jours)	60	Singer <i>et al.</i> , 2001
c_{VH}	Probabilité de transmission vecteur-hôte	0,92	O'Connell, 2002 ; EFSA, 2007
Paramètres des vecteurs	Description	Valeur	References
c_{HV}	Probabilité de transmission hôte-vecteur	0,15	Gerry <i>et al.</i> , 2001 ; Carpenter <i>et al.</i> , 2006
n	Taux de piqûre	0,25	EFSA, 2007
b_V	Taux de fertilité	6,1	EFSA, 2007
m_V	Taux de mortalité	1/21	Mellor <i>et al.</i> , 2000 ; EFSA, 2007
$K(t)$	Capacité d'accueil	*	
k_V	Taux de mortalité densité dépendant	$(b_V - m_V)/K(t)$	
h	Maximum de $K(t)$	variable	
d	Durée de la période favorable (jours)	243	
Nb	Nombre de vecteurs durant la période défavorable	500	
$1/q$	Durée de la période d'incubation extrinsèque (jours)	10	EFSA, 2007 ; Gould et Higgs, 2009
D	Coefficient de diffusion	$6,25.10^{-3}$	b

* $K(t) = I_{[1; d]}(t) * [h * \sin(|\pi(365-t)/d|)] + I_{[d+1; 365]}(t) * Nb$

a : statistiques agricoles b : calibré

La diffusion : les lois de Fick

- la première loi de Fick énonce que le flux de diffusion est proportionnel au gradient de concentration $J = -D \frac{\partial C(x,t)}{\partial x}$, où C représente la concentration de l'espèce, J le flux de diffusion et D le coefficient de diffusion.

Or la variation de la quantité d'espèce dans un volume est égale au bilan des flux entrant et sortant : $\frac{\partial J(x,t)}{\partial x} = -\frac{\partial C(x,t)}{\partial t}$.

- la seconde loi de Fick : $\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial C(x,t)}{\partial x} \right) = D \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2}$.

On note Ω , le domaine spatial carré d'étude à deux dimensions. On note $X = X(x, y, t)$ la densité d'individus en $(x, y) \in \Omega$ et au temps t . On suppose que la propagation spatiale du

BTV8 est exclusivement due aux mouvements locaux des vecteurs et donc que le processus de diffusion suit les lois de Fick (*cf.* encadré ci-dessus), on obtient alors :

$$\frac{\partial VS(x, y, t)}{\partial t} = -\text{div}(-D(x, y) \cdot \nabla VS(x, y, t)).$$

On considère la dispersion des individus homogène en espace. La matrice $D(x, y)$ peut donc se réduire à un unique paramètre constant positif, que l'on note D . Alors,

$$\frac{\partial VS(x, y, t)}{\partial t} = D \text{div}(\nabla VS(x, y, t)) = D\Delta VS(x, y, t).$$

En ajoutant le terme de réaction, on obtient le système d'équations suivant (Eq. IV.1) décrivant la propagation spatio-temporelle du sérotype 8 de la FCO, pour $(x, y) \in \Omega$ et $t > 0$:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial HS}{\partial t} = -c_{vh} n \frac{VI}{PH} HS + b_H PH - m_H HS \\ \frac{\partial HI}{\partial t} = c_{vh} n \frac{VI}{PH} HS - \alpha_I HI - m_H HI \\ \frac{\partial HR}{\partial t} = \alpha_I HI - m_H HR \\ \frac{\partial VS}{\partial t} = D\Delta VS - c_{hv} n \frac{HI}{PH} VS - (m_V + k_V PV) VS + b_V PV \\ \frac{\partial VE}{\partial t} = D\Delta VE + c_{hv} n \frac{HI}{PH} VS - (m_V + k_V PV) VE - qVE \\ \frac{\partial VI}{\partial t} = D\Delta VI + qVE - (m_V + k_V PV) VI \end{array} \right. \quad (\text{Eq. IV.1})$$

On pose des conditions initiales et comme conditions aux limites du domaine les conditions de Neumann homogènes (Eq. IV.2). Le flux d'individus à travers la frontière du domaine est nul, *i.e.* on ne considère pas d'immigration ni d'émigration d'individus.

$$\left\{ \begin{array}{l} HS(x, y, 0) = HS^0(x, y), VS(x, y, 0) = VS^0(x, y) \\ HI(x, y, 0) = 0 \forall (x, y) \neq (21, 21); HI(21, 21, 0) = 1 \\ HR(x, y, 0) = VE(x, y, 0) = VI(x, y, 0) = 0 \\ \frac{\partial HS}{\partial n} = \frac{\partial HI}{\partial n} = \frac{\partial HR}{\partial n} = \frac{\partial VS}{\partial n} = \frac{\partial VE}{\partial n} = \frac{\partial VI}{\partial n} = 0, \forall (x, y) \in \partial\Omega, t > 0 \end{array} \right. \quad (\text{Eq. IV.2})$$

On discrétise le problème précédent (Eq. IV.1 et IV.2) par la méthode des différences finies en espace et par un schéma d'Euler semi-explicite en temps. Le modèle est implémenté avec Scilab 5.1 (www.scilab.org). D'un point de vue mathématiques, le problème possède une unique solution globale en temps à composantes positives ou nulles, bornée (Fitzgibbon et Langlais, 2008).

IV.2.3 Hypothèses d'hétérogénéités spatiales en hôtes et en vecteurs

Le domaine Ω est discrétisé en cellules, chaque cellule mesurant 1km^2 (taille identique à celle des cellules de la zone réelle, voir ci-après). Le modèle étant implémenté en Scilab, son espace mémoire conditionne la taille du domaine (1681 cellules). Le temps initial correspond au premier jour de la saison favorable au vecteur. Initialement, tous les hôtes et les vecteurs sont sensibles. Le cas primaire est un hôte infecté, positionné de manière centrale sur la grille, dans une cellule occupée par des hôtes.

Les hypothèses sont décrites par niveau de complexité croissante dans le [tableau IV.2](#). Une première hypothèse de référence (H1) considère la répartition et l'abondance spatiales en vecteurs et en hôtes entièrement homogènes. Quatre scénarios ont été étudiés pour quatre capacités maximales d'accueil en vecteurs ($h1$, $h2$, $h3$ et $h4$). A partir de cette hypothèse, quatre niveaux d'hétérogénéités ont été analysés et comparés.

Premièrement, une hétérogénéité de répartition des hôtes a été considérée via trois hypothèses (H2, H3 et H4), les vecteurs étant répartis de manière homogène. D'une part, nous avons conservés un nombre d'hôtes constant par cellule et fait varier le pourcentage de cellules occupées (H2). D'autre part, nous avons gardé le nombre d'hôtes total constant sur la grille (H3, H4). De fait, H2 diffère de H3 et H4 par le nombre total d'hôtes sur la grille qui est inférieur pour H2. Cinq densités d'occupation ont été testées pour ces trois hypothèses (100% revenant à H1, pour H2 et H3) ([Fig. IV.5](#)). Pour chaque densité, on a tiré aléatoirement les cellules occupées parmi les 1681 cellules de la grille. H3 diffère de H4 par le nombre d'hôtes par cellule, constant pour H3, variable pour H4 tiré dans une loi normale de moyenne le nombre d'hôtes par cellule dans H3 à même densité. Pour chaque scénario, trois tirages aléatoires d'occupation de la grille ont été comparés. Les résultats étaient identiques quelle que soit la répartition. Celle-ci n'a donc pas d'influence sur la propagation spatio-temporelle du virus sur la grille. Une seule répartition des hôtes a donc été retenue par la suite ([Fig. IV.5](#)).

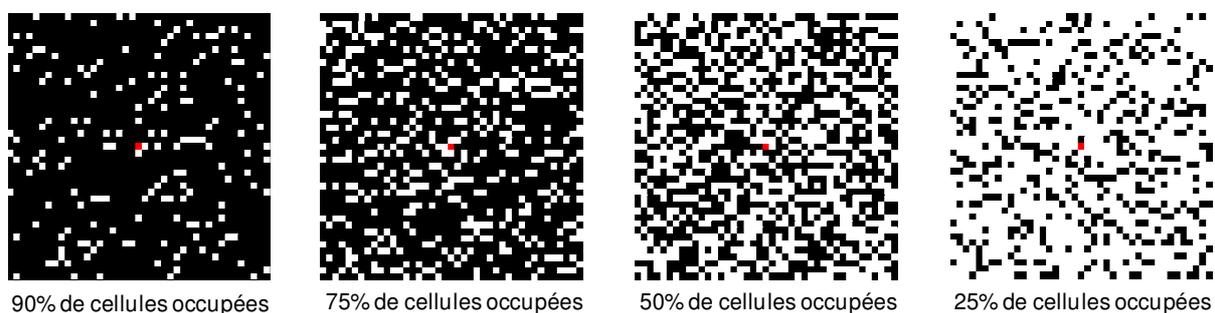


Figure IV.5 : Représentation des quatre niveaux de densité de cellules occupées par des hôtes (H2 à H4, H7 à H10). En noir les cellules occupées ; en blanc les cellules vides ; en rouge la cellule d'introduction du cas primaire.

Deuxièmement, une hétérogénéité de répartition des vecteurs a été considérée via deux hypothèses (H5 et H6), les hôtes étant répartis de manière homogène. Tout d'abord, nous

avons envisagé une partition du domaine Ω en quatre sous-domaines de capacités d'accueil maximale en vecteurs différentes (H5, Fig. IV.6 a). Ensuite, nous avons considéré une répartition aléatoire sur la grille de la capacité maximale d'accueil, pouvant prendre une des quatre valeurs précédentes de manière équiprobable (H6, Fig. IV.6 b).

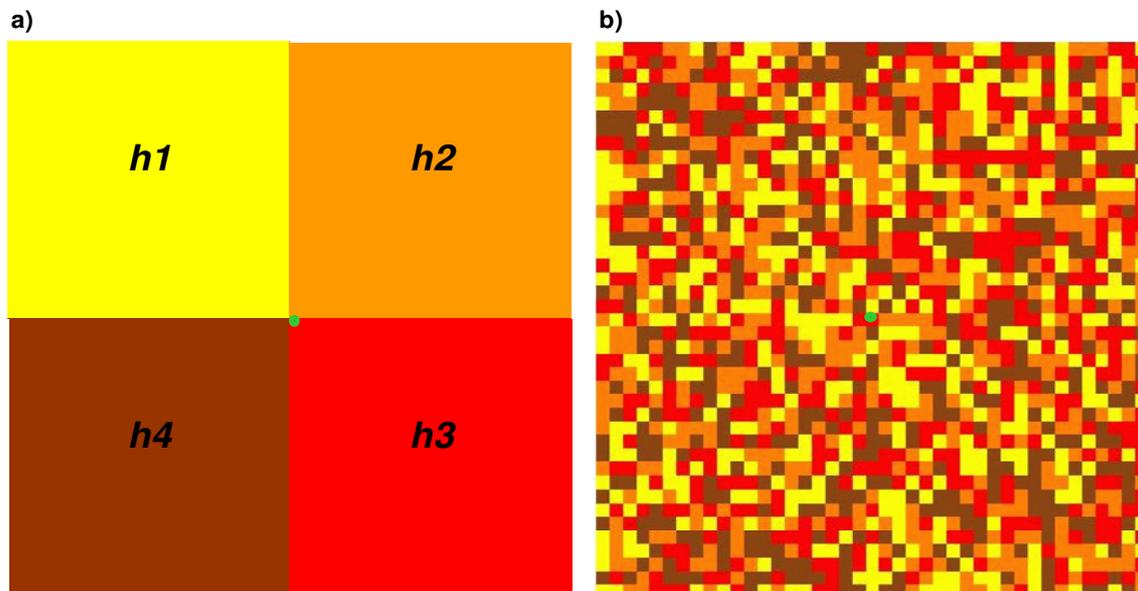


Figure IV.6 : Représentation des quatre capacités maximales d'accueil en vecteurs ; a) H5, b) H6. $h1 = 10^6 < h2 = 10^7 < h3 = 2 \times 10^8 < h4 = 10^9$. En vert la cellule d'introduction du cas primaire.

Troisièmement, nous avons considéré une répartition hétérogène des hôtes et des vecteurs simultanément. Quatre hypothèses ont été étudiées parmi les six cas possibles (H7 à H10). Ces hypothèses croisent les hypothèses retenues d'une répartition et d'une abondance spatiales hétérogènes en hôtes *versus* en vecteurs.

Quatrièmement, une dernière hypothèse (H11) s'appuyant sur une zone réelle vient illustrer ce travail théorique, en particulier l'hypothèse H10. Cette zone est un carré de 6 km de côté. Elle est divisée en parcelles de 1 km², recouvrant des fermes dont l'abondance en ovins et bovins est connue. Elle est localisée au nord du Pays de Galles, autour de la ville de Bala située à la frontière d'un parc naturel, Snowdonia. Des piégeages ont été effectués au sein des élevages afin d'estimer l'abondance en vecteurs au sein de la zone (Fig. IV.7 a). Trois séries de piégeages ont été réalisées courant juillet 2008. Seul le nombre maximal de vecteurs attrapés parmi les trois séries de piégeages a été répertorié. Les effectifs en nombre d'hôtes et de vecteurs sont donnés ci-après (Fig. IV.7 b). Ces données nous ont été fournies par l'équipe LUCINDA (Liverpool University Climate and Infectious Diseases of Animals ; données non publiées). Deux parcelles ne disposaient pas de pièges. Le nombre maximal de *Culicoides* présents dans ces deux parcelles a donc été estimé au moyen d'un modèle statistique. Afin de rendre comparable ce scénario aux hypothèses étudiées, seuls les bovins de la zone réelle sont pris en compte. De plus, en considérant juillet comme une saison favorable aux vecteurs, les capacités maximales d'accueil en vecteurs par cellules simulées sont supposées proportionnelles aux effectifs maximaux de vecteurs piégés. Deux multiplicateurs sont envisagés, 100 et 1000.

Tableau IV.2 : les différentes hypothèses envisagées d'hétérogénéité spatiale d'abondance et de répartition des hôtes et des vecteurs. On note H : hypothèse, C : cellule, Co : cellule occupée, Nb : nombre, min : nombre minimal d'hôtes par Co, max : nombre maximal d'hôtes par Co et moy : moyenne du nombre d'hôtes par Co.

	H	Hôtes	Vecteurs	Résultats Figure																					
Homogène en hôtes et en vecteurs (4 scénarios)	H1	500 /C Nb total d'hôtes = 840 501	100 /C $h1 = 10^6$, ou $h2 = 10^7$, ou $h3 = 2 \times 10^8$, ou $h4 = 10^9$	IV.9																					
Hétérogène en hôtes Homogène en vecteurs (52 scénarios)	H2	4 densités d'occupation : 90%, 75%, 50% et 25% (Fig. IV.5) 500 /Co	H1	IV.10 IV.11 IV.18																					
	H3	Nb total d'hôtes \approx 840 501 4 densités d'occupation 90% Co : 554 /Co 75% Co : 666 /Co 50% Co : 1000 /Co 25% Co : 2025 /Co																							
	H4	Nb total d'hôtes \approx 840 501 5 densités d'occupation <table border="1"> <thead> <tr> <th>% Co</th> <th>min</th> <th>max</th> <th>moy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100</td> <td>50</td> <td>1039</td> <td>499</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>117</td> <td>1056</td> <td>554</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>152</td> <td>1184</td> <td>666</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>540</td> <td>1458</td> <td>1000</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>1599</td> <td>2430</td> <td>2026</td> </tr> </tbody> </table>			% Co	min	max	moy	100	50	1039	499	90	117	1056	554	75	152	1184	666	50	540	1458	1000	25
% Co	min	max	moy																						
100	50	1039	499																						
90	117	1056	554																						
75	152	1184	666																						
50	540	1458	1000																						
25	1599	2430	2026																						
Homogène en hôtes Hétérogène en vecteurs (2 scénarios)	H5	H1	100 /C Grille divisée en 4 sous-domaines de capacité de charge maximale différente ($h1$, $h2$, $h3$ et $h4$) (Fig. IV.6 a)	IV.12																					
	H6		100 VS/C 25% des C $h1$, 25% des C $h2$, 25% des C $h3$, 25% des C $h4$ (Fig. IV.6 b)	IV.13 IV.14																					
Hétérogène en hôtes et en vecteurs (20 scénarios)	H7 à H10	Croisement des différentes représentations en hôtes et en vecteurs H3-H5 ; H4-H5 ; H3-H6 ; H4-H6		IV.15 IV.16 IV.17 IV.18																					
	H11	Zone réelle (Fig. IV.7)	Zone réelle Multiplication du nombre de vecteurs piégés par 100 puis par 1000 (Fig. IV.7)	IV.19																					

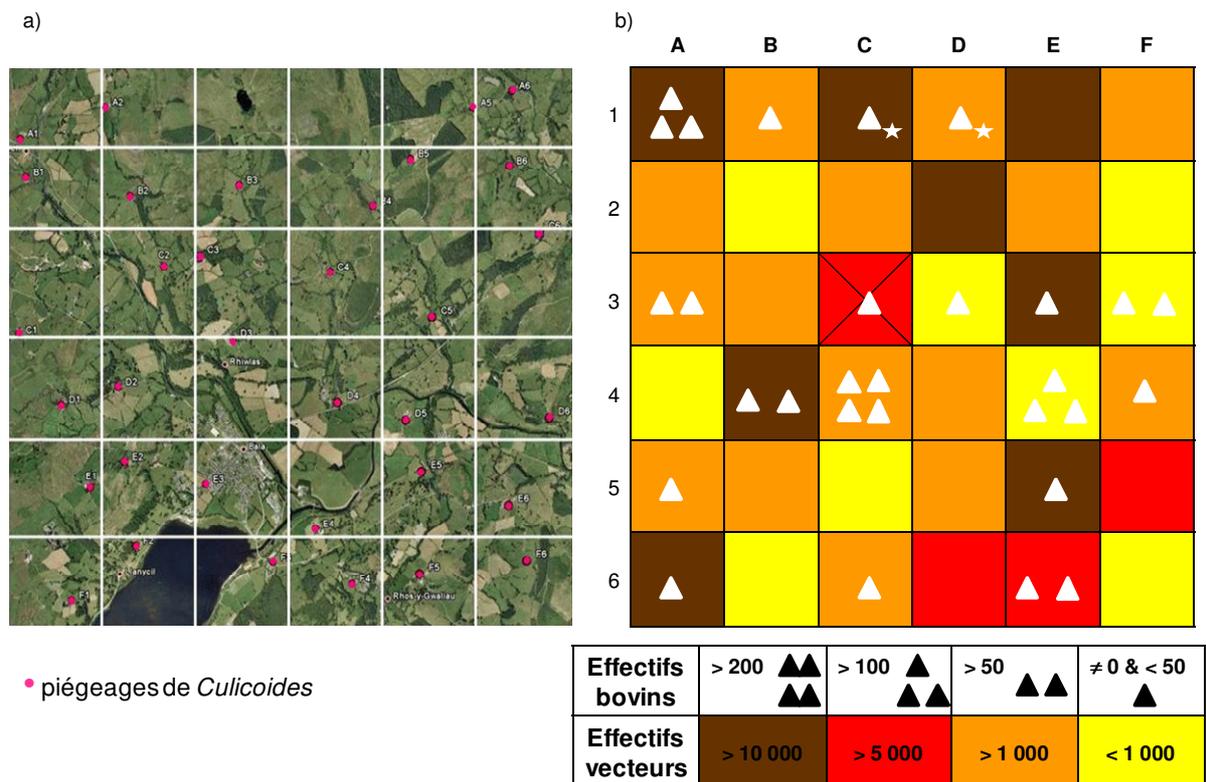


Figure IV.7 : Description de la zone réelle. a) Photo satellite de la zone réelle. b) Effectifs des hôtes et des vecteurs sur la zone réelle. * : effectifs estimés pour les vecteurs. Cellule barrée : cellule d'introduction du cas primaire dans le modèle. (Source : données non publiées, fournies par l'équipe Liverpool University Climate and Infectious Diseases of Animals (LUCINDA), Institute of Infection and Global Health, University of Liverpool).

IV.2.4 Sorties du modèle spatio-temporel

Nous avons retenu deux sorties locales, la date et la prévalence au pic épidémique dans chaque cellule, et une sortie globale, la prévalence totale sur la grille au cours du temps. La comparaison des dates des pics épidémiques entre les différentes cellules des quatre demi-diagonales à partir de la cellule centrale d'introduction du virus jusqu'au bord de la grille a permis d'estimer la vitesse « ressentie » de la propagation du virus. La grille théorique étant un carré de 40 km de côté, chaque demi-diagonale mesure environ 28 km. Pour les hypothèses H5 à H10, les dates des pics épidémiques et les prévalences aux pics ont été étudiées pour des cellules comparables de même capacité maximale d'accueil et à distance égale. Quatre distances ont été étudiées, correspondant aux cellules situées respectivement à 5, 10, 15 et 20 km de la cellule centrale d'introduction du virus. Les résultats sont donnés sous forme de boîte à moustaches (Fig. IV.8) et de cartes pour les prévalences d'infection aux pics et les dates des pics épidémiques.

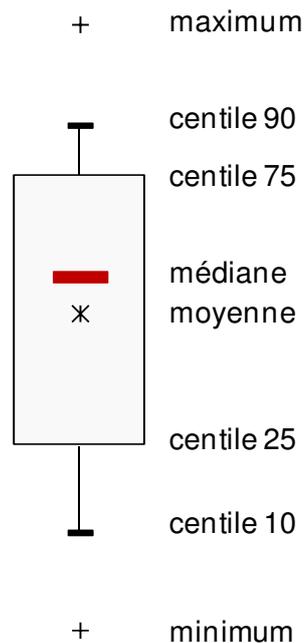


Figure IV.8 : Description d'une boîte à moustache.

