M2 Modélisation des Systèmes Ecologiques

Rapport de stage

Modélisation du devenir des virus Influenza A au sein des zones humides : coupler hydrodynamique et épidémiologie



Hélène Baudel

Structure d'accueil :Tour du Valat, institut de recherche pour la conservation des zones humides méditerranéennes basé à Arles (13)

Encadrants :

Mme Marion Vittecoq

et M. Olivier Boutron

Janvier — Juin 2018

Résumé

Les oiseaux sauvages sont le principal réservoir des virus influenza A (VIA) et peuvent les transmettre aux volailles d'élevage, chez lesquelles certaines souches hautement pathogènes entraînent des pertes économiques considérables. La connaissance de la transmission et de la persistance des VIA dans le milieu naturel demeure lacunaire. Nous avons développé un modèle mathématique qui tient compte à la fois de l'épidémiologie des VIA chez leurs hôtes et de leur circulation et persistance dans l'eau. Les paramètres sur lesquels se base notre modèle sont les effectifs de colverts et leur distribution, les volumes d'eau, les températures et salinité de l'eau et la prévalence d'infection virale dans la région Camargue, site majeur d'hivernage pour les oiseaux sauvages. L'originalité du modèle est la précision spatiale et temporelle avec laquelle notre système, l'hydro-système Vaccarès, est décrit. Les résultats suggèrent que la voie de transmission qui influe majoritairement sur la dynamique d'infection sur notre site d'étude est la voie oro-fécale via l'ingestion d'eau contaminée par des fèces de canards infectés. Quelques zones spatialement réduites expliquent la plupart de la dynamique de transmission sur le site, associant effectifs importants et concentration de virus élevée. Les flux d'eau ainsi que les conditions de température et de salinité de l'hydrosystème, extrêmement variables, influent de façon notable sur la dynamique de transmission. Ces résultats soulignent l'importance d'intégrer le compartiment aquatique à la surveillance de la circulation du virus au sein des populations d'oiseaux sauvages afin d'optimiser la détectabilité du virus.

Abstract

Wild birds represent the main reservoir of avian influenza viruses (AIV). When spread to poultry some highly pathogenic strains result in major economic losses. Knowledge on transmission and persistence of AIV in nature remain sparse. We have developed a mathematical model that accounts for both AIV epidemiology among their hosts and their spread and persistence in water. The model is parametrized using mallard counts and their distribution, water volumes, temperatures and salinity of water and AIV prevalence of infection in Camargue, major wintering ground for wild birds. The originality of our model is the spatial and temporal accuracy used to describe our study site, the Vaccarès hydrosystem. Results suggest that the transmission pattern driving the dynamics of infection at our study site is the oro-fecal route through ingestion of water contaminated by infected duck feces. Some sites with limited areas explain most of the dynamics of transmission in our system, they combine high number of ducks and high virus concentration in water. Water flux as well as conditions of temperature and salinity of our system, extremely variable, impact largely on the dynamics of transmission. These results highlight the necessity to integrate the aquatic compartment in the surveillance of the virus circulation among wild birds in order to optimize the virus detectability.

Table des matières

1 Introduction **4**

2 Données **5**

3 Modèle **7**

3.1 Paramètres du modèle 8

3.2 Hypothèses du modèle 10

4 Résolution du système d'EDO, optimisation et test de la robustesse du modèle **11**

4.1 Résolution du système d'équations différentielles 11

4.2 Optimisation 11

4.3 Analyse de sensibilité 11

5 Enjeux et spécificités de l'application d'un modèle SIR au système étudié **13**

5.1 Intégrer un compartiment environnement 13

5.2 Prise en compte de polygones de surfaces très différentes 13

5.3 Problématiques posées par l'utilisation de données de précisions temporelle et spatiale différentes 13

5.4 Forcer le système avec des données discrètes 14

5.5 Application d'un modèle mathématique à un système écologique concret : bornes et valeurs biologiquement possibles des paramètres et sorties du modèle 15

6 Résultats **16**

6.1 Infection oro-fécale indirecte par ingestion d'eau contaminée 16

6.2 Effet de la prise en considération des échanges d'eau entre polygones 20

6.3 Effet de la prise en compte des variations de salinité 22

6.4 Résultats de l'analyse de sensibilité 24

7 Discussion **25**

8 Conclusion **26**

Bibliographie **27**

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mes encadrants de stage : Olivier Boutron pour son soutien moral et son implication dans l'avancée du projet, qui m'ont aidé à plusieurs reprises à ne pas me décourager face à des phases de stagnation. Marion Vittecoq pour ses conseils avisés et pour sa vision globale de l'approche scientifique.

Je remercie également chaleureusement Benjamin Roche, toujours très disponible et d'une patience extrême pour répondre à des questions qui devaient lui paraître triviales la plupart du temps et surtout pas toujours très claires sous la forme de mails interposés.

Je tiens aussi à remercier Matthieu Guillemain qui, de par (correctement orthographié grâce à lui) son recul sur le sujet et sa vision d'ensemble de la problématique a participé à enrichir ce travail.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à l'ensemble des personnes rencontrées au cours de ce stage, mes camarades de bureau, employés de la Tour du Valat, stagiaires et services civiques, qui ont rendu mon cadre de travail exceptionnellement accueillant.

1 Introduction

La santé humaine, celles des animaux d'élevage et de la faune sauvage sont étroitement interconnectées. L'interface faune sauvage-animaux d'élevage est associée à un risque majeur de zoonose [1]. Cependant l'émergence de pathogènes zoonotiques est complexe et dépend fortement du contexte et de l'imbrication des dimensions environnementales, biologiques et sociales. L'anthropisation des milieux naturels, portée par une population humaine croissante, un développement économique et technologique, et l'expansion associée de l'agriculture, créent de nouvelles interactions entre hommes, animaux d'élevage et faune sauvage ou les intensifient. Les sites à risque d'émergence de zoonoses se situent principalement dans les pays en plein bouleversement socio-économique tels les pays d'Asie du Sud-Est, mais certaines zones en Europe présentent également des interfaces ayant les caractéristiques décrites [2].

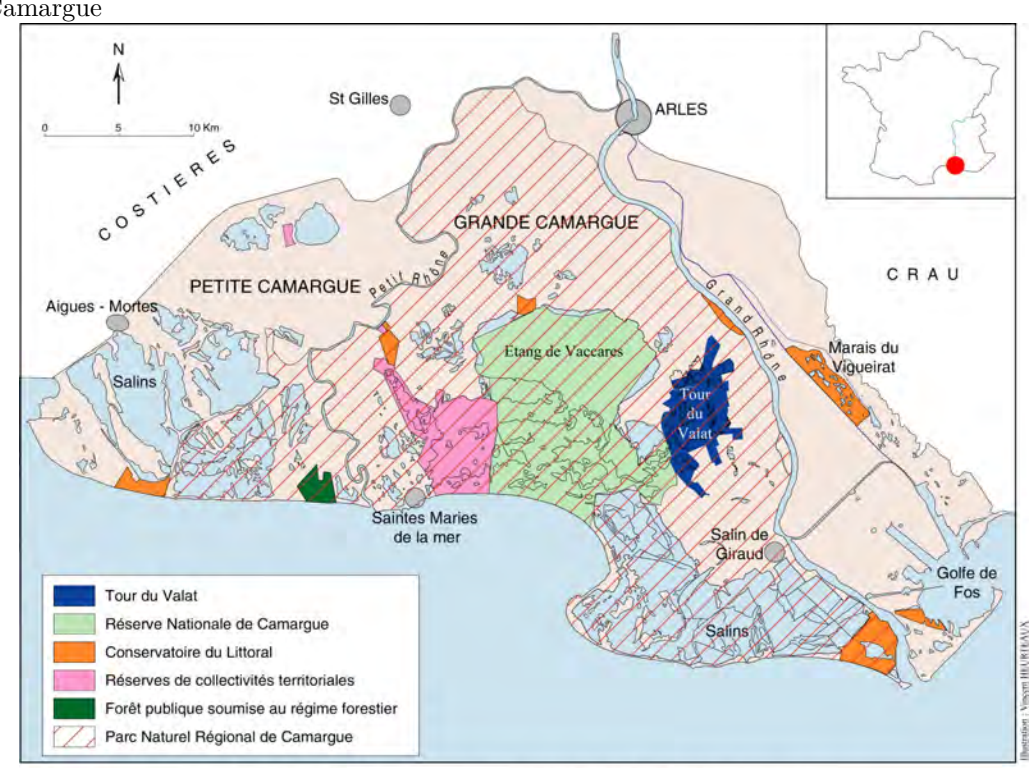
La diversité de la faune sauvage s'accompagne d'une considérable diversité d'agents pathogènes. L'écologie des pathogènes dans le milieu naturel est extrêmement complexe et fait intervenir de nombreux facteurs, dont l'effet est difficilement reproductible et isolable par des protocoles expérimentaux. Dans les systèmes intensifs d'élevage, des taux de contact élevés, de grands effectifs et une faible diversité génétique facilitent l'invasion de microorganismes d'origine « sauvage » et l'amplification de formes très pathogènes.

Les virus Influenza sont des virus à ARN qui évoluent en permanence par réassortiment et mutations, créant de nouvelles souches aux pathogénicités et spectres d'hôtes variés [3]. Ils affectent de nombreux animaux et ils circulent de manière endémique chez les oiseaux, l'homme, le cochon et les chevaux. Chaque classe de virus influenza est adaptée avec une spécificité variable suivant la classe ou l'espèce de ses hôtes. Bien que des échanges de gènes soient ponctuellement possibles par réassortiment, notamment chez le cochon qui peut être infecté à la fois par des virus aviaires et humains. Le risque de pandémie chez l'homme réside dans ces échanges possibles avec de riches ressources génétiques [4].