IV.3 Résultats

IV.3.1 Homogène en vecteurs et en hôtes (H1)

Pour la plus faible capacité d'accueil maximale en vecteurs ($h1 = 10^6$), il n'y a pas d'épidémie. Pour les trois autres capacités d'accueil, on observe un pic épidémique dans toutes les cellules de la grille. Plus la capacité maximale en vecteurs augmente, plus la date du pic épidémique est précoce, plus la vitesse de propagation du virus « ressentie » est rapide (Fig. IV.9). Pour $h2 = 10^7$, 12 jours sont nécessaires au virus pour traverser une demi-diagonale à partir de la cellule d'introduction du virus, le pic épidémique se produisant à 93 jours dans la cellule centrale et à 105 jours dans la cellule à l'extrémité de la demi-diagonale. Comme attendu en milieu homogène, les résultats sont identiques pour les quatre demi-diagonales. Pour $h3 = 2 \times 10^8$ et $h4 = 10^9$, seulement 5 et 3 jours, respectivement, sont nécessaires au virus pour traverser une demi-diagonale, le pic épidémique se produisant 27 jours (18 jours, respectivement), après l'introduction du virus. Plus la capacité maximale en vecteurs augmente plus la prévalence de l'infection au pic augmente (Fig. IV.9). Les prévalences de l'infection aux pics sont quasi-constantes sur les différentes cellules de la grille et valent 79%, 91% et 94% pour $h2$, $h3$ et $h4$, respectivement.

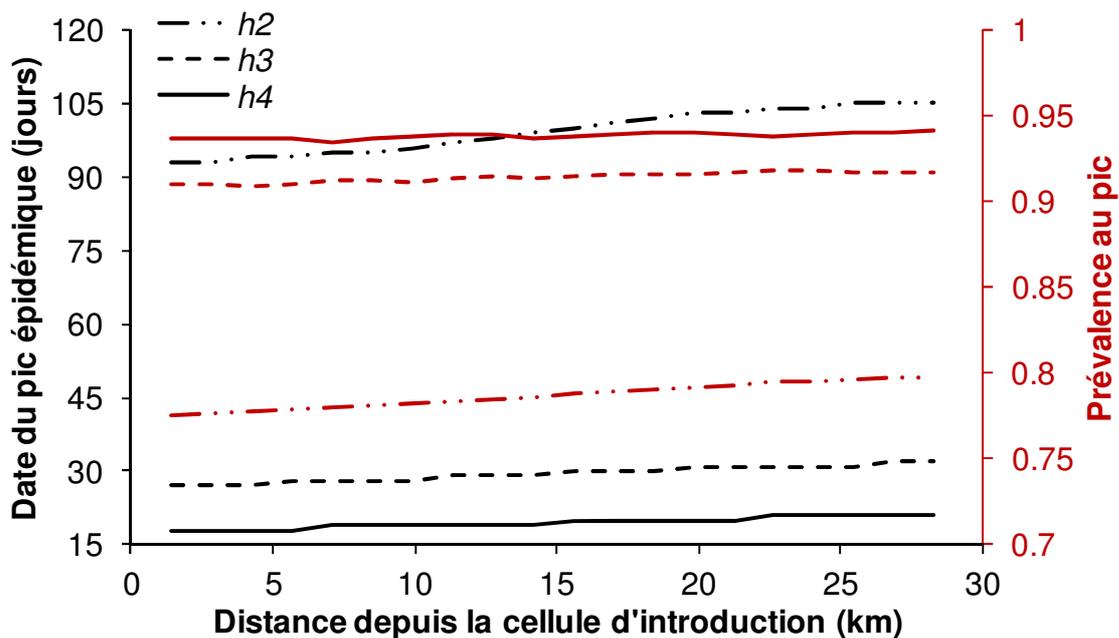


Figure IV.9 : Date du pic épidémique et prévalence au pic en fonction de la distance au cas primaire. En noir les dates du pic épidémique ; en rouge les prévalences maximales ($h2 = 10^7$; $h3 = 2 \times 10^8$; $h4 = 10^9$).

IV.3.2 Hétérogène en hôtes et homogène en vecteurs (H2 à H4)

Pour toutes les capacités d'accueil maximale en vecteurs (sauf $h1$ pour laquelle il n'y pas d'épidémie) et pour toutes les hypothèses (H2, H3 et H4), plus la densité de cellules occupées diminue, plus la date du pic épidémique est retardée et plus la prévalence au pic diminue dans toutes les cellules de la grille. L'effet est le plus faible pour H2. Par exemple, pour une densité de cellules occupées de 25% et une capacité maximale en vecteurs $h3$, le pic épidémique est retardé de 12 jours par rapport à H1, se produisant à 39 jours dans la cellule centrale et à 48 jours dans la cellule à l'extrémité de la demi-diagonale, pour H2. La prévalence d'infection au pic est quasi constante sur toutes les cellules de la grille mais est diminuée de 2%. Alors que pour H3 et H4, le pic épidémique est retardé de 50 jours par rapport à H1, se produisant à 77 jours dans la cellule centrale et à 92 jours dans la cellule à l'extrémité de la demi-diagonale (Fig. IV.10). De même, la prévalence d'infection au pic est diminuée d'environ 10% par rapport à H1. Cependant, à nombre d'hôtes constant par cellule et quelle que soit la densité de cellules occupées, le nombre d'hôtes total sur la grille diminue plus la densité d'occupation en hôtes est faible. Ainsi, le nombre d'hôtes total semble jouer un rôle majeur sur ces sorties, comme le confirme l'absence de différence entre H3 et H4 (Fig. IV.10).

La prévalence totale sur la grille en fonction du temps confirme ces résultats. Un retard de l'épidémie est observé plus la densité d'occupation en hôtes diminue ainsi qu'une baisse de la prévalence totale par rapport à H1 (Fig. IV.11). De plus, on retrouve le fait que H2 n'est pas comparable aux autres hypothèses et que les hypothèses H3 et H4 ont des résultats identiques (Fig. IV.11).

Les différences entre H1 et H2, H3 et H4 sont accentuées dans le cas d'une capacité maximale d'accueil en vecteurs plus faible ($h2$) et légèrement amenuisées pour une plus forte ($h4$). Cependant les tendances observées restent identiques. Comme pour H1, il n'y pas d'épidémie pour la capacité maximale en vecteurs $h1$.

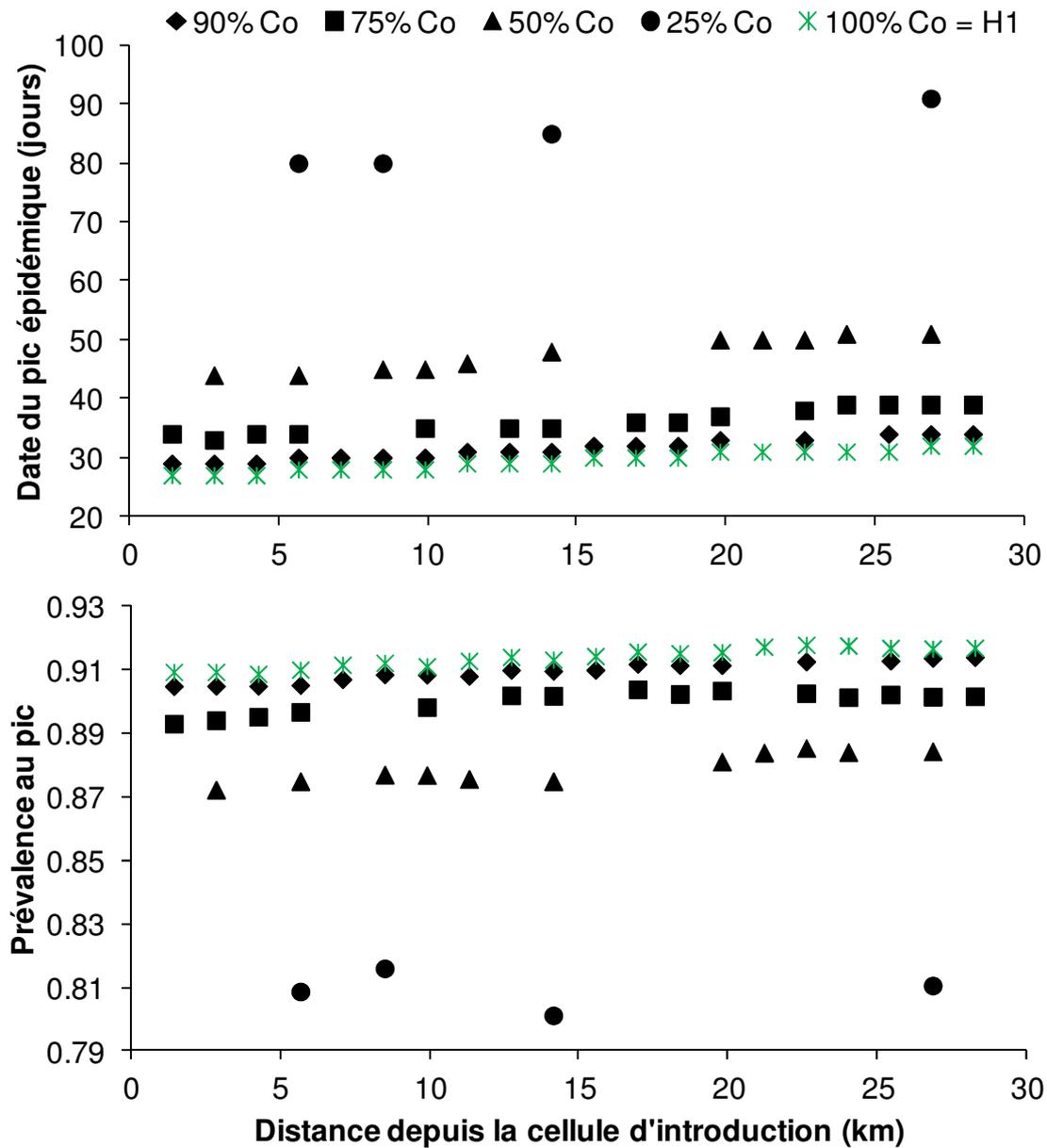


Figure IV.10 : Date du pic épidémique et prévalence au pic en fonction de la distance au cas primaire pour $h3$ et pour H1 (vert) et H3 (noir).

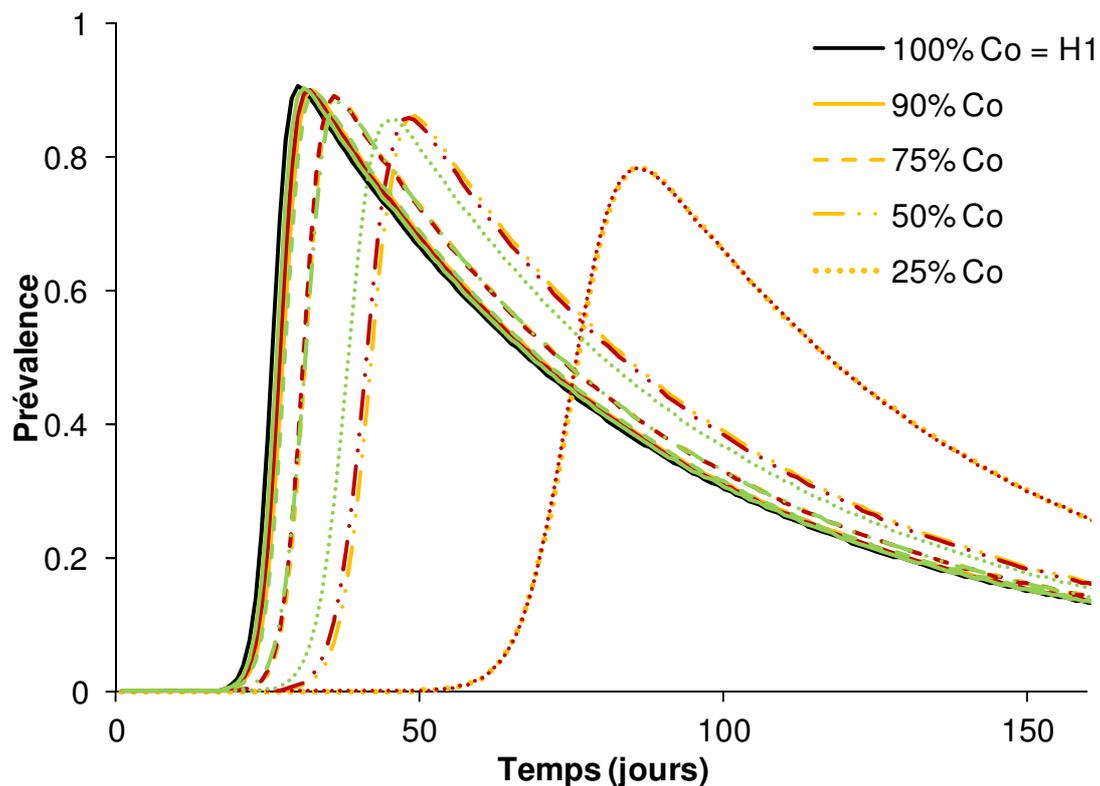


Figure IV.11 : Prévalence totale sur la grille en fonction du temps pour $h3$, pour H1 (noir), H2 (vert), H3 (jaune) et H4 (rouge).

IV.3.3 Hétérogène en vecteurs et homogène en hôtes (H5, H6)

Hypothèse 5 : Définition de quatre sous-domaines

Par comparaison avec H1, un pic épidémique est observé dans l'ensemble des cellules de la grille, même pour la capacité d'accueil la plus faible, $h1$ (Fig. IV.12). Plus on s'éloigne du centre de la grille, plus le pic épidémique est retardé et plus la prévalence d'infection au pic diminue. Pour la capacité d'accueil $h2$, les pics épidémiques observés sont plus précoces que pour H1, y compris à la distance la plus éloignée du centre. La prévalence d'infection au pic diminue légèrement plus on s'éloigne du cas primaire, pour atteindre un équilibre similaire à la prévalence d'infection au pic observée pour H1. (Fig. IV.12). Pour les deux plus importantes capacités d'accueil en vecteurs ($h3$ et $h4$), les dates des pics épidémiques et les prévalences d'infection aux pics sont similaires aux résultats de H1 et entre elles. Cette hypothèse met en évidence l'influence de la diffusion au sein de chaque sous-domaine sur la diffusion dans les autres.

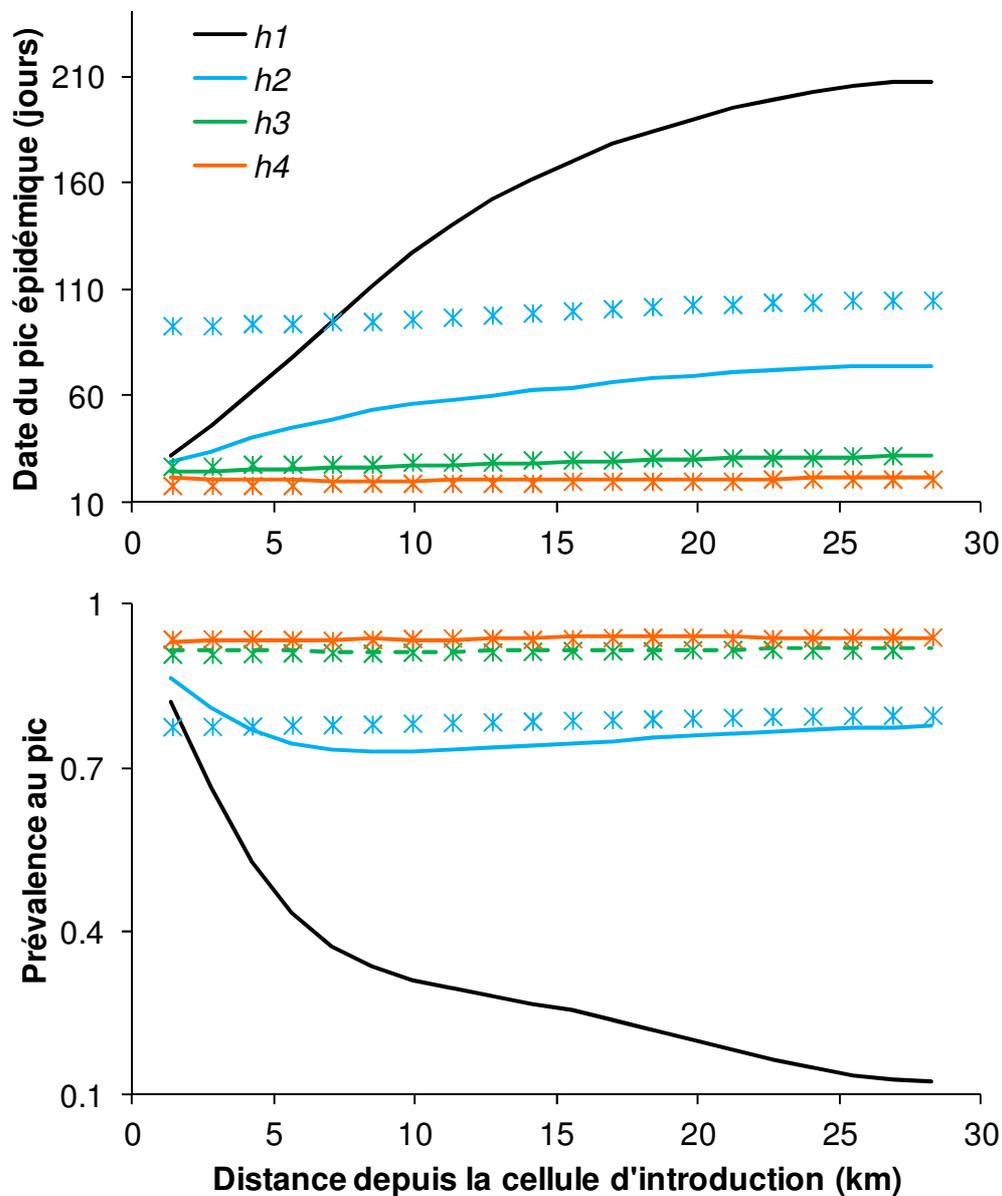


Figure IV.12 : Date du pic épidémique et prévalence au pic au sein des différentes cellules des quatre demi-diagonales en fonction de la capacité d'accueil maximale en vecteurs. Croix : résultats pour H1 ; courbes : résultats pour H5.

Hypothèse 6 : Capacité d'accueil maximale en vecteurs variable

Par comparaison avec H1, un pic épidémique est observé dans l'ensemble des cellules de la grille, même pour celles dont la capacité maximale d'accueil en vecteurs est la plus faible, *h1* (Fig. IV.13). Pour une capacité maximale d'accueil en vecteurs *h2*, les dates des pics épidémiques sont plus précoces que pour H1. La moyenne des prévalences aux pics est quasiment égale à celle obtenue pour H1 (Fig. IV.13). Au contraire, pour *h3* et *h4*, les pics épidémiques se produisent plus tardivement que dans l'hypothèse H1 et les prévalences d'infection aux pics sont plus faibles. Les dates des pics épidémiques varient entre 57 et 96

jours après l'introduction du virus, quelle que soit la capacité d'accueil maximale en vecteurs et quelle que soit la distance au cas primaire (Fig. IV.13). Un léger retard est observé plus la capacité d'accueil maximale en vecteurs diminue. Au contraire, la distance n'a pas d'effet sur les dates des pics épidémiques, avec des variations importantes pour une même distance et à capacité maximale d'accueil en vecteurs égales (Fig. IV.13, Fig. IV.14 a (flèches)). Ainsi, des cellules proches du cas primaire peuvent s'infecter plus tardivement que des cellules plus éloignées (Fig. IV.14 a). Alors que la répartition des capacités maximales d'accueil en vecteurs est aléatoire, des clusters de dates de pic épidémique et de prévalence au pic se forment (Fig. IV.14 a, b).

Les prévalences aux pics varient entre 63% et 87% quelle que soit la capacité d'accueil maximale en vecteurs et quelle que soit la distance à laquelle on se situe de la cellule d'introduction. Une augmentation de la prévalence au pic est observée pour une augmentation de la capacité maximale d'accueil en vecteurs. Cependant la distance n'a pas d'effet sur les prévalences maximales, avec des variations importantes pour une même distance et à capacité maximale d'accueil en vecteurs égale (Fig. IV.13, Fig. IV.14 b (flèches)). Une adéquation est observée entre les dates des pics épidémiques les plus tardifs et les prévalences maximales d'infection les plus faibles (Fig. IV.14 a et b).