Les oiseaux sauvages ont été identifiés comme étant le réservoir naturel des virus influenza aviaires (AIV) [5]. Ils se contaminent principalement par voie oro-fécale [6]. Deux types de transmission sont impliqués dans la circulation des AIV chez les oiseaux sauvages : la transmission directe et la transmission via l'environnement [6] [7]. L'écologie des oiseaux favorise chez ces derniers une grande diversité génétique de pathogènes par alternance de transmissions interespèces et d'isolement des hôtes [6]. De multiples souches de virus circulent dans la population d'oiseaux sauvages, pour la majorité faiblement pathogènes, ne provoquant pas de symptômes. Ils peuvent muter ponctuellement en virus hautement pathogènes (HP), qui entraînent de fortes mortalités. Les conditions d'élevage des volailles domestiques facilitent une transmission décuplée et une mortalité importante, causant de forte pertes économiques dans les élevages [3]. Or, ces deux types d'oiseaux communiquent, de façon plus ou moins étroite suivant le type d'élevage. Dans l'élevage en plein air notamment, les volailles domestiques peuvent non seulement être en contact direct avec des oiseaux sauvages, mais aussi de façon indirecte, à travers de l'eau ou des sédiments contaminés par des fèces d'oiseaux sauvages.

Le contrôle des virus influenza dans les élevages d'oiseaux est loin d'être optimal, comme l'ont rappelé les dernières campagnes d'éradication en France, ainsi que les épizooties qui continuent d'apparaître dans le monde [8]. Une meilleure compréhension de la dynamique des AIV chez les oiseaux sauvages est donc un élément clé pour la prévention des épidémies en élevage. La compréhension des dynamiques de transmission et de persistance des virus pourrait permettre de cibler des périodes à risque, au cours desquelles les efforts de prévention devraient être accentués, ainsi que des sites où la surveillance serait la plus efficace.

FIGURE 1 – Carte de la situation géographique du Vaccarès, situé entre les deux bras du Rhone au centre de la Camargue



La Tour du Valat parmi les espaces protégés camarguais

Notre étude avait pour objectif de caractériser les dynamiques de transmission et de persistance des AIV dans le contexte écologique de la région Camargue, suite à l'arrivée d'oiseaux sauvages infectés depuis les sites de reproduction (principalement au Nord-Est de l'Europe [9]). La région Camargue, dans le sud-est de la France, est considérée comme un hotspot potentiel pour l'émergence de maladies [10]. Cette région est un carrefour où se concentrent des oiseaux migrateurs venant de plusieurs parties du monde, de passage ou hivernant dans la région [9] comme c'est le cas pour le canard colvert (*Anas platyrhynchos*), l'un des hôtes principaux des AIV [11]. Une première phase de l'étude, modélisant la dispersion du virus via les échanges d'eau dans l'hydrosystème d'étude, et combinant un modèle hydrodynamique [12] et des données de comptage de canards, avait révélé une grande hétérogénéité entre les différentes zones considérées[13].

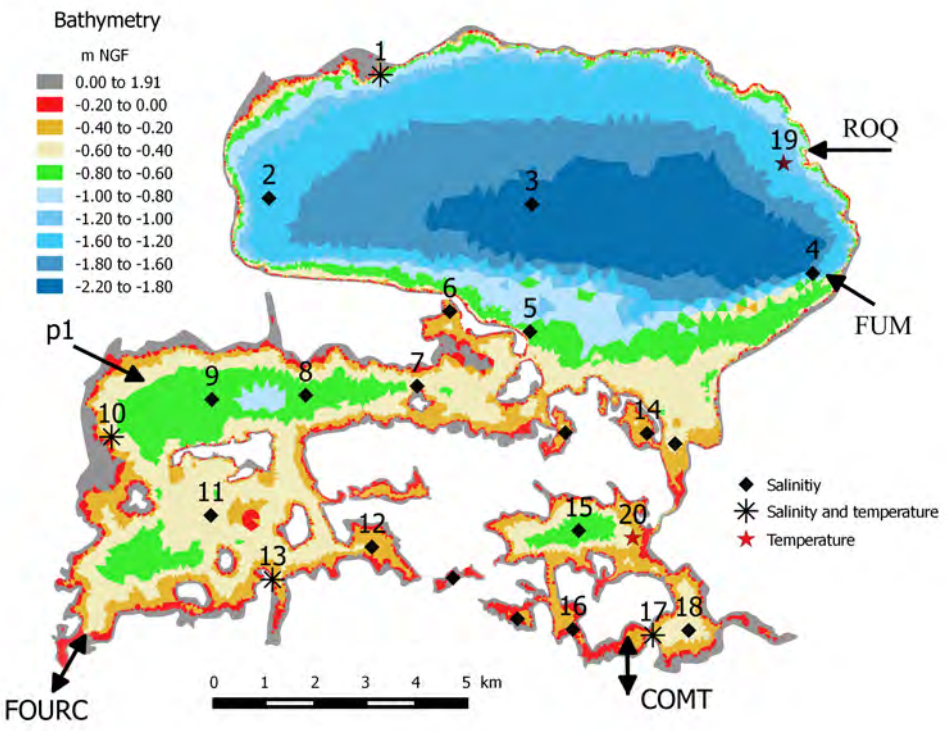
Plus spécifiquement, nous avions pour but d'objectiver les parts respectives de la transmission directe et de la transmission par l'environnement dans la dynamique de transmission observée. En outre, un autre objectif était d'identifier les sites qui, d'après leurs caractéristiques (nombre de canards, type d'environnement aquatique) sont le plus impliqués dans la transmission des AIV dans cette région.