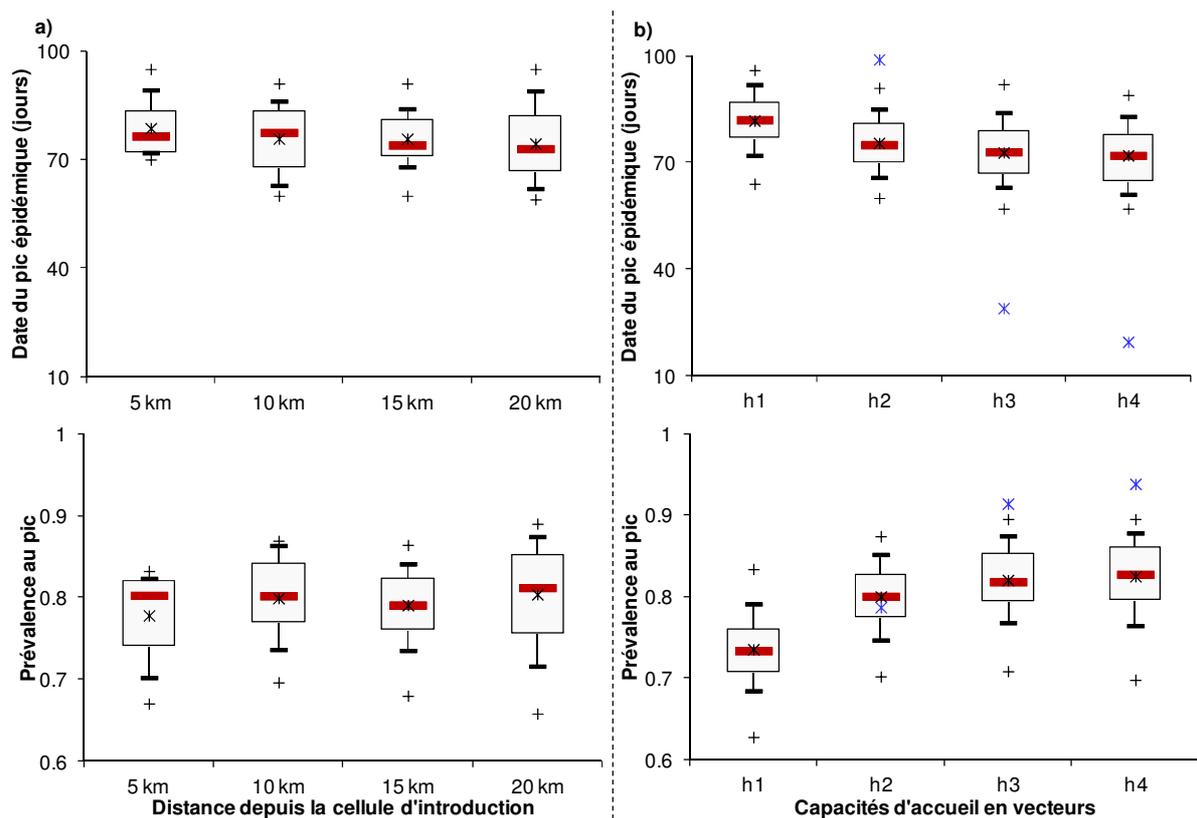


Figure IV.13 : Distribution des dates du pic épidémique et des prévalences aux pics au sein des cellules en fonction de leur distance à la cellule d'introduction du virus (a) ou de la capacité maximale d'accueil en vecteurs (b). En bleu la moyenne des résultats de H1.

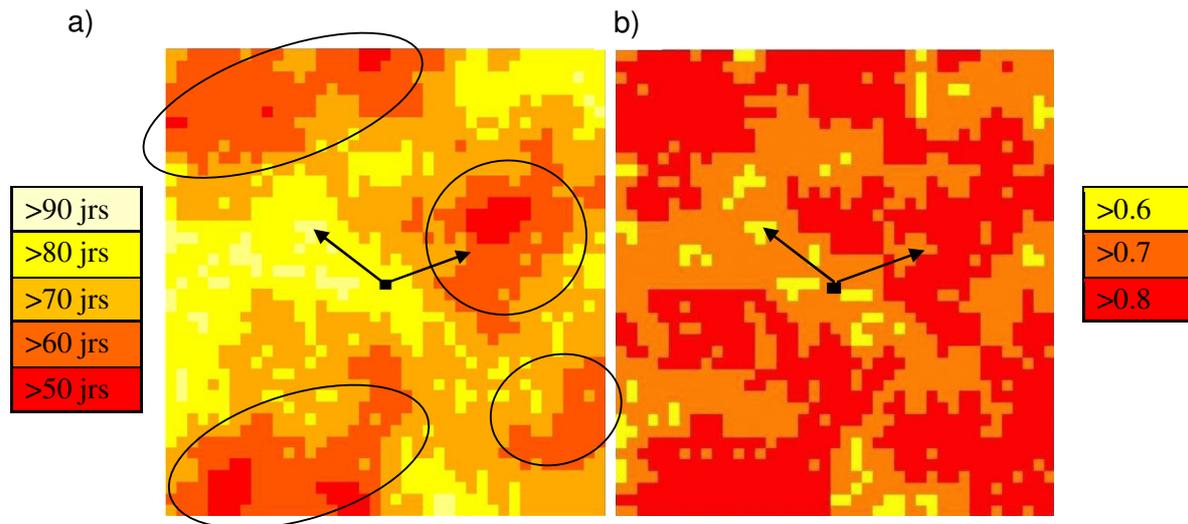


Figure IV.14 : Date du pic épidémique (a) et prévalence au pic (b) au sein des différentes cellules de la grille. En noir la cellule d'introduction du cas primaire.

IV.3.4 Hétérogène en hôtes et en vecteurs (H7 à H10)

Les résultats des hypothèses H3 et H4 étant similaires, seuls les croisements entre H3-H5 et H3-H6 seront présentés.

Hypothèse 7 : H3-H5

En comparant les résultats obtenus pour cette hypothèse avec ceux de H3 et H5, on remarque que l'hétérogénéité en vecteurs influence fortement la dynamique d'infection (Fig. IV.15). Au contraire de H3 mais comme pour H5, un pic épidémique peut être observé au sein des cellules occupées de la grille même pour celles dont la capacité maximale d'accueil en vecteurs est la plus faible ($h1$). Cependant, la prévalence au pic dans ces cellules est plus faible que pour H5, et ce d'autant plus que la densité en occupation d'hôtes est faible. Comme pour H3, un retard de la date du pic épidémique et une diminution de la prévalence d'infection au pic sont observés plus la densité en hôtes diminue. Les dates des pics épidémiques dans les deux sous-domaines aux capacités d'accueil les plus fortes sont similaires à celles observées pour H3, pour les trois plus fortes densités d'occupation en hôtes. Pour la plus faible, les dates épidémiques observées sont plus précoces. Comme pour H5, la vitesse de propagation du virus « ressentie » est ralentie pour les deux capacités maximales d'accueil en vecteurs les plus faibles ($h1$, $h2$) et les prévalences d'infection aux pics diminuent. Pour une densité de 50 %, plus on s'éloigne de la cellule d'introduction du virus, plus la prévalence diminue rapidement pour atteindre une prévalence quasi nulle passé 15 km, pour les cellules de faible capacité d'accueil en vecteurs ($h1$). Pour une densité de 25 %, on observe la même tendance passé 10 km. Comme pour H5, cette hypothèse montre l'influence de la diffusion au sein de chaque sous-domaine sur la diffusion dans les autres, et ce d'autant plus qu'on est proche des frontières des sous-domaines (Fig. IV.15).

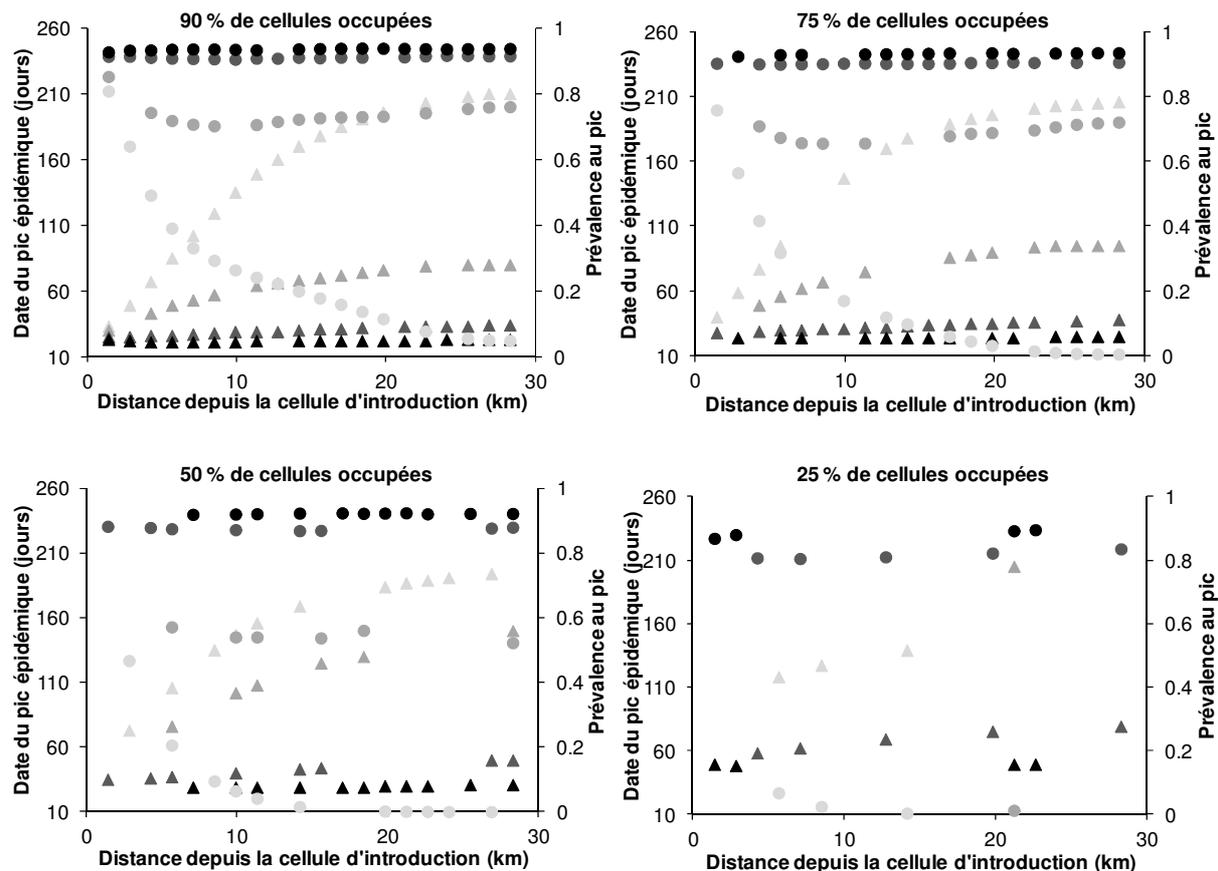


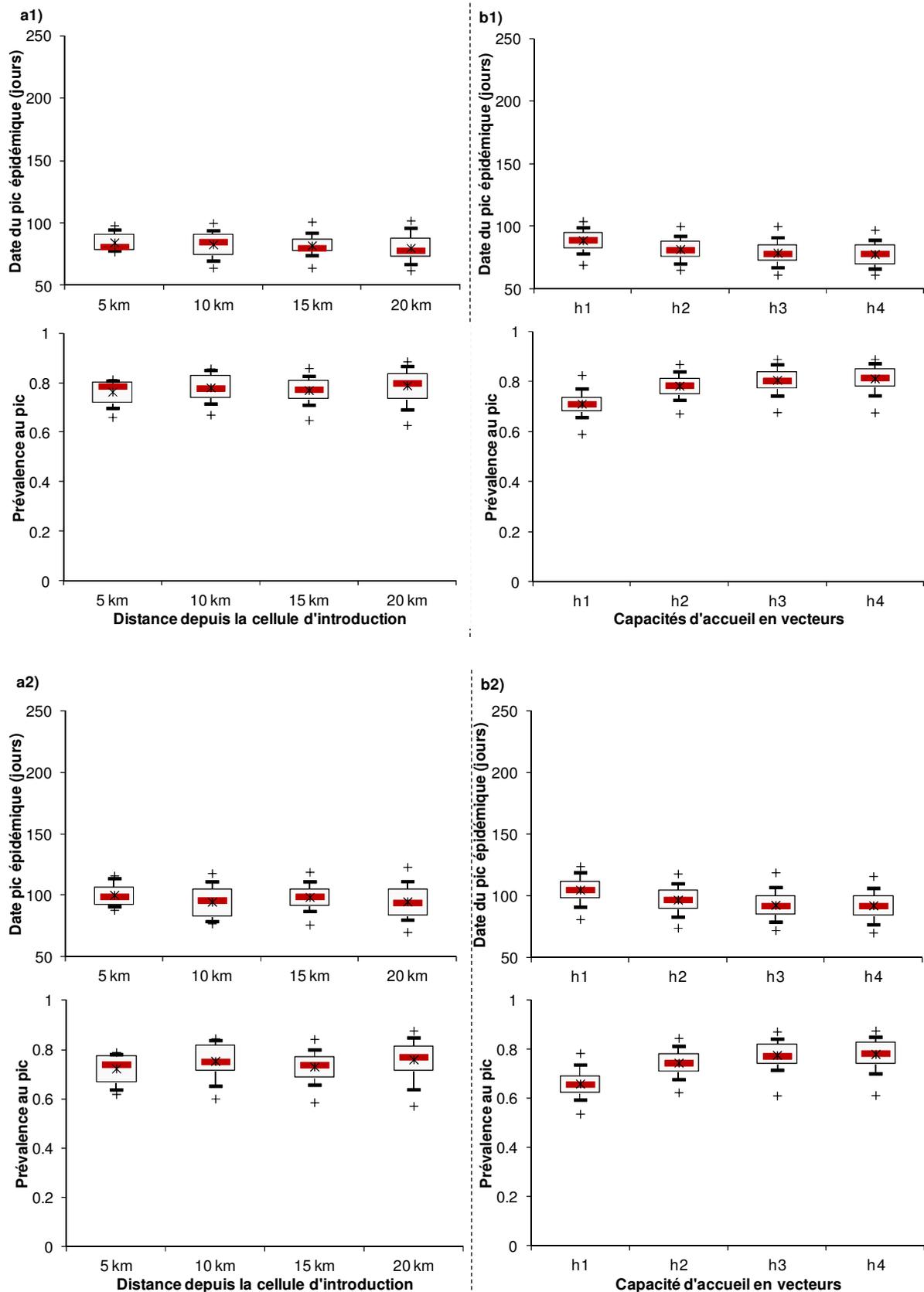
Figure IV.15 : Date du pic épidémique et prévalence au pic au sein des différentes cellules des quatre demi-diagonales en fonction de la capacité d'accueil maximale en vecteurs. En triangles, les dates des pics épidémiques ; en ronds, les prévalences maximales. En gris clair : $h_1 = 10^6$; en gris moyen : $h_2 = 10^7$; en gris foncé : $h_3 = 2 \times 10^8$ et en noir : $h_4 = 10^9$.

Hypothèse 9 : H3-H6

Comme pour H3, bien que plus tardives, les dates des pics épidémiques sont retardés plus la densité d'occupation en hôtes diminue (Fig. IV.16, Fig. IV.17 a). De même, la prévalence d'infection au pic diminue quand la densité d'occupation en hôtes diminue également (Fig. IV.16, Fig. IV.17 b). Par comparaison avec H6, les mêmes tendances sont observées, avec un retard des dates des pics épidémiques plus la capacité maximale d'accueil en vecteurs diminue et une diminution de la prévalence d'infection au pic (Fig. IV.16, Fig. IV.17).

La distance a peu d'impact sur la dynamique de propagation du virus, au contraire des capacités maximales d'accueil en vecteurs (Fig. IV.17). Pour une densité d'occupation de 25 % en hôtes, les dates des pics épidémiques et les prévalences d'infection aux pics peuvent varier fortement d'une cellule à l'autre, quelle que soit la distance au cas primaire et la capacité d'accueil en vecteurs (Fig. IV.16, Fig. IV.17 a4, b4). En comparant la répartition des différentes capacités maximales d'accueil en vecteurs (Fig. IV.6) aux différentes cartes des dates des pics épidémiques et des prévalences d'infection aux pics par cellule (Fig. IV.17), une adéquation est observée. Les cellules aux capacités d'accueil les plus fortes ont en effet, une date de pic épidémique plus précoce et une prévalence d'infection au pic plus forte, et vice versa pour les cellules ayant une capacité maximale d'accueil en vecteurs plus faible, et ceci, quelle que soit la distance au cas primaire.

Partie IV : La propagation spatio-temporelle des arbovirus en environnement saisonnier : application au sérotype 8 de la FCO



Partie IV : La propagation spatio-temporelle des arbovirus en environnement saisonnier : application au sérotype 8 de la FCO

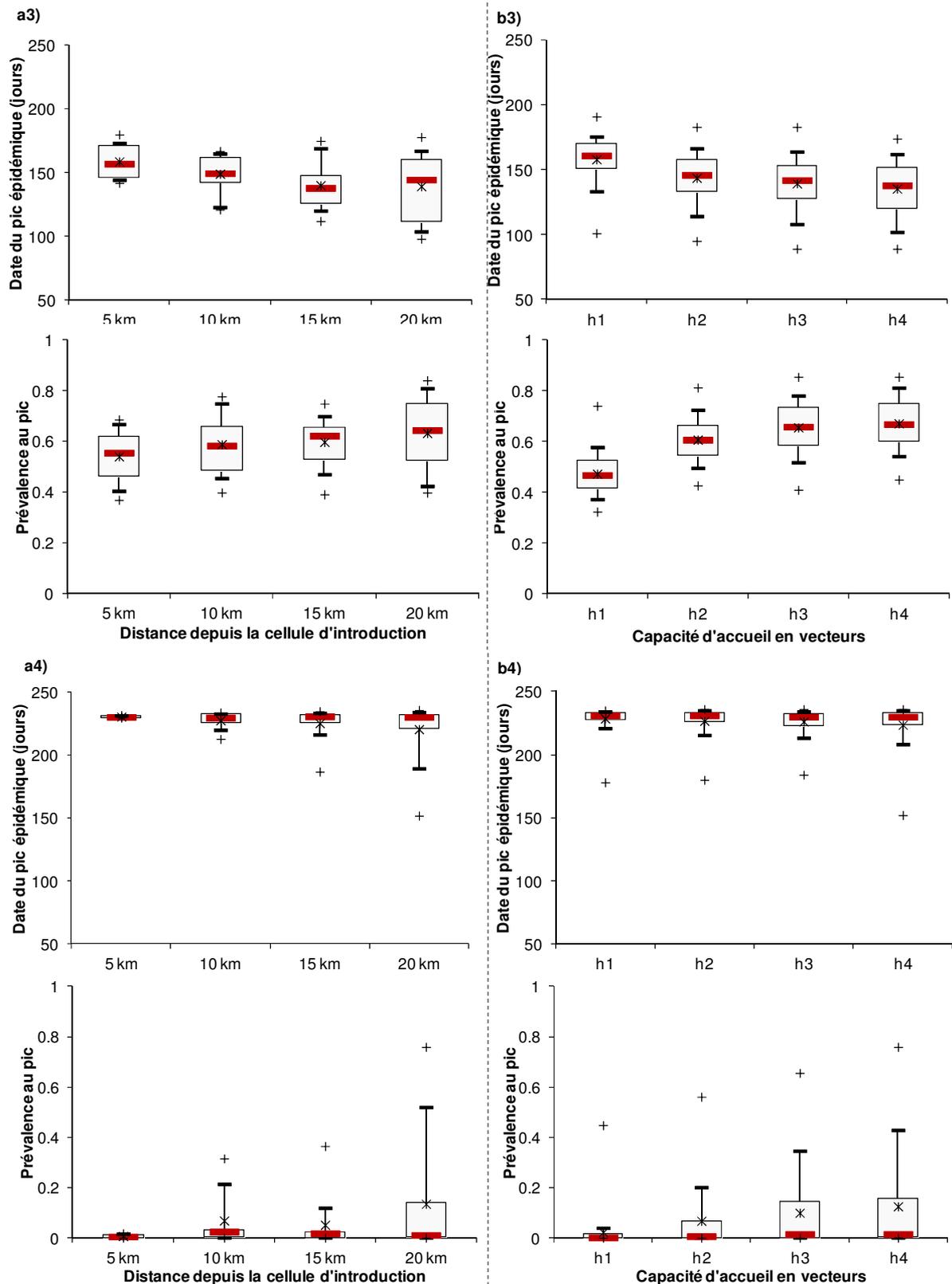
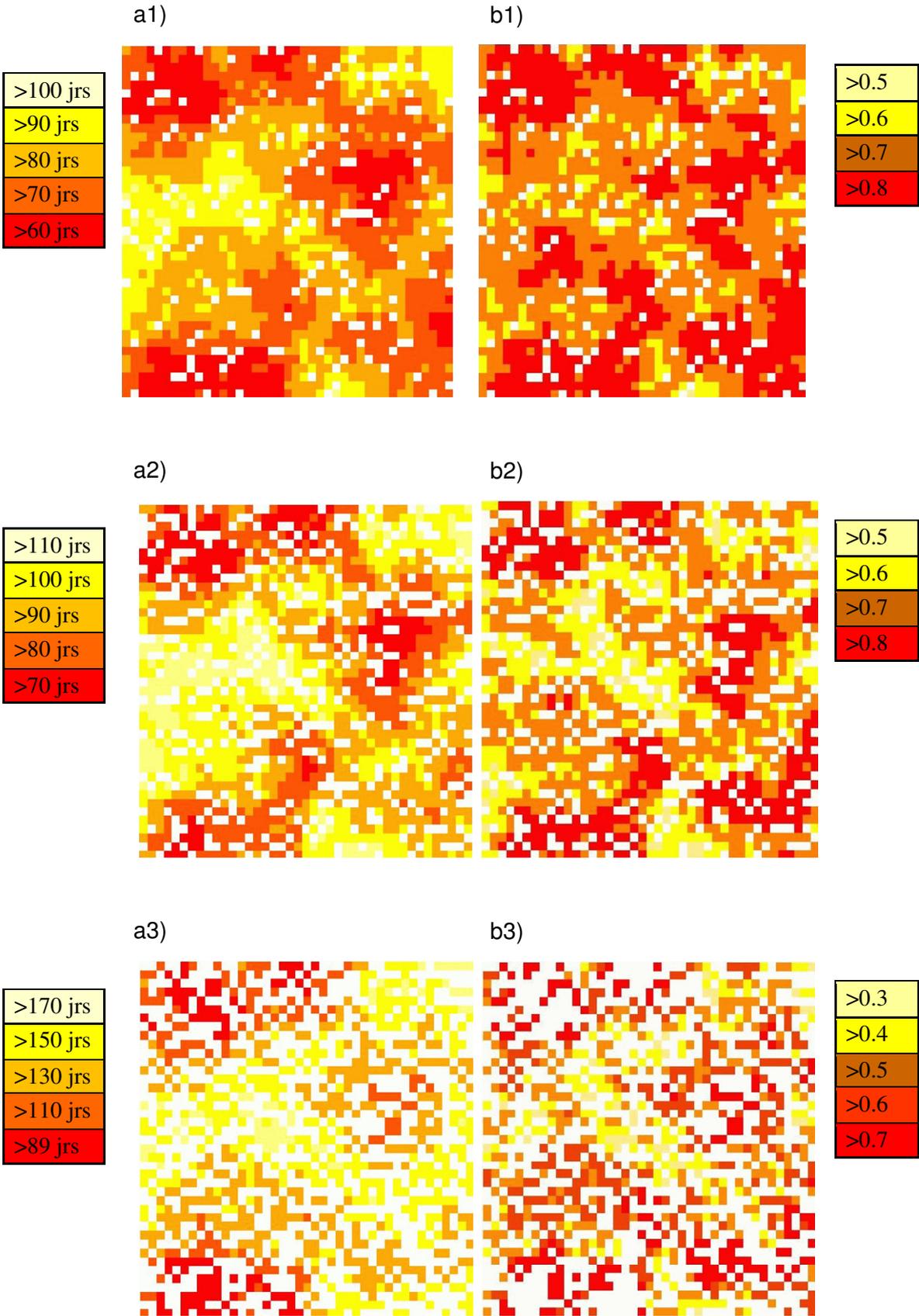


Figure IV.16 : Distribution des dates du pic épidémique et des prévalences aux pics au sein des cellules en fonction de leur distance à la cellule d'introduction du virus (a) ou de la capacité maximale d'accueil en vecteurs (b) pour les différentes densités d'occupation en hôtes. 1 : 90% ; 2 : 75% ; 3 : 50% et 4 : 25%. ($h_1 = 10^6$; $h_2 = 10^7$; $h_3 = 2 \times 10^8$ et $h_4 = 10^9$).



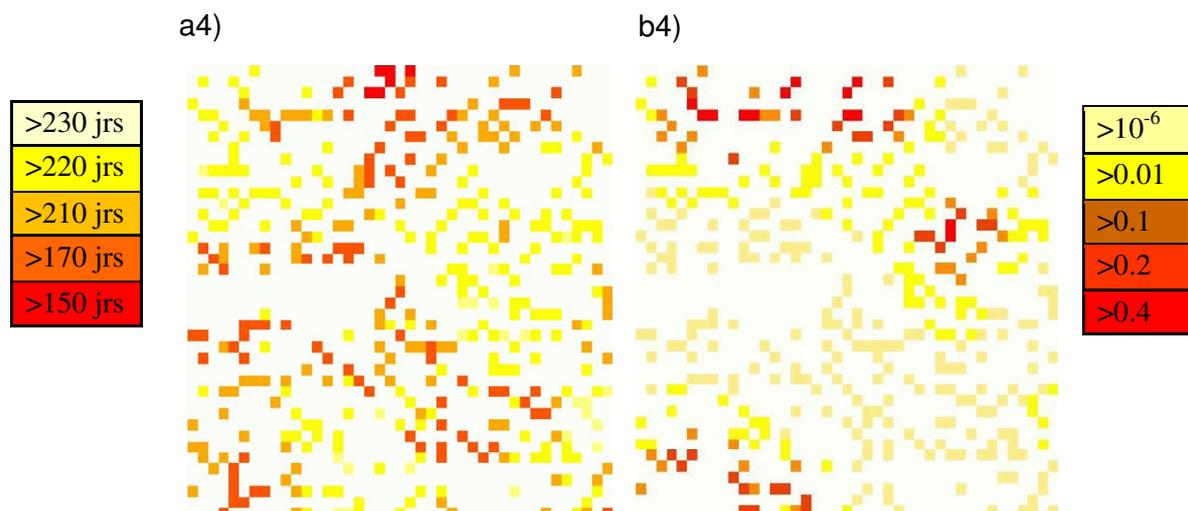


Figure IV.17 : Date du pic épidémique (a) et prévalence maximale (b) au sein des différentes cellules de la grille pour les différentes densités d'occupation en hôtes. 1 : 90% ; 2 : 75% ; 3 : 50% et 4 : 25%.

La prévalence totale sur la grille en fonction du temps confirme ces résultats. Un retard de l'épidémie est observé plus la densité d'occupation en hôtes diminue, ainsi qu'une baisse de la prévalence totale par rapport à H1 (Fig. IV.18). Tant que la répartition et l'abondance en vecteurs sont homogènes, les dynamiques épidémiques globales sont comparables (H1 et H3). Au contraire, dès qu'elles sont hétérogènes, elles influencent fortement les dynamiques épidémiques globales (H1 *versus* H6) Par ailleurs, la prévalence totale est réduite et le pic retardé si la densité d'occupation en hôtes est inférieure ou égale à 50% (H6 *versus* H9 ; Fig. IV.18).

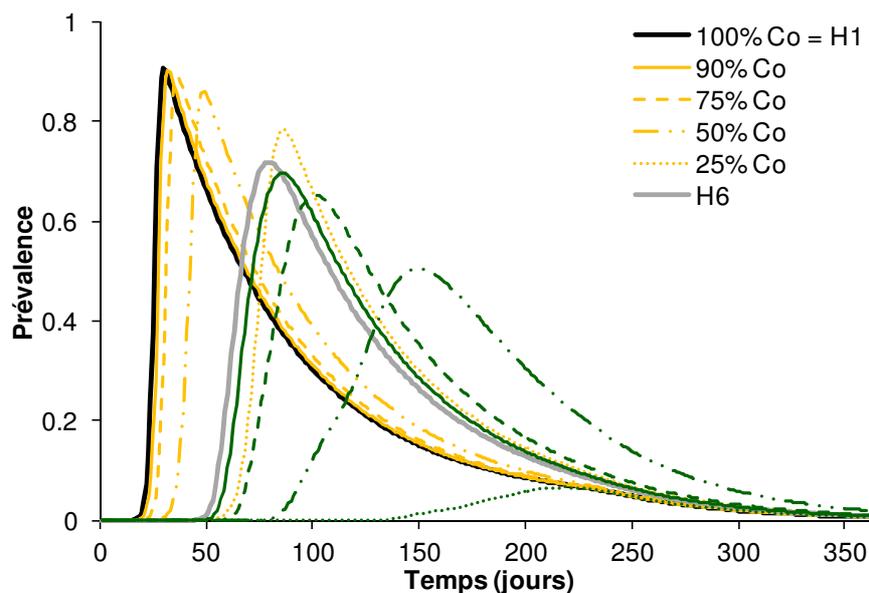
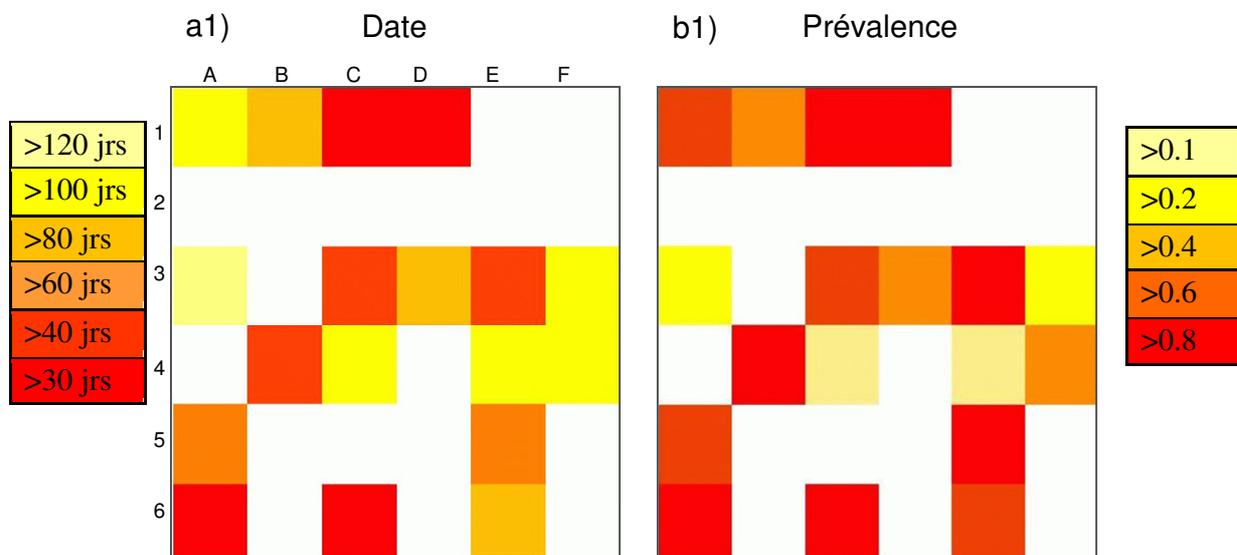


Figure IV.18 : Prévalence totale sur la grille en fonction du temps pour H1 (noir, h3), H3 (jaune, h3), H6 (gris) et H9 (vert).

Zone réelle :

Comme dans le cas théorique, les dates des pics épidémiques et les prévalences d'infection sont influencées par la capacité maximale d'accueil en vecteurs au sein de chaque cellule (Fig. IV.19). À nombre d'hôtes sensiblement égal et à capacité maximale d'accueil en vecteurs forte (par rapport aux autres cellules) (cellules C1 et A6 : Fig. IV.7), les dates du pic épidémique et les prévalences d'infection aux pics sont similaires (cellules C1 et A6 : Fig. IV.19). Au contraire, à nombre d'hôtes égal, mais à capacité d'accueil maximale en vecteurs différentes (cellules D3 et E3 : Fig. IV.7), les cellules ayant une capacité d'accueil en vecteurs plus grande ont une date de pic épidémique plus précoce et une prévalence d'infection au pic plus importante (cellules D3 et E3 : Fig. IV.19). Ces tendances sont présentes, que le nombre de vecteurs soient multipliés par 100 ou par 1000, bien que les dates des pics épidémiques soient plus précoces et les prévalences plus fortes dans le cas d'une multiplication par 1000.

De plus, il semblerait que le nombre d'hôtes par cellule ait aussi un impact sur la date du pic épidémique et la prévalence d'infection. Pour des cellules situées à la même distance du cas primaire et à capacités maximales d'accueil en vecteurs sensiblement égales (cellules B1 et A3 : Fig. IV.7), une date du pic épidémique plus tardive et une prévalence d'infection moindre sont observées pour la cellule (A3) ayant le plus grand nombre d'hôtes (Fig. IV.19). Cependant, les différences constatées sont légères, cet écart pouvant être dû à la faible différence en nombre de vecteurs.



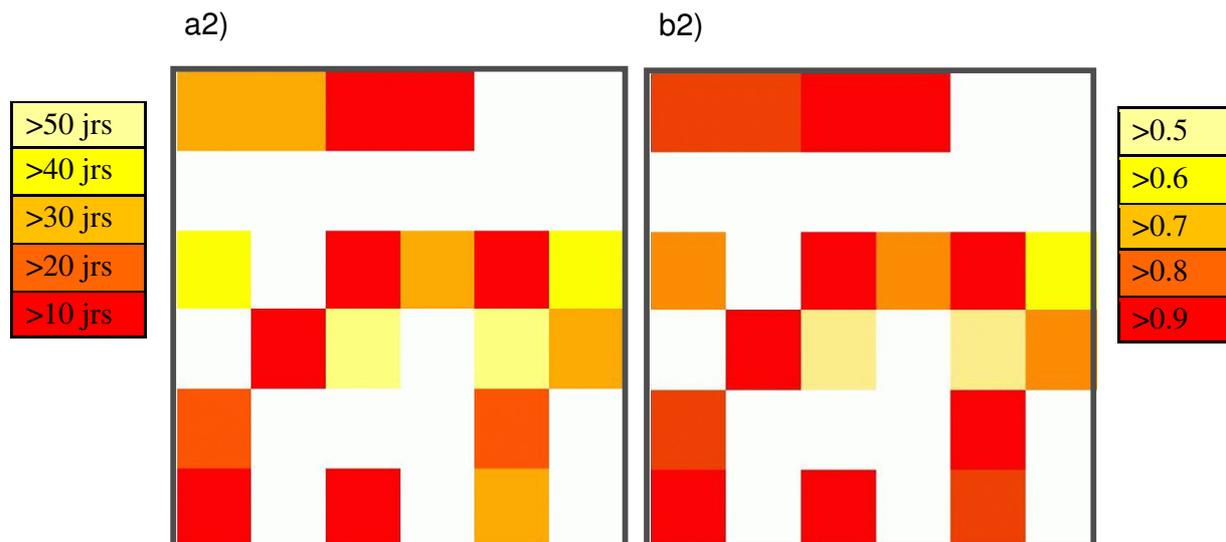


Figure IV.19 : Date du pic épidémique (a) et prévalence au pic (b) au sein des différentes cellules de la zone réelle. 1 : le nombre de vecteurs piégés est multiplié par 100 ; 2 : le nombre de vecteurs piégés est multiplié par 1000.

IV.4 Discussion

Une approche par modélisation mathématique nous a permis d'évaluer l'impact d'hétérogénéités spatio-temporelles d'abondance et de répartition des hôtes et des vecteurs sur la dynamique de propagation spatio-temporelle d'un arbovirus, le sérotype 8 du virus de la FCO. Séparément et conjointement, les hétérogénéités de répartition et d'abondance en hôtes et en vecteurs retardent la date du pic épidémique et diminuent la prévalence totale d'infection. Les différents degrés d'hétérogénéités testés pour les hôtes nous ont permis de mettre en évidence l'importance du nombre d'hôtes total sur la zone d'étude par rapport au nombre d'hôtes par cellule. Pour les vecteurs, nous avons montré l'importance de la capacité maximale d'accueil en vecteurs et son influence sur la diffusion au sein de chaque cellule. En milieu hétérogène en hôtes et en vecteurs, là encore les capacités maximales d'accueil en vecteurs pilotent étroitement la dynamique de propagation. En effet, des cellules proches du cas primaire peuvent s'infecter plus tardivement que des cellules plus éloignées si la capacité d'accueil en vecteurs y est plus faible.

Une étude théorique en épidémiologie végétale a montré qu'une augmentation du degré d'hétérogénéité spatiale des hôtes entraîne une diminution de la fréquence d'infection et limite la propagation du vecteur (Caraco *et al.*, 2001). Dans notre étude, une diminution de la densité d'occupation en hôtes entraîne un retard de la date du pic épidémique et une diminution de la prévalence d'infection si les vecteurs sont homogènes et en nombre suffisant. Dans le cas où les hôtes sont homogènes, la même tendance est observée pour les cellules où les capacités maximales d'accueil en vecteurs sont fortes. Cependant, pour les cellules où les capacités maximales d'accueil en vecteurs sont les plus faibles, une épidémie peut se produire, contrairement au cas où les deux populations sont entièrement homogènes. Le

couplage des hétérogénéités en hôtes et en vecteurs accentue le retard de l'épidémie et diminue nettement la prévalence.

Deux modèles mathématiques et stochastiques de propagation spatio-temporelle du BTV ont été développés pour des zones géographiques précises (Szaragd *et al.*, 2009 ; Ducheyne *et al.*, 2011). Le premier décrit la propagation du virus inter et intra-fermes de Grande Bretagne, via des mouvements d'animaux et de vecteurs implicites inclus dans un noyau de transmission. Différentes formes du noyau de transmission sont testées sur des données issues de l'épidémie de 2006, puis validées sur celles de 2007. Ce premier modèle, bien que tenant compte de la température, ne représente pas explicitement la saisonnalité des vecteurs et les hétérogénéités de densité d'hôtes. Le second modèle, calibré avec des données issues des épidémies de BTV8 et de BTV1 dans le sud de la France, décrit la propagation spatio-temporelle du BTV entre les fermes via la dispersion active et passive des vecteurs par les vents. Dans cette étude, une hypothèse forte consiste à considérer que le nombre de nouveaux cas par semaine est dû, pour moitié, à la dispersion locale (dispersion active des vecteurs) et, pour moitié, à la dispersion à plus longue distance (dispersion passive des vecteurs par les vents). Il est difficile de quantifier la part relative du nombre de nouveaux cas dus au vent. L'hypothèse de la prise en compte des vents fait intervenir des facteurs sous-jacents difficiles à quantifier et très variables, tels que l'orientation du vent, les vents majoritaires, les obstacles. De plus, ce modèle néglige le fait que les vecteurs ne volent plus dès que les vents sont trop intenses. Ces deux modèles se placent à l'échelle du troupeau et la transmission de l'infection est modélisée par une probabilité d'infection. En prenant en compte des données climatiques et environnementales, ces modèles tiennent compte d'hétérogénéités spatiales du paysage. Cependant, ils ne représentent pas de manière explicite et continue le mouvement des vecteurs. Ces deux modèles sont prédictifs, leur but n'étant pas d'étudier l'incertitude des paramètres ou des hypothèses de modélisation sur la dynamique de propagation du virus, mais de valider leur approche afin d'étudier différentes mesures de contrôle dans le cas d'une réémergence du virus dans une zone précise. Par conséquent, leur représentation ne permet pas l'étude de différents niveaux d'hétérogénéités d'abondance et de répartition sur la dynamique de propagation de l'infection.

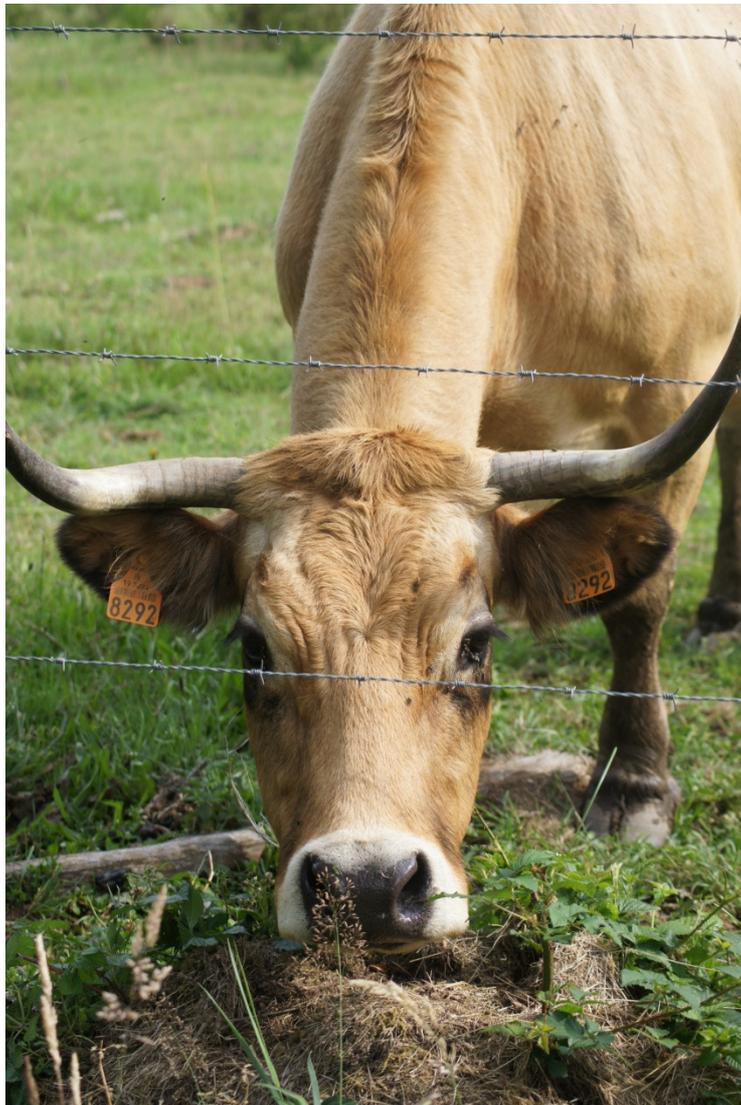
Nous avons choisi de modéliser la propagation spatio-temporelle du BTV8 par un modèle de réaction-diffusion. Au contraire des deux modèles précédemment développés, notre modèle permet d'inclure des hétérogénéités spatiales et temporelles d'abondance et de répartition en vecteurs et en hôtes. De plus, plusieurs formalismes du noyau de dispersion existant, il semble difficile de choisir la forme appropriée pour représenter finement la dynamique de propagation d'un agent pathogène. En effet, Szaragd *et al* ont montré qu'un noyau de transmission gaussien était le plus approprié pour décrire la propagation du sérotype 8 de la FCO en Grande-Bretagne en 2007 (Szaragd *et al.*, 2009). Or, il s'avère que ce type de noyau de transmission, aux propriétés comparables à celles des modèles de réaction-diffusion, sous-estime la probabilité de transmission à longue distance et n'est pas approprié pour des descriptions de propagation d'agents pathogènes à grande échelle (de Koeijer *et al.*, 2011). Dans notre étude, le domaine spatial théorique est un carré de 40 km de côté. Le cas primaire est toujours placé au centre du carré, *i.e.* à 28 km au maximum du bord du domaine. Par conséquent, la propagation à longue distance a été négligée, les déplacements par les vents responsables des mouvements involontaires des vecteurs engendrant des déplacements de quelques kilomètres à plusieurs centaines de kilomètres (Sellers, 1992 ; Hendrickx *et al.*, 2008). Cette zone d'étude est donc relativement petite, par conséquent l'utilisation d'un modèle de réaction-diffusion est approprié, et nous a permis de prendre en compte un

mouvement continu et explicite des vecteurs en plus des hétérogénéités spatio-temporelles d'abondance et de répartition en hôtes et en vecteurs. Une adaptation du modèle est possible afin de tester la robustesse de nos conclusions à une plus large échelle.