Nous tenterons de répondre à ces questions grâce à un modèle mathématique à compartiments reproduisant les dynamiques des AIV en prenant en compte des données hydrologiques et les dynamiques d'effectifs des hôtes.

2 Données

Nous avons utilisé des données de prévalence d'infection à AIV relevées dans la région Camargue, des données décrivant les caractéristiques physiques de l'hydrosystème Vaccarès, un ensemble d'étangs situé en centre de la Camargue (Figure 1), ainsi que des données démographiques de la population d'oiseaux.

FIGURE 2 – Bathymétrie de l'hydrosystème Vaccarès et points de mesures des niveaux d'eau, de la température et de la salinité. Données SNPN Camargue



553 échantillons cloacaux ont été récoltés sur des colverts abattus par des chasseurs entre septembre 2009 et janvier 2010 (5 mois), correspondant à la période de chasse [14]. Les AIV ont été recherchés par RT-PCR selon le protocole détaillé par [14]. 30 échantillons se sont révélés positifs aux AIV, aucun positif pour HP AIV.

Les conditions météorologiques telles que le vent, la température de l'air, et les précipitations sont issues d'une station Météo France située à 2 km à l'est de notre site d'étude. Les données de bathymétrie ont été mesurées par la SNPN (Centre d'Information de la Réserve Nationale de Camargue). Afin de tenir compte de l'hétérogénéité des régimes de vent dans cette zone, le vent (vitesse et direction) a également été mesuré de façon continue à la station Météo France de la ville des Saintes Maries de la Mer (« SMM » sur la Figure 2). Les niveaux d'eau sont mesurés sur 5 sites (numéro 1, 4, 10, 13 et 17, Figure 2) toutes les 15 minutes (données SNPN Camargue). La salinité et la température sont mesurées mensuellement respectivement en 22 et 6 sites (Figure 2). Le modèle hydrodynamique développé par [12] à partir de ces données expérimentales, permet d'inférer avec précision l'évolution du volume d'eau, de la salinité et de la température de l'eau au cours du temps avec un pas de temps horaire.

L'effectif de canards sur la zone d'étude a été mesuré par comptages aériens mensuels, dans le cadre d'un suivi à long terme des populations d'oiseaux d'eau [15]. Nous avons choisi d'intégrer uniquement la population de colverts dans notre modèle, eu égard à leur abondance importante dans l'hydrosystème Vaccarès et au fait qu'ils présentent la prévalence d'infection la plus élevée, jusqu'à 16% [14] (avec les sarcelles d'hiver, quasi absentes de notre site d'étude) [11]. Les données de comptage étant mensuelles, afin d'estimer les taux d'émigration et d'immigration avec un pas de temps journalier, précision choisie pour notre modèle, nous avons interpolé les données via une fonction polynomiale afin d'obtenir des données journalières.

FIGURE 3 – Cycle de transmission considéré dans le modèle SIR. Flèches blanches : émigration/immigration ; flèches rouges : infection par contact direct ou par ingestion d'eau souillée

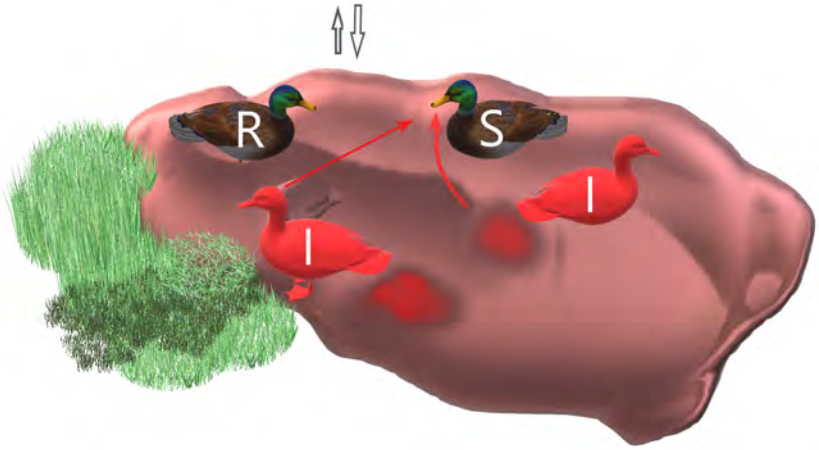


FIGURE 4 – Carte des polygones correspondant à la parcellisation du site faîte lors des comptages aériens de canards



3 Modèle

Nous avons considéré un modèle classique SIR, divisant les hôtes en 3 catégories suivant leur statut immunologique : susceptible (S), soit les individus immunologiquement naifs, infectieux (I), composée des individus contagieux, et rétablis (R), ce sont les oiseaux qui ne peuvent contracter l'infection du fait de l'immunité acquise (Figure 3). Nous y avons ajouté un compartiment : l'environnement aquatique, modélisé par la concentration de l'eau des étangs en virus (C). Ce modèle est basé sur des travaux précédents portant sur la modélisation du choléra chez l'homme, maladie qui se transmet via l'eau [16] [17].