Des études observationnelles ont été menées dans le but d'évaluer les zones à risque et de prédire la propagation spatio-temporelle du BTV dans des zones indemnes (Guis *et al.*, 2007 ; Racloz *et al.*, 2008 ; Calvete *et al.*, 2009 ; Sanders *et al.*, 2011). Ces études ont montré que l'hétérogénéité du paysage, les conditions climatiques, la répartition et la densité des populations d'hôtes et l'abondance en vecteurs étaient liés et influençaient la propagation spatio-temporelle du BTV. Notre travail met en avant les mêmes conclusions et permet aussi de distinguer l'impact des hétérogénéités en vecteurs de celui des hétérogénéités en hôtes. Des cartographies du nombre de reproduction de base (R_0) ont mis en évidence le lien entre l'abondance en vecteurs et la propagation du BTV (Hartemink *et al.*, 2009). Cependant, l'abondance en vecteurs reste difficile à quantifier. Hartemink et ses co-auteurs utilisent des données issues de piégeage, et multiplient par 100 le nombre de *Culicoides* piégés pour avoir une densité de vecteurs locale (Hartemink *et al.*, 2009). Notre zone d'étude réelle illustre ces différences d'abondance locale. À l'échelle du km², de fortes disparités existent entre les différentes cellules, qu'elles soient occupées ou non par des hôtes. Dans un tel contexte, l'abondance en vecteurs a bien un impact important sur la date du pic épidémique et sur la prévalence maximale observée. Par ailleurs, les hétérogénéités de répartition spatiale en hôtes et en vecteurs les conditionnent également fortement. Cette information peut être qualitative en l'absence de données fiables.

La modélisation est une approche pertinente pour investiguer l'ensemble de ces hétérogénéités spatio-temporelles et leurs conséquences en termes de dynamique de propagation du virus. La répartition en hôtes et en vecteurs et l'abondance en vecteurs influencent fortement la dynamique de propagation d'un arbovirus. L'application de notre travail sur une zone réelle - bien que de taille restreinte - a permis de retrouver les conclusions faites sur un domaine théorique. Les modèles de réaction-diffusion sont classiquement utilisés en épidémiologie végétale (Gilligan, 1995 ; Burie *et al.*, 2008 ; Sapoukhina *et al.*, 2010). Les déplacements modélisés l'étant généralement pour des entités fortement volatiles, des déplacements de courte et longue distances sont pris en compte via des coefficients de diffusions différents (Zawolek et Zadocks, 1992 ; Burie *et al.*, 2008). L'extension de notre travail sur une zone plus étendue reste de ce fait possible par notre approche.

Partie V : Discussion générale



Cette thèse avait pour objectif principal l'étude par modélisation de la propagation, la persistance et du contrôle des arbovirus dans le temps et l'espace. Trois sous-objectifs ont été nécessaires pour y répondre : *i*) l'étude de la persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable pour leurs vecteurs, *ii*) l'étude de la propagation temporelle et du contrôle du sérotype 8 du virus de la FCO et *iii*) l'étude de la propagation spatio-temporelle du sérotype 8 du virus de la FCO. Cette discussion vient en complément des discussions de chaque partie et est scindée en différents points. Tout d'abord, les résultats majeurs de ce travail sont brièvement rappelés, puis les différents choix de modélisation et leurs implications sont discutés.

V.1 Résultats principaux

Un premier résultat majeur de ce travail est l'étude des différents mécanismes permettant la persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable à leurs vecteurs pour un large panel de maladies. En développant un modèle général pour l'étude d'un ensemble de systèmes biologiques hôte/vecteur/agent pathogène, et flexible, *i.e.* adaptable à différents régimes démographiques de la population des hôtes, nous avons pu étudier l'ensemble des mécanismes de persistance d'un arbovirus au-delà de la saison défavorable pour les vecteurs. Cette étude originale est la première étude visant à quantifier l'ensemble des gammes de valeurs des paramètres permettant une persistance certaine du virus. Ces gammes de valeurs de paramètres pour lesquelles la persistance du virus est certaine ont été déterminées et le mécanisme de persistance du virus chez l'hôte a été identifié comme étant le plus efficace. Il est rare que l'ensemble des mécanismes de persistance soit impliqué simultanément pour un même arbovirus. Cependant, ils peuvent être tous incriminés le plus souvent sans que le mécanisme majeur n'ait été identifié, comme c'est le cas par exemple pour la FCO (Kampen et Werner, 2010). Ces résultats sont essentiels pour lutter efficacement contre la persistance des maladies à transmission vectorielle. La détection des animaux infectés chroniques mais aussi le contrôle de la durée de la virémie des hôtes sont importants pour de meilleurs résultats de stratégies de maîtrise à long terme, et d'autant plus nécessaires si le régime démographique de l'hôte favorise un renouvellement rapide de la population.

Dans le but d'étudier des stratégies de maîtrise de la propagation saisonnière d'un arbovirus, nous avons proposé une approximation numérique d'un homologue du nombre de reproduction de base (R_0) en environnement saisonnier, noté R_S . L'objectif principal d'une stratégie de maîtrise étant de limiter la propagation du virus et de diminuer le nombre d'individus s'infectant par le virus, un homologue de R_0 est un bon paramètre seuil pour évaluer l'efficacité des stratégies de vaccination implémentées. Notre approche a été validée en environnement constant et comparée sur un modèle simple de maladie à transmission vectorielle à une méthode mathématique déjà existante en environnement saisonnier. Un critère complémentaire, A^* , a également été proposé pour l'étude des maladies à transmission vectorielle dont la saisonnalité est extrêmement marquée. Notre approche, bien que développée pour le contrôle du BTV8, est générique et reproductible pour l'ensemble des modèles mathématiques dans un contexte saisonnier.

Afin de représenter finement la propagation d'un arbovirus sur une zone géographique précise, il est nécessaire d'intégrer une composante spatiale au modèle développé. Au sein du système biologique hôte/vecteur/agent pathogène, de nombreuses hétérogénéités spatiales

sont possibles, aussi bien en abondance qu'en répartition pour les hôtes et pour les vecteurs. En prenant pour application la propagation du BTV8, nous avons évalué par modélisation mathématique l'impact d'hétérogénéités spatio-temporelles d'abondance et de répartition des hôtes et des vecteurs sur la dynamique de propagation spatio-temporelle du virus. Bien que de nombreux modèles de propagation spatio-temporelle d'arbovirus aient été développés, aucun n'avait évalué l'impact d'hétérogénéités en vecteurs et en hôtes sur la dynamique de propagation du virus. Or, nous avons montré qu'en milieu hétérogène en hôtes et en vecteurs, l'abondance en vecteurs et leur répartition influencent fortement et de manière non linéaire la dynamique de propagation du virus. Bien qu'appliqué au BTV8 en termes de valeurs de paramètres, notre modèle peut être utilisé pour l'étude de la propagation spatio-temporelle d'autres maladies à transmission vectorielle animales dont la dynamique de propagation, à une échelle locale à régionale, est pilotée par la diffusion de proche en proche des vecteurs.

V.2 Propagation des arbovirus et cycle de vie complexe des vecteurs

Trop peu souvent prise en compte, la saisonnalité du vecteur conditionne la dynamique saisonnière des maladies à transmission vectorielle. Différentes possibilités permettent de modéliser ces variations d'abondance en vecteurs au cours d'une année. Une possibilité mécanistique est de considérer la saisonnalité du vecteur comme une résultante, *i.e.* d'adapter les paramètres liés aux vecteurs comme fonction des facteurs environnementaux (température, humidité). Cette approche décrit finement la dynamique des vecteurs dans le temps. Cependant, un grand nombre de paramètres est nécessaire pour une bonne calibration du modèle. À l'heure actuelle, peu d'informations sont disponibles pour le calibrage de telles approches et de grandes disparités en effectifs de vecteurs peuvent être observées au sein d'une zone d'étude même de taille restreinte (*cf.* [Partie IV](#)). Dans ce travail, une approche plus générique a donc été choisie. Deux fonctions différentes ont été utilisées pour représenter l'abondance en vecteurs au cours d'une année. Ces deux fonctions sont périodiques et représentent une saison favorable aux vecteurs au cours de laquelle un pic d'abondance est observé, dont le maximum est la capacité d'accueil maximale en vecteurs, *versus* une saison défavorable aux vecteurs au cours de laquelle la capacité d'accueil est constante. Bien que théoriques, les fonctions utilisées restreignant l'abondance en vecteurs durant la saison favorable à un seul pic permettent de tenir compte simplement de la variation en nombre de vecteurs au cours du temps. De plus, si des informations entomologiques plus précises étaient disponibles, cette fonction pourrait facilement être modifiée pour les intégrer.

De nombreux modèles sont développés en environnement constant pour l'étude des maladies à transmission vectorielle (Lewis *et al.*, 2006 ; Dumont *et al.*, 2008 ; Gubbins *et al.*, 2008 ; Wei *et al.*, 2008 ; Mpeshe *et al.*, 2011). La population des vecteurs est alors considérée comme une population homogène en temps. Ces travaux proposent un premier aperçu de la dynamique de propagation de l'arbovirus considéré, et détaillent l'analyse mathématique du modèle par la recherche des équilibres et le calcul du R_0 . Un des avantages de la prise en compte de la saisonnalité du vecteur par rapport à ces travaux est qu'il est alors possible de représenter des récurrences épidémiques chaque année au lieu de prédire l'atteinte d'un équilibre endémique.

À cette saisonnalité des *Culicoides* (et autres diptères de biologie comparable) s'ajoute également un cycle de vie complexe composé de plusieurs stades immatures (œufs, larves et nymphes) et d'un stade adulte. Les femelles sont le plus souvent hématophages, le sang étant nécessaire à la maturation de leurs œufs. Par conséquent, elles seules vont acquérir puis transmettre le virus. Les modèles développés tout au long de ce travail ne représentent pas l'ensemble du cycle de vie du vecteur, mais ne tiennent compte que de l'état adulte. Le choix de cette restriction est dû aux questions de recherche auxquelles nos modèles visent à répondre. En effet, par souci de généralité et de parcimonie, seuls les états « utiles » sont représentés. Dans l'étude de la persistance des arbovirus, la transmission transovarienne est représentée de manière implicite par le calcul d'un pool d'adultes infectés émergents, descendants de vecteurs infectés. Par simulation, nous avons testé plusieurs valeurs de la probabilité de transmission transovarienne. Par conséquent, représenter le cycle de vie des vecteurs aurait complexifié le modèle sans l'améliorer notablement, la valeur d'intérêt étant un pool de vecteurs adultes capables de transmettre le virus et non le nombre d'œufs infectés pondus, ou encore le nombre de larves infectées. Dans les deux parties sur l'étude de la propagation et du contrôle du BTV8, le premier modèle temporel développé visait à tester des stratégies de vaccination de la population bovine, le second avait pour but d'étudier les impacts d'hétérogénéités spatiales en hôtes et en vecteurs « actifs ». Ainsi, là encore, la représentation simplifiée de la modélisation des vecteurs est justifiée et repose sur les questions auxquelles les modèles permettent de répondre.

Cependant, comme le montre l'analyse de sensibilité du modèle de propagation saisonnière du BTV8 (*cf.* [Partie III](#)), le taux de fertilité des vecteurs (défini ici comme un nombre de descendants adultes par femelle adulte et par jour) est le paramètre le plus influent sur les sorties du modèle, donc sur la dynamique de propagation du virus. Or, ce paramètre tient compte de manière implicite du cycle de vie du vecteur. Il regroupe le nombre d'œufs pondus, leur survie et leur développement jusqu'à l'état adulte, le sex-ratio et la durée entre deux pontes. La prise en compte de l'ensemble du cycle de vie aurait évité l'agrégation de plusieurs paramètres pour n'en définir qu'un seul. Comme montré récemment, représenter l'ensemble du cycle de vie des vecteurs, aussi bien en termes d'évènements que d'états, est nécessaire pour correctement représenter leur dynamique (Cailly *et al.*, 2012). Cette représentation plus fine est utile pour étudier les phénomènes d'abondance en vecteurs et de dispersion étroitement liés aux facteurs climatiques et à la structuration du paysage, et pilotés par le cycle gonotrophique des vecteurs et leur préférence trophique. De plus, elle est nécessaire pour étudier des stratégies de maîtrise des maladies à transmission vectorielle basées sur le contrôle des populations de vecteurs. En effet, en plus de la saisonnalité qui permet de cibler les stratégies de contrôle dans le temps, la prise en compte des différents stades du cycle de vie des vecteurs mais aussi des différents évènements de leur cycle de vie permet de cibler un des stades précis du cycle de vie (Becker *et al.*, 2010 ; Dumont et Chiroleu, 2010).

Par conséquent, l'objectif de l'étude pour laquelle le modèle est développé conditionne son élaboration et la prise en compte de chacune de ses composantes aussi bien en termes d'états que de fonctions de transition, donc son degré de complexité. Un modèle doit être élaboré avec un juste équilibre entre précision, flexibilité, robustesse et parcimonie (Keeling et Rohani, 2008).

V.3 Propagation des arbovirus dans l'espace à une échelle régionale

Une des conséquences de l'épidémie de FCO en France est la mise en place de restrictions du mouvement des animaux (EFSA, 2007). En 2008, des conditions de mouvements entre les zones réglementées (zone définie dans un périmètre de 70 km autour des foyers confirmés de FCO) ont été appliquées en début d'épidémie, limitant les mouvements aux ruminants vaccinés efficacement après deux injections, ou testés négatifs. Même si ces restrictions ont ensuite été amenuisées, les mouvements des ruminants restaient contrôlés, n'étant autorisés qu'au sein et entre zones de même statut vis-à-vis de l'infection (indemnes *versus* infectées). Par conséquent, la progression spatiale de l'épidémie au cours des différentes années est vraisemblablement plutôt due aux mouvements des vecteurs qu'aux mouvements des hôtes. Ainsi, nous avons choisi de représenter la propagation du BTV8 via la diffusion des vecteurs. Parmi les différentes approches possibles, nous avons choisi de représenter cette diffusion par un processus de réaction-diffusion en temps et en espace continu. Cette approche est mécanistique, chaque paramètre du modèle ayant une interprétation biologique claire. Bien que le domaine spatial théorique soit relativement petit, les résultats obtenus précédemment (*cf.* IV.3) indiquent que la prise en compte de la composante spatiale est nécessaire pour l'étude de la propagation d'arbovirus au sein de populations animales.

La dispersion des organismes est soumise à de multiples facteurs, comme par exemple le vent, la pluie et les transports (Shigesada et Kawasaki, 2002). Cependant, il est important de distinguer deux sortes de dispersion, la courte et la longue distance. La courte distance qualifie les mouvements volontaires des organismes tels que le vol et la marche (Shigesada et Kawasaki, 2002). La longue distance, au contraire, qualifie les mouvements passifs des organismes tels que la dispersion par le vent, la pluie et le transport par un animal (Shigesada et Kawasaki, 2002). En épidémiologie végétale, la dispersion à longue distance joue un rôle majeur influençant, par exemple, la diversité des plantes et la propagation des agents pathogènes (Cain *et al.*, 2000). Cependant, cette dispersion et ses facteurs sont très complexes, aussi bien en termes de compréhension que de quantification (Cain *et al.*, 2000 ; Nathan, 2006). En épidémiologie animale, ce couplage de dispersion à courte et longue distance s'avère nécessaire pour l'étude de la propagation des arbovirus dès lors que l'échelle d'étude ne permet plus de négliger les mouvements des hôtes et le transport passif des vecteurs (échelle nationale voire continentale) (Murray, 1987 ; Kay et Farrow 2000 ; Mellor *et al.*, 2000 ; Finlaison *et al.*, 2010).

Le modèle de réaction-diffusion, tel qu'il a été développé, ne permet pas de prendre en compte les phénomènes de dispersion longue distance, *i.e.* la dispersion passive des vecteurs par les vents. La dispersion active des vecteurs est responsable de la propagation locale du virus de la FCO (Gerbier *et al.*, 2008) mais doit être couplée à la dissémination passive des vecteurs par les vents responsable de la propagation du virus sur des distances de plus de 100 km (Hendrickx *et al.*, 2008 ; Saegerman *et al.*, 2008). Une étude récente a permis d'évaluer des vitesses de propagation du front de l'infection par le BTV8 entre 2007 et 2008 (Pioz *et al.*, 2011). La vitesse moyenne du front est estimée à 5,6 km par jour, à travers la France. Or, la dispersion active des vecteurs est très limitée (Lillie *et al.*, 1981 ; Mellor *et al.*, 2000) et varie selon les espèces considérées (Lillie *et al.*, 1981 ; Brener *et al.*, 1984 ; Lillie *et al.*, 1985). Il est donc difficile de calibrer la vitesse de diffusion des vecteurs. Pour paramétrer

notre modèle de propagation spatio-temporelle du BTV8, nous avons tenu compte de la vitesse de propagation du front estimée par Pioz et ses collaborateurs (Pioz *et al.*, 2011). Le coefficient de diffusion et le ratio vecteurs/hôtes ont été calibrés de sorte que la vitesse épidémique soit comparable aux vitesses de propagation du front estimées par leur modèle. Même si ces valeurs ont une justification, il serait intéressant de prendre en compte la dispersion des vecteurs à longue distance, et d'augmenter ainsi le degré de réalisme de notre modèle.

Comme nous l'avons vu précédemment, les noyaux de dispersion offrent la possibilité de représenter des dispersions à plus ou moins longue distance selon le formalisme du noyau choisi (Keeling et Rohani, 2008). Cependant, les modèles de réaction-diffusion peuvent aussi être adaptés et prendre en compte plusieurs distances de dispersion plus ou moins longues. En épidémiologie végétale, cette approche est utilisée pour représenter la propagation d'agents pathogènes (Zawolek et Zadocks, 1992 ; Burie *et al.*, 2008). En distinguant deux catégories de vecteurs, ceux à dispersion courte et ceux à dispersion longue distance, notre modèle pourrait être adapté sur un domaine spatial plus grand et prendre en compte les deux modes de dispersion liés et incriminés dans la propagation du BTV8 (Gerbieter *et al.*, 2008 ; Hendrickx *et al.*, 2008 ; Saegerman *et al.*, 2008).

Dès lors que l'échelle d'étude implique la prise en compte de ces deux modes de dispersion des vecteurs, la représentation des populations d'hôtes devrait aussi être modifiée. Sur une plus large échelle, non seulement la distance entre les hôtes influence la dynamique de propagation, mais elle agit aussi sur la structuration des populations hôtes et les mouvements d'individus. Nous avons montré précédemment que les hétérogénéités d'abondance et de répartition en vecteurs influençaient davantage la dynamique de propagation du BTV8 que les hétérogénéités en hôtes. Cependant, à une plus grande échelle, la diffusion des vecteurs n'est pas la seule responsable de la propagation du virus, comme par exemple en épidémiologie humaine (Adams et Kapan, 2009 ; Cosner *et al.*, 2009 ; Prosper *et al.*, 2012). Les déplacements des hôtes sont aussi un facteur de cette propagation, la prise en compte de leur mobilité amène aux modèles de type métapopulation et à une représentation discrète de l'espace. Un autre exemple est la modélisation de la propagation des arboviroses à tiques (Gaff et Gross, 2007), le déplacement des tiques étant induit par le déplacement des hôtes.

Par conséquent, l'unité de l'espace et son mode de représentation doivent être choisis selon les mouvements des hôtes considérés par rapport aux mouvements des vecteurs et la structuration des populations hôtes dans l'espace, et ce aussi bien en termes de répartition que d'abondance. L'extension de notre domaine spatial d'étude à une échelle plus large (nationale ou continentale par exemple) nécessiterait non seulement la prise en compte d'une structuration de la population des hôtes telle que déjà réalisée (*cf.* [Partie IV](#)), mais aussi de leurs mouvements, tout en maintenant une propagation de l'agent pathogène possible par la diffusion des vecteurs.

V.4 Propagation locale des arbovirus

Ne disposant pas de données quantitatives, les différents modèles développés dans ce travail ont été calibrés par rapport à des dires d'experts ou par rapport à des données d'observation d'occurrence de foyers. Cependant, un des paramètres déterminant pour notre modèle est le

ratio vecteurs/hôtes. Ce paramètre est un paramètre d'entrée du modèle, et correspond à la proportion de l'effectif initial des vecteurs par rapport à celui des hôtes. On retrouve la valeur de ce paramètre à l'état d'équilibre sans maladie dans le calcul du R_0 . Ce paramètre est donc déterminant (Hartemink *et al.*, 2009).

La zone réelle d'étude utilisée montre la grande variabilité du nombre de vecteurs d'un km² à l'autre. Au moyen de piégeages, des études entomologiques recensent et « quantifient » les différentes espèces vectrices présentes dans différents lieux géographiques (Balenghien *et al.*, 2006 ; Ponçon *et al.*, 2007 ; Galardo *et al.*, 2009 ; Foxi et Delrio, 2010). Cependant, l'effectif réel des vecteurs reste difficile à approximer. Des méthodes de capture/marquage/recapture sont utilisées pour estimer le taux de recapture et donc estimer l'efficacité des pièges (Lillie *et al.*, 1981 ; Brener *et al.*, 1984 ; Lillie *et al.*, 1985). Connaissant le rayon d'attraction des pièges, une estimation du nombre total de vecteurs peut être faite (Rigot et Gilbert, 2012). Cependant, cette estimation repose sur quelques hypothèses : la zone d'attraction du piège est considérée comme un volume parfait, les vecteurs sont répartis de façon homogène dans l'espace. Cette estimation reste donc une extrapolation et ne peut pas être vérifiée. Bien que la valeur de ce paramètre joue un rôle crucial sur le comportement épidémique du modèle développé, il est très difficile d'estimer les effectifs de vecteurs sur une zone donnée. A cette grande variabilité en espace s'ajoute la variabilité dans le temps du nombre de vecteurs. Par conséquent, la plupart des études aussi bien temporelles que spatio-temporelles de propagation de maladies à transmission vectorielle utilisent un facteur multiplicatif du nombre du nombre d'hôtes pour estimer le nombre de vecteurs (Glass, 2005 ; Backer et Nodelijk, 2011) ou fixent cette proportion pour la période favorable et défavorable en fonction du taux de piqûre (Prosper *et al.*, 2012). Dans les trois modèles développés au long de cette thèse, les conditions initiales ont été fixées afin d'atteindre une certaine prévalence d'infection en fonction de nos connaissances.

L'avantage de la taille du domaine spatial utilisé est le mode de représentation de l'espace. En considérant la propagation du virus via la diffusion des vecteurs, nous avons choisi de représenter l'espace de manière explicite, aussi bien pour la population des vecteurs que pour la population des hôtes. L'unité d'espace est le km². Ce mode de représentation permet une modélisation de paysages réels et la compréhension de l'influence des changements environnementaux sur les populations (Dunning *et al.*, 1995). Ainsi, la localisation de chaque hôte ou population d'hôtes est connue et pilotable, permettant d'étudier l'impact d'hétérogénéités de répartition des populations hôtes et vecteurs. Le choix d'unité d'espace n'est pas limitant tant que notre domaine d'étude est restreint. En effet, à cette échelle, on peut considérer chaque cellule comme étant homogène en hôtes et en vecteurs, *i.e.* que les hôtes exposés aux vecteurs ont tous la même pression d'infection.

V.5 Propagation des arbovirus : diversité des espèces d'hôtes et de vecteurs

Quelle que soit l'arbovirose étudiée, il est rare qu'une seule espèce d'hôtes et qu'une seule espèce de vecteurs soient impliquées. Par exemple, pour le virus de la FCO, sur environ 1300 espèces de *Culicoides* connues, une vingtaine serait compétente (Mullen, 2009), *i.e.* capables d'acquérir, de répliquer puis de transmettre le virus à des ruminants pouvant être aussi bien

sauvages que d'élevage (Goltz, 1978 ; EFSA, 2007 ; García *et al.*, 2009 ; Linden *et al.*, 2010). De même, les populations de vecteurs et d'hôtes impliquées dans la propagation du virus de la fièvre de la Ross River peuvent être multiples (Harley *et al.*, 2001), plusieurs espèces de vecteurs étant impliquées (Harley *et al.*, 2001) et les hôtes étant nombreux comme, par exemple, les marsupiaux et les humains (Harley *et al.*, 2001).

Prendre en compte cette diversité des espèces de vecteurs et d'hôtes complexifie la construction du modèle. En plus des distances de dispersion variables, les dynamiques de population varient également entre espèces (Becker *et al.*, 2010). Par exemple, les dynamiques temporelles de chaque espèce peuvent être différentes, avec des dynamiques plus ou moins saisonnières dans le temps. La prise en compte de plusieurs espèces de vecteurs pour l'étude de la propagation d'un même virus peut amener à considérer la population des vecteurs comme une grande population non saisonnée, des vecteurs d'une espèce ou d'une autre étant alors toujours présents. Par ailleurs, si plusieurs espèces d'hôtes sont incriminées, de nouvelles connaissances sont nécessaires, concernant en particulier les éventuelles préférences trophiques des vecteurs. Le cas échéant, on pourrait se poser la question de savoir si ces préférences sont en lien avec l'aire de surface corporelle de l'hôte susceptible d'être piquée. Récemment, une étude entomologique a montré la capacité des *Culicoides* à se gorger sur différentes espèces hôtes (Ninio *et al.*, 2011). Bien qu'une majorité de *Culicoides* soient gorgés de sang de bovins, il est difficile d'assurer leur préférence pour ces hôtes. En effet, un plus grand nombre de bovins par rapport aux autres hôtes pourrait conduire à ces conclusions, ou encore le fait qu'un bovin présente une surface corporelle susceptible d'être piquée plus grande que celle d'un ovin. Cependant, la capacité des *Culicoides* à se gorger sur plusieurs espèces d'hôtes différentes peut être en lien avec la dynamique de propagation du virus de la FCO. Des effets de dilution de l'infection sont observés lorsqu'au moins deux populations d'hôtes de durées de virémie différentes sont en cause (Gubbins *et al.*, 2008). La prise en compte de différentes espèces d'hôtes serait donc une perspective intéressante pour une meilleure compréhension de la dynamique de propagation des arbovirus, mais aussi du risque réel d'infection.

La plupart des arboviroses majeures font intervenir des espèces réservoirs, qui participent à la dynamique d'infection sans dommage pour leurs populations. Elles jouent souvent un rôle d'amplificateur de l'infection et facilitent sa propagation à des espèces hôtes plus sensibles (Bowman *et al.*, 2005 ; Kuno et Chang, 2005). Elles sont aussi sujettes à des hétérogénéités d'abondance et de répartition en fonction de la structuration du paysage, mais aussi des conditions environnementales. Leur prise en compte couplée à celle d'une diversité d'espèces d'hôtes sensibles et de vecteurs complexifie non seulement la construction du modèle, mais aussi sa calibration. La diversité des espèces d'hôtes et de vecteurs requiert un besoin de connaissances plus fines sur les paramètres de transmission ainsi que sur les paramètres biologiques du modèle.

V.6 Validation et utilisation des modèles épidémiologiques

La modélisation de la propagation de maladies à transmission vectorielle faisant intervenir à la fois au minimum une espèce hôte et une espèce vecteur aboutit au développement de

modèles ayant un nombre de paramètres important. Le manque de données quantitatives dû à la difficulté de les obtenir conditionne le développement de modèles à visée descriptive/qualitative plutôt que prédictive, les modèles prédictifs nécessitant pour leur validation de données indépendantes à celles utilisées pour leur calibration.

Dans ce travail, les différents modèles développés sont qualitatifs, aucun jeu de données n'étant disponible pour leur calibrage et leur validation. Les modèles qualitatifs/descriptifs permettent de comprendre les mécanismes influant sur le système biologique modélisé ou encore de comparer différents scénarios de contrôle. Cependant, ces modèles ne peuvent pas prédire des scénarios futurs. La validation du modèle est requise pour répondre à cet objectif.

La validation des modèles est complexe. En plus de données nécessaires à la construction et au calibrage des modèles, des données indépendantes sont obligatoires pour les valider quantitativement. En effet, par l'utilisation d'un jeu de données différent de celui utilisé pour calibrer le modèle, le modèle sera testé et devra alors reproduire correctement les données observées afin d'être validé (Vynnycky et White, 2010). Une fois validé, le modèle peut alors être considéré comme un outil d'aide à la décision en termes de campagne de stratégies de maîtrise, ou encore de gestion de production, toujours pour un contexte comparable à celui des données utilisées pour sa validation (Keeling et Rohani, 2008).

La validation n'est pas un pré-requis pour l'utilisation des modèles (Epstein, 2008). Aucun modèle n'est parfait (Epstein, 2008 ; Lander, 2010). Cependant, l'association de différentes approches, telles que les observations de terrain et les études expérimentales, est, elle, un pré-requis permettant une meilleure compréhension des systèmes biologiques et un meilleur calibrage de leur modélisation. Ainsi, l'interdisciplinarité est inéluctable pour améliorer la fiabilité des modèles et leur robustesse.

Différents modèles mathématiques et statistiques ont étudié la propagation spatio-temporelle du virus de la FCO (Szmaragd *et al.*, 2009 ; Ducheyne *et al.*, 2011 ; Pioz *et al.*, 2011 ; Turner *et al.*, 2012). Ces différents modèles ayant une visée prédictive, utilisent des jeux de données. Malgré leur validité, ils restent difficilement applicables à différents arbovirus, voire à d'autres zones géographiques pour la FCO. Les paramètres du modèle que nous avons développé ont tous un sens biologique. Bien que non validé, le modèle de la propagation spatio-temporelle de la FCO peut permettre de mieux comprendre et de hiérarchiser différentes stratégies de lutte. En effet, l'approche de modélisation choisie, le choix de l'unité d'espace et la représentation des populations d'hôtes et de vecteurs permettent de tester différentes stratégies de contrôle telles que l'utilisation d'insecticides ou la vaccination, en ciblant ces stratégies dans le temps et/ou dans l'espace.

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était d'étudier par modélisation la propagation d'arbovirus au cours du temps et dans l'espace, et leur persistance en environnement saisonnier. Différents scénarios de répartition géographique des hôtes et des vecteurs ont été considérés. La finalité était d'évaluer une stratégie de contrôle des arboviroses par vaccination des hôtes, avec pour application le sérotype 8 (BTV8) de la fièvre catarrhale ovine.

Nous avons proposé une approche numérique originale pour évaluer le risque épidémique en environnement fortement saisonnier. Cette approche, appliquée pour l'évaluation de stratégies de vaccination dans cette thèse, est également utilisable pour évaluer toute autre stratégie de contrôle visant tant les hôtes que les vecteurs, ou pour évaluer le risque épidémique sous un panel de scénarios (saisonnalité, régime démographique des hôtes, densité, etc.).

Nous avons étudié l'ensemble des mécanismes de persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable pour leurs vecteurs : durée de virémie des hôtes, infection chronique, transmission verticale (hôte ou vecteur), et transmission continue à bas bruit en saison défavorable. Nous avons mis en évidence le rôle particulier de l'hôte dans la persistance des arbovirus, et ce d'autant que le renouvellement de la population des hôtes est rapide.

Nous avons plus particulièrement étudié la propagation du BTV8 dans une population bovine. Nous avons évalué des stratégies de vaccination applicables sur le terrain pour contrôler la propagation du BTV8 et nous avons mis en évidence que seule une vaccination de masse permettait de limiter la prévalence de l'infection chez les bovins. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que les hétérogénéités d'abondance et de répartition des vecteurs modifient plus largement la dynamique de propagation spatio-temporelle du BTV8 que celles concernant les hôtes. Dans tous les cas, la propagation du BTV8 est plus lente et la prévalence totale plus faible en environnement hétérogène qu'en environnement homogène, à même coefficient de diffusion des vecteurs dans l'espace.

Les modèles développés pour répondre aux différentes questions de recherche soulevées dans cette thèse sont mécanistes et flexibles. Leurs paramètres ont tous une interprétation biologique ce qui permet de les renseigner sur la base de données d'observation ou d'avis d'experts. Ils ont été ici appliqués à la propagation du BTV8 mais peuvent être adaptés à d'autres arbovirus transmis par des vecteurs de biologie comparable. Ils sont développés à une échelle de temps de quelques années et pour une zone géographique de quelques kilomètres carrés. De tels modèles tenant compte des spécificités des populations d'hôtes et de vecteurs permettront l'évaluation de stratégies de contrôle de la propagation des arbovirus ciblées dans le temps et dans l'espace, et visant les hôtes ou les vecteurs. Une perspective à ces travaux est de considérer un temps plus long et un espace plus large. Il conviendra alors de tenir compte d'une part des changements globaux modifiant paysage et disponibilité en hôtes et en vecteurs sur le long terme, et d'autre part du transport passif des vecteurs et du mouvement des hôtes, impliquant l'occurrence de foyers éloignés des cas sources.

Références bibliographiques

- Adams, B., Kapan, D. D. 2009. Man Bites Mosquito: Understanding the Contribution of Human Movement to Vector-Borne Disease Dynamics. *PLoS ONE* 4(8).
- Adams, B., Boots, M. 2010. How important is vertical transmission in mosquitoes for the persistence of dengue? Insights from a mathematical model. *Epidemics* 2(1): 1-10.
- Arino, J., Ducrot, A., Zongo, P. 2011. A metapopulation model for malaria with transmission-blocking partial immunity in hosts. *J Math Biol*.
- Auger, P., Kouokam, E., Sallet, G., Tchente, M., Tsanou, B. 2008. The Ross-Macdonald model in a patchy environment. *Mathematical Biosciences* 216(2): 123-131.
- 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(3): 421-36.
- Bacaër, N. 2007. Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bulletin of Mathematical Biology* 69(3): 1067-1091.
- Bacaër, N., Gomes, M. G. M. 2009. On the final size of epidemics with seasonality. *Bull Math Biol* 71(8): 1954-66.
- Bacaër, N., Ait Dads, E. 2011. Genealogy with seasonality, the basic reproduction number, and the influenza pandemic. *Journal of Mathematical Biology*: 1-22.
- Backer, J. A., Nodelijk, G. 2011. Transmission and Control of African Horse Sickness in The Netherlands: A Model Analysis. *PLoS ONE* 6(8): e23066.
- Bailey, C. L., Eldridge, B. F., Hayes, D. E., Watts, D. M., Tammariello, R. F., Dalrymple, J. M. 1978. Isolation of St. Louis encephalitis virus from overwintering *Culex pipiens* mosquitoes. *Science* 199(4335): 1346-1349.
- Baldet, T., Delécolle, J. C., Cêtre-Sossah, C., Mathieu, B., Meiswinkel, R., Gerbier, G. 2008. Indoor activity of *Culicoides* associated with livestock in the bluetongue virus (BTV) affected region of northern France during autumn 2006. *Preventive Veterinary Medicine* 87(1-2): 84-97.
- Balenghien, T., Fouque, F., Sabatier, P., Bicout, D. J. 2006. Horse-, Bird-, and Human-Seeking Behavior and Seasonal Abundance of Mosquitoes in a West Nile Virus Focus of Southern France. *Journal of Medical Entomology* 43(5): 936-946.
- Baylis, M., O'Connell, L., Mellor, P. S. 2008. Rates of bluetongue virus transmission between *Culicoides sonorensis* and sheep. *Medical and Veterinary Entomology* 22(3): 228-237.
- Becker, N., Petric, D., Zgomba, M., Boase, C., Madon, M., Dahl, C., Kaiser, A. 2007. Mosquito control in Europe. *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe*. Wageningen Netherlands, Wageningen Academic Publishers: 369-388.
- Becker, N., Petric, D., Zgomba, M., Boase, C., Madon, M., Dahl, C., Kaiser, A. 2010. Mosquitoes and their control. Berlin, Springer Verlag.
- Bonneau, K. R., DeMaula, C. D., Mullens, B. A., MacLachlan, N. J. 2002. Duration of viraemia infectious to *Culicoides sonorensis* in bluetongue virus-infected cattle and sheep. *Veterinary Microbiology* 88(2): 115-125.
- Bowman, C., Gumel, A. B., van den Driessche, P., Wu, J., Zhu, H. 2005. A mathematical model for assessing control strategies against West Nile virus. *Bulletin of Mathematical Biology* 67(5): 1107-1133.
- Bréard, E., Sailleau, C., Cêtre-Sossah, C., Gorna, K., Grillet, C., Bahuon, C., Gerbier, G., Albina, E., Zientara, S. 2007. La fièvre catarrhale ovine serotype 8 dans le nord de l'Europe. *Epidémiologie et santé animale* 51: 131-136.

- Brenner, R. J., Wargo, M. J., Stains, G. S., Mulla, M. S. 1984. The dispersal of *Culicoides-mohave* (Diptera: Ceratopogonidae) in the desert of southern California. *Mosquito News* 44(3): 343-350.
- Brogdon, W. G., McAllister, J. C. 1998. Insecticide resistance and vector control. *Emerging Infectious Diseases* 4(4): 605-613.
- Burie, J.-B., Calonnec, A., Langlais, M. 2008. Modeling of the Invasion of a Fungal Disease over a Vineyard. *Mathematical Modeling of Biological Systems*. Boston, Birkhäuser 2: 11-21.
- Cailly, P., Balenghien, T., Ezanno, P., Fontenille, D., Toty, C., Tran, A. 2011. Role of the repartition of wetland breeding sites on the spatial distribution of *Anopheles* and *Culex*, human disease vectors in Southern France. *Parasites & Vectors* 4: 8.
- Cailly, P., Tran, A., Balenghien, T., L'Ambert, G., Toty, C., Ezanno, P. 2012. A climate-driven abundance model to assess mosquito control strategies. *Ecological Modelling* 227(0): 7-17.
- Cain, M. L., Milligan, B. G., Strand, A. E. 2000. Long-distance seed dispersal in plant populations. *American Journal of Botany* 87(9): 1217-1227.
- Calistri, P., Giovannini, A., Hubalek, Z., Ionescu, A., Monaco, F., Savini, G., Lelli, R. 2010. Epidemiology of west nile in europe and in the mediterranean basin. *Open Virol J* 4: 29-37.
- Calvete, C., Estrada, R., Miranda, M. A., Borrás, D., Calvo, J. H., Lucientes, J. 2009. Ecological correlates of bluetongue virus in Spain: Predicted spatial occurrence and its relationship with the observed abundance of the potential *Culicoides* spp. vector. *The Veterinary Journal* 182(2): 235-243.
- Caraco, T., Duryea, M. C., Glavanakov, S., Maniatty, W., Szymanski, B. K. 2001. Host Spatial Heterogeneity and the Spread of Vector-Borne Infection. *Theoretical Population Biology* 59(3): 185-206.
- Carpenter, S., Lunt, H. L., Arav, D., Venter, G. J., Mellor, P. S. 2006. Oral Susceptibility to Bluetongue virus of *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) from the United Kingdom. *Journal of Medical Entomology* 43(1): 73-78.
- Chaignat, V. r., Worwa, G., Scherrer, N., Hilbe, M., Ehrensperger, F., Batten, C., Cortyen, M., Hofmann, M., Thuer, B. 2009. Toggenburg Orbivirus, a new bluetongue virus: Initial detection, first observations in field and experimental infection of goats and sheep. *Veterinary Microbiology* 138(1-2): 11-19.
- Charron, M. V. P., Seegers, H., Langlais, M., Ezanno, P. 2011. Seasonal spread and control of Bluetongue in cattle. *Journal of Theoretical Biology* 291(0): 1-9.
- Chen, Q., Han, R., Ye, F., Li, W. 2010. Spatio-temporal ecological models. *Ecological Informatics* 6(1): 37-43.
- Chippaux, A. 2003. Overview of arbovirus and arbovirosis. *Medecine Et Maladies Infectieuses* 33(8): 377-384.
- Chomel, B. B., Belotto, A., Meslin, F. X. 2007. Wildlife, exotic pets, and emerging zoonoses. *Emerging Infectious Diseases* 13(1): 6-11.
- Choisy, M., Guégan, J.-F., Rohani, P. 2006. Dynamics of infectious diseases and pulse vaccination: Teasing apart the embedded resonance effects. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 223(1): 26-35.
- Clements, A. N. 1999. *The biology of mosquitoes*. Vol. 2: Sensory reception and behaviour. Wallingford, CABI Publishing.
- Clements, A. N. 2012. *The biology of mosquitoes*. Vol. 3: Transmission of viruses and interactions with bacteria, CABI Publishing.
- Conway, G. R. 1977. Mathematical models in applied ecology. *Nature* 269(5626): 291-297.

- Cosner, C., Beier, J. C., Cantrell, R. S., Impoinvil, D., Kapitanski, L., Potts, M. D., Troyo, A., Ruan, S. 2009. The effects of human movement on the persistence of vector-borne diseases. *Journal of Theoretical Biology* 258(4): 550-560.
- Coutinho, F. A. B., Burattini, M. N., Lopez, L. F., Massad, E. 2006. Threshold conditions for a non-autonomous epidemic system describing the population dynamics of dengue. *Bulletin of Mathematical Biology* 68(8): 2263-2282.
- Cruz-Pacheco, G., Esteva, L., Montaña-Hirose, J. A., Vargas, C. 2005. Modelling the dynamics of West Nile Virus. *Bulletin of Mathematical Biology* 67(6): 1157-1172.
- Dajoz, R. 2006. *Mésoclimats et microclimats. Leur influence sur les êtres vivants. Précis d'écologie.* Paris, Dunod: 57-83.
- Danks, H. V. 1994. Insect life-cycle polymorphism: theory, evolution and ecological consequences for seasonality and diapause control.
- Darpe, K. E., Batten, C. A., Veronesi, E., Williamson, S., Anderson, P., Dennison, M., Clifford, S., Smith, C., Philips, L., Bidewell, C., Bachanek-Bankowska, K., Sanders, A., Bin-Tarif, A., Wilson, A. J., Gubbins, S., Mertens, P. P. C., Oura, C. A., Mellor, P. S. 2009. Transplacental transmission of bluetongue virus 8 in cattle, UK. *Emerg Infect Dis* 15(12): 2025-8.
- De Clercq, K., De Leeuw, I., Verheyden, B., Vandemeulebroucke, E., Vanbinst, T., Herr, C., Meroc, E., Bertels, G., Steurbaut, N., Miry, C., De Bleecker, K., Maquet, G., Bughin, J., Saulmont, M., Lebrun, M., Sustronck, B., De Deken, R., Hooyberghs, J., Houdart, P., Raemaekers, M., Mintiens, K., Kerkhofs, P., Goris, N., Vandebussche, F. 2008. Transplacental infection and apparently immunotolerance induced by a wild-type bluetongue virus serotype 8 natural infection. *Transbound Emerg Dis* 55(8): 352-9.
- De Clercq, K., Vandebussche, F., Vandemeulebroucke, E., Vanbinst, T., De Leeuw, I., Verheyden, B., Goris, N., Mintiens, K., Meroc, E., Herr, C., Hooyberghs, J., Houdart, P., Sustronck, B., De Deken, R., Maquet, G., Bughin, J., Saulmont, M., Lebrun, M., Bertels, G., Miry, C. 2008. Transplacental bluetongue infection in cattle. *Vet Rec* 162(17): 564.
- DeFoliart, G. R., Grimstad, P. R., Watts, D. M. 1987. Advances in Mosquito-Borne Arbovirus/Vector Research. *Annual Review of Entomology* 32(1): 479-505.
- de Koeijer, A., Boender, G., Nodelijk, G., Staubach, C., Meroc, E., Elbers, A. 2011. Quantitative analysis of transmission parameters for bluetongue virus serotype 8 in Western Europe in 2006. *Veterinary Research* 42(1): 53.
- Desmecht, D., Bergh, R. V., Sartelet, A., Leclerc, M., Mignot, C., Misse, F., Sudraud, C., Berthemin, S., Jolly, S., Mousset, B., Linden, A., Coignoul, F., Cassart, D. 2008. Evidence for transplacental transmission of the current wild-type strain of bluetongue virus serotype 8 in cattle. *Vet Rec* 163(2): 50-2.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., Metz, J. A. J. 1990. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology* 28(4): 365-382.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. 2000. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: Model building, analysis and interpretation.* New York, John Wiley and Sons.
- Dohm, D. J., Turell, M. J. 2001. Effect of incubation at overwintering temperatures on the replication of West Nile virus in New York *Culex pipiens* (Diptera : Culicidae). *Journal of Medical Entomology* 38(3): 462-464.
- Ducheyne, E., Lange, M., Van der Stede, Y., Meroc, E., Durand, B., Hendrickx, G. 2011. A stochastic predictive model for the natural spread of bluetongue. *Preventive Veterinary Medicine* 99(1): 48-59.