Sur l'ensemble de l'hydrosystème, les volumes d'eaux de chaque étang (V), les volumes d'eau échangés entre les étangs (ϕ), ainsi que les conditions de salinité (Sal) et de température (T), calculés via le modèle hydrodynamique de [12] sont hétérogènes. De façon analogue, la répartition des canards n'est pas uniforme. Afin de prendre en compte ces disparités et d'affiner le modèle en étant le plus fidèle possible à la réalité, nous avons divisé l'hydrosystème en 28 zones distinctes, résultant en 28 sous-modèles. Chaque zone étant modélisée par un modèle SIR avec un compartiment aquatique dont les caractéristiques physiques sont estimées journalièrement via le modèle hydrodynamique de [12]. Ces 28 zones, nommées par la suite « polygones » ont été choisies sur la base de la parcellisation du site faite lors des comptages aériens des canards (Figure 4).

Le système d'équations différentielles suivant 1 a été utilisé pour décrire les dynamiques du système (voir

TABLE 1 – Valeurs des paramètres utilisées pour les estimations du modèle

Paramètre	Définition	Valeurs utilisées	Commentaires
σ	Taux de guérison	$\frac{1}{7}$ jour^{-1}	Inverse de la période durant laquelle un individu infecté excrète du virus [18] [19]
θ	Dose moyenne infectieuse par oiseau dans un inoculum de 1 mL	$10^{1.2}, 10^{3}$et $10^{4.7}$ $EID_{50}.mL^{-1}$	Concentration de virus minimale permettant d'infecter 50% des oiseaux (EID : Egg Infective Dose) après ingestion d'une quantité de 1 mL d'eau [20]
γ	Excrétion virale journalière par individu infecté	10^{7} $EID_{50}.jour^{-1}.ind^{-1}$	Des titres de virus élevés ont été détectés lors d'infections expérimentales de canards avec des LP AIV [6]
β	Coefficient de transmission directe pour les processus de transmission densité-dépendants	$\left[10^{-1} - 50\right]$ $m^2.ind^{-1}.jour^{-1}$	Surface nécessaire pour qu'un individu susceptible contracte l'infection par contact avec un individu infecté, pas de littérature spécifique à AIV
β'	Taux de transmission directe pour les processus de transmission fréquence-dépendants	$\left[10^{-8} - 6.5\right]$ jour^{-1}	Taux journalier de passage de sain à infecté suite à un contact entre un individu sain et un individu infecté, pas de littérature spécifique à AIV
ρ	Taux d'ingestion d'inoculum d'eau	$\left[10^{2} - 10^{5}\right]$ jour^{-1}	Quantité d'inoculum d'eau journalière avec laquelle est en contact le canard. Le volume de l'inoculum est considéré être 1mL, volume le plus largement utilisé dans les protocoles d'infection expérimentaux. Le volume d'eau journalier filtré par un canard n'a pas été étudié jusqu'ici.

1 pour la définition des paramètres), les indices e et i étant respectivement l'indice de temps considéré et le numéro du polygone :

$$\begin{cases} \frac{dS_i}{dt} &= B_{e,i} - (\lambda_{e,i} + d_{e,i})S_i \\ \frac{dI_i}{dt} &= \lambda_{e,i}S_i - (\sigma + d_{e,i})I_i \\ \frac{dR_i}{dt} &= \sigma I_i - d_{e,i}R_i \\ \frac{dC_i}{dt} &= \frac{\gamma I_i}{V_{e,i}} - f(T_{e,i}, Sal_{e,i})C_i + \sum_{j=1}^{N_p}\left[\frac{-\phi_{ij}(C_i\delta_i + C_j\delta_j)}{V_i}\right] - \frac{C_1\delta_{sea}\phi_{1\to sea}}{V_{e,1}} \end{cases} \quad (1)$$

3.1 Paramètres du modèle

Les paramètres de transmission sont décrits dans le tableau 1, leurs valeurs sont déterminées à partir de la littérature existante.

Les paramètres $B_{e,i}$ et $d_{e,i}$ sont respectivement le nombre de canards immigrants et le taux « de sortie du système » (résultant de l'émigration ajoutée à la mortalité) par jour (e) et par polygone (i). N est le nombre expérimental d'oiseaux dans la communauté. Au travers de ces deux paramètres nous avons introduit un forçage démographique temporel, permettant ainsi de reproduire fidèlement les variations de population observées sur notre site.