- Dunning, J. B., Stewart, D. J., Danielson, B. J., Noon, B. R., Root, T. L., Lamberson, R. H., Stevens, E. E. 1995. Spatially Explicit Population Models: Current Forms and Future Uses. *Ecological Applications* 5(1): 3-11.
- Dumont, Y., Chiroleu, F., Domerg, C. 2008. On a temporal model for the Chikungunya disease: Modeling, theory and numerics. *Mathematical Biosciences* 213(1): 80-91.
- Dumont, Y., Chiroleu, F. 2010. Vector control for the Chikungunya disease. *Mathematical Biosciences and Engineering* 7(2): 313-345.
- Dumont, Y., Tchuente, J. 2011. Mathematical studies on the sterile insect technique for the Chikungunya disease and *Aedes albopictus*. *Journal of Mathematical Biology*: 1-46.
- Durand, B., Zanella, G., Biteau-Coroller, F., Locatelli, C., Baurier, F., Simon, C., Drean, E. I., Delaval, J., Prengere, E., Beate, V., Guis, H. 2010. Anatomy of bluetongue virus serotype 8 epizootic wave, France, 2007-2008. *Emerging Infectious Diseases* 16(12): 1861-1868.
- Durand, B., Balanca, G., Baldet, T., Chevalier, V. 2010. A metapopulation model to simulate West Nile virus circulation in Western Africa, Southern Europe and the Mediterranean basin. *Vet. Res.* 41(3): 32.
- EFSA 2007. Epidemiological analysis of 2006 bluetongue virus serotype 8 epidemic in north-western Europe.
- Elbers, A. R. W., Backx, A., Meroc, E., Gerbier, G., Staubach, C., Hendrickx, G., van der Spek, A., Mintiens, K. 2008a. Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006: I. Detection of first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands. *Preventive Veterinary Medicine* 87(1-2): 21-30.
- Elbers, A. R. W., Backx, A., Mintiens, K., Gerbier, G., Staubach, C., Hendrickx, G., van der Spek, A. 2008b. Field observations during the Bluetongue serotype 8 epidemic in 2006: II. Morbidity and mortality rate, case fatality and clinical recovery in sheep and cattle in the Netherlands. *Preventive Veterinary Medicine* 87(1-2): 31-40.
- Enserink, M. 2007. Tropical Disease Follows Mosquitoes to Europe. *Science* 317(5844): 1485.
- Enserink, M. 2010. Yellow Fever Mosquito Shows Up in Northern Europe. *Science* 329(5993): 736.
- Epstein, J. M. 2008. Why model? *Journal of Artificial Societies and Social Simulation* 11: 12.
- Farajollahi, A., Crans, W. J., Bryant, P., Wolf, B., Burkhalter, K. L., Godsey, M. S., Aspen, S. E., Nasci, R. S. 2005. Detection of West Nile Viral RNA from an Overwintering Pool of *Culex pipens pipiens* (Diptera: Culicidae) in New Jersey, 2003. *Journal of Medical Entomology* 42(3): 490-494.
- Ferreira, L., C., Udia, Pulino, P., Yang, Hyun, Takahashi, L. 2006. Controlling Dispersal Dynamics of *Aedes aegypti*. *Mathematical Population Studies* 13(4): 215-236.
- Finlaison, D. S., Read, A. J., Kirkland, P. D. 2010. An epizootic of bovine ephemeral fever in New South Wales in 2008 associated with long-distance dispersal of vectors. *Australian Veterinary Journal* 88(8): 301-306.
- Fitzgibbon, W., Langlais, M. 2008. Simple Models for the Transmission of Microparasites Between Host Populations Living on Noncoincident Spatial Domains Structured Population Models in Biology and Epidemiology, Springer Berlin / Heidelberg. 1936: 115-164.
- Foxi, C., Delrio, G. 2010. Larval habitats and seasonal abundance of Culicoides biting midges found in association with sheep in northern Sardinia, Italy. *Medical and Veterinary Entomology* 24(2): 199-209.
- Gaff, H., Gross, L. 2007. Modeling Tick-Borne Disease: A Metapopulation Model. *Bulletin of Mathematical Biology* 69(1): 265-288.

- Galardo, A. K. R., Zimmerman, R. H., Lounibos, L. P., Young, L. J., Galardo, C. D., Arruda, M., D'Almeida Couto, A. A. R. 2009. Seasonal abundance of anopheline mosquitoes and their association with rainfall and malaria along the Matapí River, Amapí, Brazil. *Medical and Veterinary Entomology* 23(4): 335-349.
- García, I., Napp, S., Casal, J., Perea, A., Allepuz, A., Alba, A., Carbonero, A., Arenas, A. 2009. Bluetongue epidemiology in wild ruminants from Southern Spain. *European Journal of Wildlife Research* 55(2): 173-178.
- Gerbier, G., Baldet, T., Tran, A., Hendrickx, G., Guis, H., Mintiens, K., Elbers, A. R. W., Staubach, C. 2008. Modelling local dispersal of bluetongue virus serotype 8 using random walk. *Preventive Veterinary Medicine* 87(1-2): 119-130.
- Gerry, A. C., Mullens, B. A. 2000. Seasonal Abundance and Survivorship of *Culicoides sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae) at a Southern California Dairy, with Reference to Potential Bluetongue Virus Transmission and Persistence. *Journal of Medical Entomology* 37(5): 675-688.
- Gerry, A. C., Mullens, B. A., Maclachlan, N. J., Mecham, J. O. 2001. Seasonal Transmission of Bluetongue Virus by *Culicoides sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae) at a Southern California Dairy and Evaluation of Vectorial Capacity as a Predictor of Bluetongue Virus Transmission. *Journal of Medical Entomology* 38(2): 197-209.
- Gibbens, N. 2012. Schmallenberg virus: a novel viral disease in northern Europe. *Veterinary Record* 170(2): 58.
- Gibbens, N. 2012. Prevention of Schmallenberg virus. *Veterinary Record* 170(5): 130.
- Gilligan, C. A. 1995. Modelling soil-borne plant pathogens: reaction-diffusion models. *Canadian Journal of Plant Pathology* 17(2): 96-108.
- Glass, K. 2005. Ecological mechanisms that promote arbovirus survival: a mathematical model of Ross River virus transmission. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 99(4): 252-260.
- Gould, E. A., Higgs, S. 2009. Impact of climate change and other factors on emerging arbovirus diseases. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 103(2): 109-121.
- Goltz, J. 1978. Bluetongue in cattle: Review. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne* 19(4): 95-98.
- Grassly, N. C., Fraser, C. 2006. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences* 273(1600): 2541-2550.
- Gros, P. 2001. La représentation de l'espace dans les modèles de dynamique des populations, modèles dynamiques déterministes à temps et espace continus.
- Gubbins, S., Carpenter, S., Baylis, M., Wood, J. L., Mellor, P. S. 2008. Assessing the risk of bluetongue to UK livestock: uncertainty and sensitivity analyses of a temperature-dependent model for the basic reproduction number. *J R Soc Interface* 5(20): 363-71.
- Gubbins, S., Szmargd, C., Burgin, L., Wilson, A., Volkova, V., Gloster, J., Gunn, G. J. 2010. Assessing the consequences of an incursion of a vector-borne disease: I. Identifying feasible incursion scenarios for bluetongue in Scotland. *Epidemics* 2(3): 148-154.
- Guis, H., Tran, A., de la Rocque, S., Baldet, T., Gerbier, G., Barragué, B., Biteau-Coroller, F., Roger, F., Viel, J.-F., Mauny, F. 2007. Use of high spatial resolution satellite imagery to characterize landscapes at risk for bluetongue. *Vet. Res.* 38(5): 669-683.
- Hanski, I. 1994. A practical model of metapopulation dynamics. *Journal of Animal Ecology* 63(1): 151-162.
- Hanski, I. 1998. Metapopulation dynamics. *Nature* 396(6706): 41-49.
- Hartemink, N. A., Randolph, S. E., Davis, S. A., Heesterbeek, J. A. P. 2008. The basic reproduction number for complex disease systems: Defining R-0 for tick-borne infections. *American Naturalist* 171(6): 743-754.

- Hartemink, N. A., Purse, B. V., Meiswinkel, R., Brown, H. E., de Koeijer, A., Elbers, A. R. W., Boender, G. J., Rogers, D. J., Heesterbeek, J. A. P. 2009. Mapping the basic reproduction number (R0) for vector-borne diseases: A case study on bluetongue virus. *Epidemics* 1(3): 153-161.
- Harley, D., Sleight, A., Ritchie, S. 2001. Ross River Virus Transmission, Infection, and Disease: a Cross-Disciplinary Review. *Clinical Microbiology Reviews* 14(4): 909-932.
- Hassig, M., Stadler, T., Lutz, H. 2007. Transition from maternal to endogenous antibodies in newborn calves. *Vet Rec* 160(7): 234-5.
- Hays, H., LeCroy, M., 1971. Field criteria for determining incubation stage in eggs of the common tern, *Willson Bull* 83: 425-429.
- Hendrickx, G., Gilbert, M., Staubach, C., Elbers, A., Mintiens, K., Gerbier, G., Ducheyne, E. 2008. A wind density model to quantify the airborne spread of *Culicoides* species during north-western Europe bluetongue epidemic, 2006. *Preventive Veterinary Medicine* 87(1-2): 162-181.
- Heymann, D. L., Aylward, R. B., Plotkin, S. A. 2006. *Mass Vaccination: When and Why*. Mass Vaccination: Global Aspects - Progress and Obstacles, Springer Berlin Heidelberg. 304: 1-16.
- Hosack, G. R., Rossignol, P. A., van den Driessche, P. 2008. The control of vector-borne disease epidemics. *Journal of Theoretical Biology* 255(1): 16-25.
- Ingvarsson, P. K., Lundberg, S. 1993. The effect of a vector-borne disease on the dynamics of natural plant populations : a model for *Ustilago-violacea* infection of *Lychins-viscaria*. *Journal of Ecology* 81(2): 263-270.
- Jetten, T. H., Takken, W. 1994. Anophelism without malaria in Europe. A review of the ecology and distribution of the genus *Anopheles* in Europe. *Wageningen Agricultural University Papers*: 69 pp.
- Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L., Daszak, P. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451(7181): 990-993.
- Kampen, H., Werner, D. 2010. Three years of bluetongue disease in central Europe with special reference to Germany: what lessons can be learned? *Wiener Klinische Wochenschrift* 122: 31-39.
- Kawasaki, K., Takasu, F., Caswell, H., Shigesada, N. 2006. How does stochasticity in colonization accelerate the speed of invasion in a cellular automaton model? *Ecological Research* 21(3): 334-345.
- Kay, B. H., Farrow, R. A. 2000. Mosquito (Diptera: Culicidae) Dispersal: Implications for the Epidemiology of Japanese and Murray Valley Encephalitis Viruses in Australia. *Journal of Medical Entomology* 37(6): 797-801.
- Keeling, M. J., Woolhouse, M. E. J., Shaw, D. J., Matthews, L., Chase-Topping, M., Haydon, D. T., Cornell, S. J., Kappey, J., Wilesmith, J., Grenfell, B. T. 2001. Dynamics of the 2001 UK Foot and Mouth Epidemic: Stochastic Dispersal in a Heterogeneous Landscape. *Science* 294(5543): 813-817.
- Keeling, M. J., Woolhouse, M. E. J., May, R. M., Davies, G., Grenfell, B. T. 2003. Modelling vaccination strategies against foot-and-mouth disease. *Nature* 421(6919): 136-142.
- Keeling, M. J., Rohani, P. 2008. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*, Princeton University Press.
- Keeling, M. J., White, P. J. 2010. Targeting vaccination against novel infections: risk, age and spatial structure for pandemic influenza in Great Britain. *Journal of The Royal Society Interface* 8(58): 661-670.
- Kermack, W. O., McKendrick, A. G. 1927. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A* 115(772): 700-721.

- Klausmeier, C. 2008. Floquet theory: a useful tool for understanding nonequilibrium dynamics. *Theoretical Ecology* 1(3): 153-161.
- Kovats, R. S., Campbell-Lendrum, D. H., McMichel, A. J., Woodward, A., Cox, J. S. H. 2001. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 356(1411): 1057-1068.
- Kuno, G. 2001. Persistence of arboviruses and antiviral antibodies in vertebrate hosts: its occurrence and impacts. *Reviews in Medical Virology* 11(3): 165-190.
- Kuno, G., Chang, G. J. J. 2005. Biological transmission of arboviruses: Reexamination of and new insights into components, mechanisms, and unique traits as well as their evolutionary trends. *Clinical Microbiology Reviews* 18(4): 608-637.
- Lander, A. 2010. The edges of understanding. *BMC Biology* 8(1): 40.
- Lewis, M. A., Renclawowicz, J., van den Driessche, P., Wonham, M. 2006. A comparison of continuous and discrete-time West Nile virus models. *Bulletin of Mathematical Biology* 68(3): 491-509.
- Lewis, M., Renclawowicz, J., den Driessche, P. 2006. Traveling Waves and Spread Rates for a West Nile Virus Model. *Bulletin of Mathematical Biology* 68(1): 3-23.
- Lewis, C. 2012. Prevention of Schmallenberg virus. *Veterinary Record* 170(4): 107.
- Lillie, T. H., Marquardt, W. C., Jones, R. H. 1981. The flight range of *Culicoides Variipennis* (Diptera: Ceratopogonidae). *The Canadian Entomologist* 113(5): 419-426.
- Lillie, T. H., Kline, D. L., Hall, D. W. 1985. The dispersal of *Culicoides-Mississippiensis* (Diptera, Ceratopogonidae) in a salt marsh near Yankeetown, Florida. *Journal of the American Mosquito Control Association* 1(4): 463-467.
- Linden, A., Gregoire, F., Nahayo, A., Hanrez, D., Mousset, B., Massart, L., De Leeuw, I., Vandemeulebroucke, E., Vandenbussche, F., De Clercq, K. 2010. Bluetongue Virus in Wild Deer, Belgium, 2005-2008. *Emerging Infectious Diseases* 16(5): 833-836.
- Lopez, L. F., Coutinho, F. A. B., Burattini, M. N., Massad, E. 2002. Threshold conditions for infection persistence in complex host-vectors interactions. *Comptes Rendus Biologies* 325(11): 1073-1084.
- Lopez, G., Jimenez-Clavero, A., Gomez Tejedor, C., Soriguer, R., Figuerola, J. 2008. Prevalence of West Nile Virus Neutralizing Antibodies in Spain Is Related to the Behavior of Migratory Birds. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 8(5): 615-621.
- Lord, C. C., Woolhouse, M. E. J., Heesterbeek, J. A. P., Mellor, P. S. 1996. Vector-borne diseases and the basic reproduction number: A case study of African horse sickness. *Medical and Veterinary Entomology* 10(1): 19-28.
- Lord, C. C. 2009. The Effect of Multiple Vectors on Arbovirus Transmission. *Israel Journal of Ecology & Evolution* 56(3-4): 371-392.
- Losson, B., Mignon, B., Paternostre, J., Madder, M., De Deken, R., De Deken, G., Deblauwe, I., Fassotte, C., Cors, R., Defrance, T., Delecolle, J. C., Baldet, T., Haubruge, E., Frederic, F., Bortels, J., Simonon, G. 2007. Biting midges overwintering in Belgium. *Veterinary Record* 160(13): 451-452.
- Lou, Y., Zhao, X.-Q. 2011. A reaction diffusion malaria model with incubation period in the vector population. *Journal of Mathematical Biology* 62(4): 543-568.
- Luedke, A. J., Jones, R. H., Walton, T. E. 1977. Overwintering mechanism for bluetongue virus: biological recovery of latent virus from a bovine by bites of *Culicoides variipennis*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 26(2): 313-325.
- Lysyk, T. J., Danyk, T. 2007. Effect of temperature on life history parameters of adult *Culicoides sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae) in relation to geographic origin and vectorial capacity for bluetongue virus. *Journal of Medical Entomology* 44(5): 741-751.

- Ma, J. L., Ma, Z. 2006. Epidemic threshold conditions for seasonally forced SEIR models. *Mathematical Biosciences and Engineering* 3(1): 161-172.
- Ma, S.-k. E., Wong, W. C., Leung, C.-w. R., Lai, S.-t. T., Lo, Y.-c. J., Wong, K.-h. H., Chan, M.-c., Que, T.-l., Chow, K.-w. M., Yuen, M.-c., Lau, T.-w. W., Simon, J. 2010. Review of vector-borne diseases in Hong Kong. *Travel Medicine and Infectious Disease* 9(3): 95-105.
- Maan, S., Maan, N. S., Nomikou, K., Veronesi, E., Bachanek-Bankowska, K., Belaganahalli, M. N., Attoui, H., Mertens, P. P. C. 2011. Complete Genome Characterisation of a Novel 26th Bluetongue Virus Serotype from Kuwait. *PLoS ONE* 6(10): e26147.
- MacLachlan, N. J., Osburn, B. I. 2006. Impact of bluetongue virus infection on the international movement and trade of ruminants. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association* 228(9): 1346-1349.
- MacLachlan, N. J., Osburn, B. I. 2008. Induced brain lesions in calves infected with bluetongue virus. *Veterinary Record* 162(15): 490-491.
- MacLachlan, N. J., Drew, C. P., Darpel, K. E., Worwa, G. 2009. The Pathology and Pathogenesis of Bluetongue. *Journal of Comparative Pathology* 141(1): 1-16.
- Maidana, N. A. b., Yang, H. M. 2008. Describing the geographic spread of dengue disease by traveling waves. *Mathematical Biosciences* 215(1): 64-77.
- Maidana, N. A. b., Yang, H. M. 2009. Spatial spreading of West Nile Virus described by traveling waves. *Journal of Theoretical Biology* 258(3): 403-417.
- Mellor, P. S., Boorman, J., Baylis, M. 2000. Culicoides biting midges: Their role as arbovirus vectors. *Annual Review of Entomology* 45: 307-340.
- Mellor, P. S., Hamblin, C. 2004. African horse sickness. *Veterinary Research* 35(4): 445-466.
- Menzies, F. D., McCullough, S. J., McKeown, I. M., Forster, J. L., Jess, S., Batten, C., Murchie, A. K., Gloster, J., Fallows, J. G., Pelgrim, W., Mellor, P. S., Oura, C. A. 2008. Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle. *Vet Rec* 163(7): 203-9.
- Mintiens, K., Méroc, E., Mellor, P. S., Staubach, C., Gerbier, G., Elbers, A. R. W., Hendrickx, G., De Clercq, K. 2008. Possible routes of introduction of bluetongue virus serotype 8 into the epicentre of the 2006 epidemic in north-western Europe. *Preventive Veterinary Medicine* 87(1-2): 131-144.
- Mitchell, C. J. 1988. Occurrence, biology, and physiology of diapause in overwintering mosquitoes. *The arboviruses: epidemiology and ecology. Volume I:* 191-217.
- Mitchell, C. J., Briegel, H. 1989. Inability of diapausing *Culex pipiens* (Diptera, Culicidae) to use blood for producing lipid reserves for overwinter survival. *Journal of Medical Entomology* 26(4): 318-326.
- Mpeshe, S. C., Haario, H., Tchenche, J. M. 2011. A Mathematical Model of Rift Valley Fever with Human Host. *Acta Biotheoretica* 59(3-4): 231-250.
- Mullen, G. R. 2009. Biting midges (Ceratopogonidae). *Medical and Veterinary Entomology. San Diego, Academic Press:* 163-183.
- Mullens, B. A., Gerry, A. C., Lysyk, T. J., Schmidtman, E. T. 2004. Environmental effects on vector competence and virogenesis of bluetongue virus in *Culicoides*: interpreting laboratory data in a field context. *Bluetongue, Pt 1, Proceedings. N. J. MacLachlan and J. E. Pearson. Teramo, Ist Zooprofilattico Sperimentale Dell Abruzzo E Del Molise G Caporale.* 40: 160-166.
- Murray, J. O., Trainer, D. O. 1970. Bluetongue Virus in North American Elk. *Journal of Wildlife Diseases* 6(3): 144-148.
- Murray, M. D. 1987. Akabane epizootics in New South Wales: evidence for long-distance dispersal of the biting midge *Culicoides brevitarsis*. *Australian Veterinary Journal* 64(10): 305-308.