Le calcul de ces paramètres s'est basé sur les hypothèses suivantes : tout d'abord, il existe un taux d'émigration constant $d_i = 0.04286 jour^{-1}$ [21]. Et la différence entre l'effectifs en canards de deux jours consécutifs s'explique par une émigration additionnelle ou au contraire de l'immigration. Ainsi :

Si $N_{e+1,i} > N_{e,i}$	, alors	$B_{e,i} = N_{e+1,i} - N_{e,i} + 0.04286N_{e,i}$	et	$d_{e,i} = 0.04286$
Si $N_{e+1,i} - N_{e,i} < -0.04286N_{e,i}$	, alors	$B_{e,i} = 0$	et	$d_{e,i} = \frac{N_{e,i} - N_{e+1,i}}{N_{e,i}}$
Si $-0.04286N_{e,i} < (N_{e+1} - N_{e,i}) < 0$	, alors	$B_{e,i} = 0.04286N_{e,i} - (N_{e,i} - N_{e+1,i})$	et	$d_{e,i} = 0.04286$

λ est le taux d'infection global, plus précisément la résultante du taux d'infection par transmission directe entre individus λ_{dir} et du taux d'infection par transmission via l'environnement λ_{env}.

Concernant la composante « transmission directe » du λ, deux formulations correspondant à deux types de contacts entre individus peuvent être considérées [22] : la transmission dite « densité-dépendante » et la transmission dite « fréquence-dépendante ». Les deux processus impliquent des caractéristiques d'interaction hôte-hôte différentes, mais dans le cas de AIV chez les canards sauvages, il n'a pas été clairement établi laquelle de ces formulations était la plus appropriée, bien que des résultats préliminaires [23] semblent indiquer une transmission densité-dépendante. Nous avons testé dans notre étude les deux possibilités.

Une transmission dite densité-dépendante implique que la probabilité de contact entre individus est proportionnelle à la densité de la population, avec A_i l'aire du polygone i considéré :

$$\lambda_{direct} = \beta \frac{I_i}{A_i}$$

La valeur de β dépend de la capacité du virus à se transmettre entre ses hôtes. Cette modélisation de la transmission directe, implique une hypothèse de répartition homogène des individus sur l'ensemble de la surface considérée, et des individus qui se mixent complètement, de façon aléatoire, à la manière de particules de gaz. Or, la répartition des canards de surface dans un hydrosystème dépend de nombreux facteurs, notamment la pression de prédation, le dérangement, les zones de nourrissage, etc.

Une étude [24] a montré que la quasi totalité des canards se répartissaient dans les zones ayant une profondeur inférieure à 45cm, où la végétation subaquatique est la plus abondante, ainsi que l'accessibilité aux sédiments, où se trouvent les invertébrés qui constituent une partie de leur régime alimentaire. Nous avons donc considéré pour surface A_i dans cette étude les zones des polygones dont la profondeur n'excédait pas 45cm (extraite via le logiciel QGIS à partir du modèle hydrodynamique [12]). Par souci de comparabilité d'échelle temporelle et spatiale entre les données expérimentales utilisées, nous tiendrons compte d'une aire journalière par polygone interpolée à partir des surfaces moyennes calculées sur une période de un mois autour de chaque date de comptage.

Une transmission dite fréquence-dépendante implique que le taux de contact entre individus est constant, et ce quelle que soit la densité de population. Ce type de contacts peut se retrouver chez des animaux ayant des comportements sociaux marqués, par exemple lorsque le regroupement est régit par un comportement d'évitement des prédateurs, ou encore des interactions sociales limitées entre groupes de quelques individus.

$$\lambda'_{direct} = \beta' \frac{I_i}{N_i}$$

La composante environnementale du lambda, qui est la probabilité journalière pour un individu susceptible de contracter l'infection via son ingestion d'eau, est définie telle que :

$$\lambda_{environment} = \rho \frac{C_i}{C_i + \theta}$$

Ce type de transmission est décrit par une fonction dite de saturation, plusieurs études ayant révélé que diverses doses de virus initiales entrainent toutes un haut taux d'infection [19] [6]. Ces études suggèrent qu'il existe un palier de charge virale (θ), au-delà duquel les individus sains deviennent infectés lorsqu'ils sont exposés via l'environnement à cette quantité de virus.

Cette probabilité se décompose elle-même en un produit de deux termes : la probabilité d'être infecté par

contact avec une « unité environnement » ($\frac{C_i}{C_i+\theta}$) et le taux de contact journalier avec une « unité environnement » (ρ).

Cette unité environnement est un élément clé à définir, nous considèrerons qu'il s'agit d'un inoculum de 1 mL d'eau ingéré. En effet, les doses infectieuses expérimentales (BID50 : Bird Infectious Dose 50, soit la dose seuil qui permet d'infecter 50% des oiseaux exposés) sont la plupart du temps [25] diluées dans 1mL de solution, avant d'être administrées en une fois à l'oiseau. Cela revient à considérer que la capacité d'infection du pathogène dépend de la concentration / de la teneur en pathogène d'un petit volume, un inoculum, ingéré par l'hôte. Nous considèrerons donc le taux de contact des canards avec le compartiment environnement avec de tels volumes unitaires.

Le taux de dégradation du virus dans l'eau ($jour^{-1}$) est représenté par la fonction « decay » $f(T_{e,i}, Sale_i)$. La fonction decay est liée au temps nécessaire pour conduire à l'inactivation de 90% de la quantité initiale de virus R_t par la relation :

$$f(T_{e,i}, Sale_i) = \frac{ln(10)}{R_t(T_{e,i}, Sal_{e,i})}$$

Nous avons considéré dans notre modèle que R_t dépendait uniquement de la température et de la salinité de l'eau.

D'après [26], pour des faibles valeurs de salinité comprises entre 0 et 20 $kg.m^{-3}$, R_t est lié à la température par la relation suivante : $R_t(T) = 105.84e^{-0.08T}$

Pour des valeurs de salinité supérieures à 20 $kg.m^{-3}$, d'après les valeurs de R_t obtenues par [26] nous avons émis des hypothèses sur la relation liant ces deux paramètres. Tout d'abord pour des salinités comprises entre 20 et 41 $kg.m^{-3}$, R_t décroît linéairement avec la salinité, soit $R_t = 105.84e^{-0.08T}(\frac{41-Sal}{21})$. Au-delà d'une salinité de 41 $kg.m^{-3}$, $Rt = ln(10)$.

3.2 Hypothèses du modèle

Parmi les individus qui immigrent, seuls ceux qui arrivent au premier jour de la période d'étude sont considérés présenter une prévalence d'infection non nulle. Les individus qui arrivent ensuite sont tous considérés susceptibles, et la prévalence d'infection est la résultante du seul phénomène de transmission à partir de cet apport initial de pathogènes. On fait donc l'hypothèse que les canards infectés arrivent simultanément sur le site, ce qui est cohérent avec une vague de migration assez rapprochée. Ceci est d'autant plus le cas si l'on considère une période de rémission de 7 jours environ. Par la suite les canards qui immigrent sont considérés non infectés, provenant de zones indemnes de la région. Cette hypothèse est basée sur l'étude de [21] qui révèle que la grande majorité des canards présentent des déplacements à l'échelle de la région durant la période d'hivernage.

La transmission est considérée comme étant négligeable la nuit, lorsque les canards vont sur les lieux de nourrissage, dans les champs à l'extérieur de l'hydrosystème Vaccarès. D'après [27], la densité des canards lors de cette phase de nourrissage est très faible, limitant la transmission directe et la concentration de virus dans les eaux de rizières ou de marais dans lesquelles ils s'alimentent.

Au vu de la période étudiée, nous considérons qu'il n'y a pas de perte d'immunité.

4 Résolution du système d'EDO, optimisation et test de la robustesse du modèle

4.1 Résolution du système d'équations différentielles

Nous avons utilisé la fonction « ode » du package « deSolve » et utilisé la version 3.3.2 du logiciel R pour procéder à la résolution du système d'équations différentielles. Ce dernier a été résolu sur un temps total de 139 jours, et fournit à un pas de temps journalier, pour chacun des polygones, les résultats suivant : nombres d'individus sucseptibles, infectés, rétablis, les concentrations en virus de l'eau et les coefficients de transmission (λ). Nous avons choisi la méthode d'intégration « Runge-Kutta » par soucis d'équilibre entre temps de calcul et précision [28].

4.2 Optimisation

Nous avons optimisé notre modèle mathématique par rapport à deux paramètres sur lesquels nous avons le plus d'incertitude quant à leurs valeurs : ρ et β. L'optimisation consiste à tester plusieurs valeurs de paramètres sur l'intervalle de valeurs possibles, et à sélectionner les valeurs pour lesquelles la prévalence simulée par le modèle correspond le plus fidèlement à la prévalence mesurée. La valeur des autres paramètres de transmission θ, σ, θ est fixée à la valeur intermédiaire de l'intervalle des valeurs possibles (Tableau 1). Afin de déterminer la qualité de la prédiction du modèle par rapport aux données expérimentales, nous nous sommes basés sur le critère des moindres carrés. Suivant la méthode linéaire nous avons donc minimisé le carré des écarts entre les 4 points de prévalences expérimentaux (moyenne mensuelle sur les 5 mois d'étude) et la prévalence prédite par le modèle au temps correspondant. Eu égard au faible nombre de points de validation du modèle, il s'agit de la méthode la plus indiquée.