- Nakata, Y., Kuniya, T. 2010. Global dynamics of a class of SEIRS epidemic models in a periodic environment. *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 363(1): 230-237.
- Napp, S., Gubbins, S., Calistri, P., Allepuz, A., Alba, A., Garcia-Bocanegra, I., Giovannini, A., Casal, J. 2011. Quantitative assessment of the probability of bluetongue virus overwintering by horizontal transmission: application to Germany. *Veterinary Research* 42(1): 4.
- Nasci, R. S., Savage, H. M., White, D. J., Miller, J. R., Cropp, B. C., Godsey, M. S., Kerst, A. J., Bennett, P., Gottfried, K., Lanciotti, R. S. 2001. West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, New York City, 2000. *Emerging Infectious Diseases* 7(4): 742-744.
- Nathan, R. 2006. Long-Distance Dispersal of Plants. *Science* 313(5788): 786-788.
- Ninio, C., Augot, D., Delecolle, J. C., Dufour, B., Depaquit, J. 2011. Contribution to the knowledge of *Culicoides* (Diptera: Ceratopogonidae) host preferences in France. *Parasitology Research* 108(3): 657-663.
- Nokes, D. J., Swinton, J. 1997. Vaccination in pulses: a strategy for global eradication of measles and polio? *Trends in Microbiology* 5(1): 14-19.
- O'Connell, L. 2002. Entomological aspects of the transmission of orbiviruses by *Culicoides* biting midges. Phd thesis, University of Bristol.
- Okubo, A., Maini, P. K., Williamson, M. H., Murray, J. D. 1989. On the spatial spread of the grey squirrel in Britain. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 238(1291): 113-125.
- Okubo, A., Levin, S. A. 2001. Diffusion and ecological problems: Modern perspectives. New York, Springer.
- Ostfeld, R. S., Glass, G. E., Keesing, F. 2005. Spatial epidemiology: an emerging (or re-emerging) discipline. *Trends in ecology & evolution (Personal edition)* 20(6): 328-336.
- Pioz, M., Guis, H., Calavas, D., Durand, B., Abrial, D., Ducrot, C. 2011. Estimating front-wave velocity of infectious diseases: a simple, efficient method applied to bluetongue. *Veterinary Research* 42(1): 60.
- Ponçon, N., Toty, C., L'Ambert, G., Le Goff, G., Brengues, C., Schaffner, F., Fontenille, D. 2007. Population dynamics of pest mosquitoes and potential malaria and West Nile virus vectors in relation to climatic factors and human activities in the Camargue, France. *Medical and Veterinary Entomology* 21(4): 350-357.
- Pongsumpun, P., Kongnuy, R. 2007. Dengue disease transmission model of pregnant and non-pregnant humans. *Mathematical Methods and Computational Techniques in Research and Education*. P. Dondon, V. Mladenov, S. Impedovo and C. Cepisca. Athens, World Scientific and Engineering Acad and Soc: 188-193.
- Prosper, O., Ruktanonchai, N., Martcheva, M. 2012. Assessing the role of spatial heterogeneity and human movement in malaria dynamics and control. *Journal of Theoretical Biology* 303(0): 1-14.
- Purse, B. V., Brown, H. E., Harrup, L., Mertens, P. P. C., Rogers, D. J. 2008. Invasion of bluetongue and other orbivirus infections into Europe: the role of biological and climatic processes. *Revue Scientifique Et Technique-Office International Des Epizooties* 27(2): 427-442.
- Racloz, V., Venter, G., Griot, C., Stark, K. D. C. 2008. Estimating the temporal and spatial risk of bluetongue related to the incursion of infected vectors into Switzerland. *BMC Veterinary Research* 4(1): 42.
- Raffy, M., Tran, A. 2005. On the dynamics of flying insects populations controlled by large scale information. *Theoretical Population Biology* 68(2): 91-104.

- Rahn, H., Ar, A. 1974. The avian egg: incubation time and water loss. *Condor* 76(2): 147-152.
- Reeves, W. C., Hutson, G. A., Bellamy, R. E., Scrivani, R. P. 1958. Chronic Latent Infections of Birds with Western Equine Encephalomyelitis Virus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 97(4): 733-736.
- Reisen, W. K., Fang, Y., Lothrop, H. D., Martinez, V. M., Wilson, J., O'Connor, P., Carney, R., Cahoon-Young, B., Shafii, M., Brault, A. C. 2006. Overwintering of West Nile Virus in Southern California. *Journal of Medical Entomology* 43(2): 344-355.
- Rigot, T., Gilbert, M. 2012. Quantifying the spatial dependence of *Culicoides* midge samples collected by Onderstepoort-type blacklight traps: an experimental approach to infer the range of attraction of light traps. *Medical and Veterinary Entomology* 26(2): 152-161.
- Roberts, H., Lopez, M. 2012. International disease monitoring, October to December 2011. *Veterinary Record* 170(6): 146-149.
- Robich, R. M., Denlinger, D. L. 2005. Diapause in the mosquito *Culex pipiens* evokes a metabolic switch from blood feeding to sugar gluttony. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102(44): 15912-15917.
- Roche, B., Guégan, J.-F. 2011. Ecosystem dynamics, biological diversity and emerging infectious diseases. *Comptes Rendus Biologies* 334(5-6): 385-392.
- Rodrigues, H. S., Monteiro, M. T. T., Torres, D. F. M., Zinober, A. 2011. Dengue disease, basic reproduction number and control. *International Journal of Computer Mathematics* 89(3): 334-346.
- Rolandi, C., Schilman, P. E. 2012. Linking global warming, metabolic rate of hematophagous vectors and the transmission of infectious diseases. *Frontiers in Physiology* 3.
- Rosen, L., Tesh, R. B., Lien, J. C., Cross, J. H. 1978. Transovarial transmission of Japanese encephalitis virus by mosquitoes. *Science* 199(4331): 909-911.
- Rosen, L. 1987. Overwintering mechanisms of mosquito-borne arboviruses in temperate climates. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 37(3): 69S-76S
- Ross, R. 1911. *The Prevention of Malaria*. London, John Murray.
- Saegerman, C., Berkvens, D., Mellor, P. S. 2008. Bluetongue epidemiology in the European Union. *Emerging Infectious Diseases* 14(4): 539-544.
- Saegerman, C., Berkvens, D., Mellor, P. S., Dal Pozzo, F., Porter, S., Martinelle, L., Zientara, S. 2008. Epidémiologie de la fièvre catarrhale ovine en Europe : situation actuelle et perspectives. *Epidémiologie et santé animale* 54(121-136).
- Saltelli, A., Chan, K., Scott, M. 2000. *Sensitivity Analysis*. New York, John Wiley and Sons.
- Sanders, C. J., Shortall, C. R., Gubbins, S., Burgin, L., Gloster, J., Harrington, R., Reynolds, D. R., Mellor, P. S., Carpenter, S. 2011. Influence of season and meteorological parameters on flight activity of *Culicoides* biting midges. *Journal of Applied Ecology* 48(6): 1355-1364.
- Santman-Berends, I., van Wuijckhuise, L., Vellema, P., van Rijn, P. A. 2010. Vertical transmission of bluetongue virus serotype 8 virus in Dutch dairy herds in 2007. *Veterinary Microbiology* 141(1-2): 31-35.
- Sapoukhina, N., Tyutyunov, Y., Sache, I., Arditi, R. 2010. Spatially mixed crops to control the stratified dispersal of airborne fungal diseases. *Ecological Modelling* 221(23): 2793-2800.
- Savini, G., MacLachlan, N. J., Sanchez-Vizcaino, J.-M., Zientara, S. 2008. Vaccines against bluetongue in Europe. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 31(2-3): 101-120.

- Sellers, R. F. 1992. Weather, Culicoides, and the distribution and spread of bluetongue and African horse sickness viruses. *Bluetongue, African horse sickness, and related orbiviruses: Proceedings of the Second International Symposium.*: 284-290.
- Senior, K. 2008. Vector-borne diseases threaten Europe. *The Lancet Infectious Diseases* 8(9): 531-532.
- Shigesada, N., Kawasaki, K. 2002. Invasion and the range expansion of species: effects of long-distance dispersal. *Dispersal ecology*. Oxford, Blackwell Science: 350-373.
- Shulgin, B., Stone, L., Agur, Z. 1998. Pulse vaccination strategy in the SIR epidemic model. *Bulletin of Mathematical Biology* 60(6): 1123-1148.
- Silva, N. A. P. d., Frizzas, M. R., Oliveira, C. M. d. 2011. Seasonality in insect abundance in the "Cerrado" of Goiás State, Brazil. *Revista Brasileira de Entomologia* 55: 79-87.
- Singer, R. S., MacLachlan, N. J., Carpenter, T. E. 2001. Maximal predicted duration of viremia in bluetongue virus-infected cattle. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 13(1): 43-49.
- Skellam, J. G. 1951. Random dispersal in theoretical populations. *Biometrika* 38(1-2): 196-218.
- Slimi, R., El Yacoubi, S., Dumonteil, E., Gourbière, S. 2009. A cellular automata model for Chagas disease. *Applied Mathematical Modelling* 33(2): 1072-1085.
- Smith, D. L., Dushoff, J., McKenzie, F. E. 2004. The risk of a mosquito-borne infection in a heterogeneous environment. *Plos Biology* 2(11): 1957-1964.
- Suk, J. E., Semenza, J. C. 2011. Future Infectious Disease Threats to Europe. *American Journal of Public Health* 101(11): 2068-2079.
- Szmaragd, C., Wilson, A. J., Carpenter, S., Wood, J. L. N., Mellor, P. S., Gubbins, S. 2009. A modeling framework to describe the transmission of bluetongue virus within and between farms in Great Britain. *PLoS One* 4(11): e7741.
- Szmaragd, C., Gunn, G. J., Gubbins, S. 2010. Assessing the consequences of an incursion of a vector-borne disease. II. Spread of bluetongue in Scotland and impact of vaccination. *Epidemics* 2(3): 139-147.
- Szmaragd, C., Wilson, A. J., Carpenter, S., Wood, J. L. N., Mellor, P. S., Gubbins, S. 2010. The Spread of Bluetongue Virus Serotype 8 in Great Britain and Its Control by Vaccination. *Plos One* 5(2): 8.
- Tabachnick, W. J. 2010. Challenges in predicting climate and environmental effects on vector-borne disease epistystems in a changing world. *Journal of Experimental Biology* 213(6): 946-954.
- Takamatsu, H., Mellor, P. S., Mertens, P. P. C., Kirkham, P. A., Burroughs, J. N., Parkhouse, R. M. E. 2003. A possible overwintering mechanism for bluetongue virus in the absence of the insect vector. *Journal of General Virology* 84: 227-235.
- Takamatsu, H. H., Mellor, P. S., Mertens, P. P. C. 2004. A potential overwintering mechanism for bluetongue virus--recent findings. *Vet Ital* 40(4): 456-61.
- Takken, W., Knols, B. G. J. 2007. Emerging pests and vector-borne diseases in Europe: ecology and control of vector-borne diseases. *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe*. Wageningen Netherlands, Wageningen Academic Publishers: 499.
- Tauber, C. A., Tauber, M. J. 1981. Insect seasonal cycles: genetics and evolution. *Annual Review of Ecology and Systematics* 12: 281-308.
- Thomas, L. A., Eklund, C. M. 1962. Overwintering of Western Equine Encephalomyelitis Virus in Garter Snakes Experimentally Infected by *Culex tarsalis*. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 109(2): 421-424.

- Tildesley, M. J., Savill, N. J., Shaw, D. J., Deardon, R., Brooks, S. P., Woolhouse, M. E. J., Grenfell, B. T., Keeling, M. J. 2006. Optimal reactive vaccination strategies for a foot-and-mouth outbreak in the UK. *Nature* 440(7080): 83-86.
- Tran, A., Raffay, M. 2006. On the dynamics of dengue epidemics from large-scale information. *Theoretical Population Biology* 69(1): 3-12.
- Tran, A., Poncon, N., Toty, C., Linard, C., Guis, H., Ferre, J. B., Lo Seen, D., Roger, F., de la Rocque, S., Fontenille, D., Baldet, T. 2008. Using remote sensing to map larval and adult populations of *Anopheles hyrcanus* (Diptera : Culicidae) a potential malaria vector in Southern France. *International Journal of Health Geographics* 7: 12.
- Tsai, T. F. 2006. Congenital Arboviral Infections: Something New, Something Old. *Pediatrics* 117(3): 936-939.
- Turner, J., Bowers, R. G., Baylis, M. 2012. Modelling bluetongue virus transmission between farms using animal and vector movements. *Sci. Rep.* 2.
- Valleron, A. J. 2000. Roles of mathematical modelling in epidemiology. *Comptes Rendus De L'Academie Des Sciences Serie III-Sciences De La Vie-Life Sciences* 323(5): 429-433.
- Van Den Driessche, P., Watmough, J. 2002. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences* 180(1-2): 29-48.
- Vanwambeke, S. O., Lambin, E. F., Eichhorn, M. P., Flasse, S. P., Harbach, R. E., Oskam, L., Somboon, P., van Beers, S., van Benthem, B. H. B., Walton, C., Butlin, R. K. 2007. Impact of land-use change on dengue and malaria in northern Thailand. *Ecohealth* 4(1): 37-51.
- Velthuis, A. G. J., Saatkamp, H. W., Mourits, M. C. M., de Koeijer, A. A., Elbers, A. R. W. 2009a. Financial consequences of the Dutch bluetongue serotype 8 epidemics of 2006 and 2007. *Preventive Veterinary Medicine* 93(4): 294-304.
- Velthuis, A. G. J., Saatkamp, H. W., Mourits, M. C. M., Koeijer, A. A. d., Elbers, A. R. W. 2009b. Economic consequences of the Dutch bluetongue serotype 8 epidemic in 2006 and 2007. *Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine. Proceedings of a meeting held in London, UK, on the 1st-3rd April 2009., Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine.*
- Velthuis, A. G. J., Mourits, M. C. M., Saatkamp, H. W., de Koeijer, A. A., Elbers, A. R. W. 2011. Financial Evaluation of Different Vaccination Strategies for Controlling the Bluetongue Virus Serotype 8 Epidemic in the Netherlands in 2008. *PLoS ONE* 6(5): e19612.
- Vinatier, F., Tixier, P., Duyck, P.-F., Lescouret, F. 2011. Factors and mechanisms explaining spatial heterogeneity: a review of methods for insect populations. *Methods in Ecology and Evolution* 2(1): 11-22.
- Vynnycky, E., White, R. G. 2010. *An introduction to infectious disease modelling.* New York, Oxford University Press.
- Wäckerlin, R., Eschbaumer, M., König, P., Hoffmann, B., Beer, M. 2010. Evaluation of humoral response and protective efficacy of three inactivated vaccines against bluetongue virus serotype 8 one year after vaccination of sheep and cattle. *Vaccine* 28(27): 4348-4355.
- Wang, W. D., Zhao, X. Q. 2008. Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments. *Journal of Dynamics and Differential Equations* 20(3): 699-717.
- Ward, M. P., Flanagan, M., Carpenter, T. E., Hird, D. W., Thurmond, M. C., Johnson, S. J., Dashorst, M. E. 1995. Infection of cattle with bluetongue viruses in Queensland,

- Australia: results of a sentinel herd study, 1990-1992. *Veterinary Microbiology* 45(1): 35-44.
- Ward, M. P., Carpenter, T. E. 1996a. Simulation modeling of the effect of climatic factors on bluetongue virus infection in Australian cattle herds. I. model formulation, verification and validation. *Preventive Veterinary Medicine* 27(1-2): 1-12.
- Ward, M. P., Carpenter, T. E. 1996b. Simulation modeling of the effect of climatic factors on bluetongue virus infection in Australian cattle herds. II. Model experimentation. *Preventive Veterinary Medicine* 27(1-2): 13-22.
- Watts, D. M., Pantuwatana, S., DeFoliart, G. R., Yuill, T. M., Thompson, W. H. 1973. Transovarial Transmission of LaCrosse Virus (California Encephalitis Group) in the Mosquito, *Aedes triseriatus*. *Science* 182(4117): 1140-1141.
- Weaver, S. C., Reisen, W. K. 2010. Present and future arboviral threats. *Antiviral Research* 85(2): 328-345.
- Wei, H. M., Li, X. Z., Martcheva, M. 2008. An epidemic model of a vector-borne disease with direct transmission and time delay. *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 342(2): 895-908.
- Wesley, C. L., Allen, L. J. S. 2009. The basic reproduction number in epidemic models with periodic demographics. *Journal of Biological Dynamics* 3(2): 116 - 129.
- Wesley, C. L., Allen, L. J. S., Langlais, M. 2010. Models for the spread and persistence of hantavirus infections in rodents with direct and indirect transmission. *Mathematical Biosciences and Engineering* 7(1): 195-211.
- White, D. M., Mecham, J. O. 2004. Lack of detectable bluetongue virus in skin of seropositive cattle: implications for vertebrate overwintering of bluetongue virus. *Vet Ital* 40(4): 513-9.
- White, D. M., Wilson, W. C., Blair, C. D., Beaty, B. J. 2005. Studies on overwintering of bluetongue viruses in insects. *Journal of General Virology* 86: 453-462.
- Williams, B. G., Dye, C. 1997. Infectious disease persistence when transmission varies seasonally. *Mathematical Biosciences* 145(1): 77-88.
- Wilson, A., Darpel, K., Mellor, P. S. 2008. Where does bluetongue virus sleep in the winter? *Plos Biology* 6(8): 1612-1617.
- Zawolek, M. W., Zadoks, J. C. 1992. Studies in focus development - an optimum for the dual dispersal of plant pathogens. *Phytopathology* 82(11): 1288-1297.
- Zhou, G., Munga, S., Minakawa, N., Githeko, A. K., Yan, G. 2007. Spatial relationship between adult malaria vector abundance and environmental factors in western Kenya highlands. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 77(1): 29-35.

RESUMÉ et MOTS CLÉS

Modélisation de la propagation, de la persistance et du contrôle des arbovirus dans le temps et dans l'espace : application au sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine en population bovine

Les arbovirus sont responsables de nombreuses maladies à transmission vectorielle majeures en santé publique et animale. Leurs vecteurs sont présents sur l'ensemble du globe. Ils sont très sensibles aux conditions environnementales et ont développé des stratégies d'adaptation pour survivre dans des climats contrastés. Des (ré)émergences de nombreuses arboviroses sont de plus en plus observées. Notre objectif a été d'étudier la propagation, la persistance et le contrôle de telles maladies au sein de populations d'hôtes en environnement saisonnier. Par modélisation, nous avons montré que différents mécanismes permettent la persistance des arbovirus au-delà de la saison défavorable à leurs vecteurs. La survie d'un virus à la mauvaise saison au sein de l'hôte semble être une stratégie efficace d'adaptation aux variations saisonnières de leurs vecteurs. Par ailleurs, un des moyens de contrôle des arbovirus est la vaccination des populations d'hôtes. Au moyen d'un nouveau critère du risque d'invasion, nous avons montré qu'une stratégie de vaccination applicable sur le terrain permet une diminution de la prévalence d'infection du sérotype 8 du virus de la FCO (BTV8). Pour finir, nous avons évalué l'impact d'hétérogénéités spatio-temporelles d'abondance et de répartition des hôtes et des vecteurs sur la dynamique de propagation spatio-temporelle du BTV8. Nous avons montré que l'abondance en vecteurs et leur répartition influencent fortement et de manière non linéaire la dynamique de propagation du virus. Les modèles développés dans cette thèse sont mécanistes et flexibles. Ils peuvent être adaptés à d'autres arbovirus transmis par des vecteurs de biologie comparable.

Mots-clés : modélisation mathématique, maladie à transmission vectorielle, épidémiologie, simulation, spatio-temporel, environnement saisonnier, analyse de sensibilité, vaccination.

Modelling spatio-temporal arboviruses spread, persistence and control: application to the serotype 8 of the bluetongue virus in a cattle population

Arboviruses are pathogens of vector-borne diseases of major concern in public and veterinary health. Their vectors are present all over the world. They are very sensitive to environmental conditions and they have developed adaptation strategies to survive in contrasted climates. The (re)emergence of numerous vector-borne diseases are more and more observed. Our purpose has been to study the spread, persistence and control of such diseases in host populations in seasonal environments. By a modelling approach, we have shown that several mechanisms allow arboviruses to persist during the unfavourable season for their vectors. The virus survival within the host during the unfavourable season seems to be an efficient strategy to adapt to vector seasonal variations. In addition, host vaccination is one of the control strategies of arboviruses. Using a new indicator of the epidemic risk, we have shown that the infection prevalence of bluetongue virus of serotype 8 (BTV8) can be limited with a feasible vaccination strategy. Then, we have evaluated the impact of spatiotemporal heterogeneities in abundance and repartition of hosts and vectors on the spatiotemporal spread of BTV8. We have shown that vector abundance and repartition strongly and not linearly impact virus spread. Mechanistic and flexible models have been developed in this PhD. They can be adapted to other arboviruses transmitted by vectors having comparable biology.

Key-words: mathematical modelling, vector-borne disease, epidemiology, simulation, spatiotemporal, seasonal environment, sensitivity analysis, vaccination.