Plusieurs éléments ont été pris en compte pour le choix de l'algorithme d'optimisation. Deux catégories de méthodes d'optimisation existent : des méthodes dites locales ou déterministes, et des méthodes dites globales ou stochastiques. Pour des fonctions à minimiser avec peu de dimensions (ici peu de paramètres) et des optimums locaux nettement séparés, des méthodes déterministes donnent des résultats satisfaisants en termes de temps de calcul et de précision [29]. Parmi ces méthodes, la méthode simplex Nelder-Mead donne des résultats satisfaisants et est largement employée de façon empirique dans le cadre de la recherche scientifique. Bien que souvent moins rapides, les méthodes stochastiques sont moins susceptibles de rester bloquées à un optimum local. Parmi ces méthodes, l'algorithme GenSa, appartenant au groupe des méthodes « annealing » apparaît comme étant l'un des plus performants avec rgnoud, d'après la comparaison faîte par [30] de plusieurs algorithmes, appartenant à différentes méthodes, et appliqués à 50 types de fonctions aux caractéristiques diverses (en termes de nombre de paramètres et de complexité). Nous avons par conséquent utilisé l'algorithme GenSa dans cette étude.

4.3 Analyse de sensibilité

Les valeurs des paramètres pris en compte dans notre modèle sont sujettes à une grande incertitude (Tableau 1). En effet, elles sont souvent mesurées en conditions expérimentales, souvent éloignées de celles du milieu naturel, et présentent des variabilités inter-espèces et inter-individuelles importantes. Par conséquent,

il est essentiel de comprendre l'effet des valeurs de chaque paramètre sur la capacité du modèle à décrire la prévalence observée.

Afin d'évaluer l'incertitude inhérente à la variabilité des paramètres, nous avons effectué une analyse de sensibilité utilisant une approche par « Latin Hypercube Sampling » (LHS) fournie par le package 'lhs' dans R3.3.2 combinée au calcul du coefficient de corrélation de rang partiel (PRCC). L'objectif de l'analyse de sensibilité par LHS/PRCC est d'identifier les paramètres clés dont l'incertitude contribue à l'imprécision de la prédiction par le modèle, et de classer ces paramètres suivant leur importance dans la contribution à cette imprécision. En d'autres termes, cette analyse a pour but d'identifier les intervalles de valeurs des paramètres qui permettent d'obtenir une performance de modèle équivalente à celle obtenue suite à l'optimisation.

Le choix de cette méthode s'est fait par souci de comparabilité avec les autres modèles appliqués à la modélisation des maladies infectieuses, domaine dans lequel cette méthode simple, bien adaptée à des modèles avec peu de paramètres, est le plus fréquemment utilisée [31].

Nous prenons en compte 5 paramètres dans cette analyse de sensibilité : $\beta, \rho, \gamma, \sigma, \theta$.

La première étape consiste en l'échantillonnage suivant un « Latin Hypercube Sampling ». Cette méthode d'échantillonnage introduite par [32] est dite stratifiée. La distribution du paramètre est divisée en intervalles, chacun d'eux ayant une même probabilité d'être échantilloné, puis chacun d'eux est échantilloné sans remplacement. Comparé à l'échantillonnage aléatoire, LHS recquiert moins d'échantillons pour atteindre le même niveau de précision [32].

Nous générons 200 jeux de valeurs des 5 paramètres pris en compte via l'algorithme LHS. La distribution de chaque paramètre est considérée uniforme sur l'intervalle définit tel que $[X - \%X; X + \%X]$, avec X la valeur du paramètre obtenu à l'issue de l'optimisation (pour β et ρ) ou fixés lors de l'optimisation à une valeur intermédiaire de leur intervalle de valeurs possibles. On fait varier l'amplitude de l'intervalle de 5% à 15% pour voir dans quelle mesure la variabilité de chaque paramètre influe sur l'erreur du modèle.

A partir de ce jeu de paramètres, nous pouvons calculer les coefficients de corrélation de rang partiel à partir des 200 simulations correspondant aux 200 combinaisons de paramètres. Le PRCC fournit une mesure de la force de la corrélation monotone non paramétrique entre un paramètre et la qualité du modèle, après que les effets linéaires des autres paramètres aient été pris en compte [33]. La transformation en rangs permet de réduire l'effet des données non-linéaires. La force de la corrélation est représentée par la valeur absolue du PRCC et la direction de la corrélation via le signe de la PRCC.

Ainsi, pour une amplitude de variation du paramètre autour de sa valeur déterminée lors de l'optimisation donnée, un coefficient de corrélation élevé (entre 0.7 et 1 en valeur absolue) traduira une sensibilité significative de la qualité du modèle à la valeur de ce paramètre. Au contraire, un coefficient entre 0 et 0.5 en valeur absolue traduit l'absence d'influence de la valeur du paramètre (dans la gamme de valeurs de l'intervalle considéré) sur la qualité du modèle. Pour une valeur de coefficient intermédiaire (entre 0.5 et 0.7 en valeur absolue), le paramètre a une influence limitée sur la qualité du modèle.

Auparavant il faut donc s'assurer du caractère monotone de la relation entre résultats du modèle et valeurs de chaque paramètre, ce qui est fait visuellement via les réprésentations graphiques, réalisées en fixant tous les paramètres excepté le paramètre d'intérêt.

5 Enjeux et spécificités de l'application d'un modèle SIR au système étudié

5.1 Intégrer un compartiment environnement

La définition des grandeurs considérées dans le compartiment aquatique ainsi que des unités des paramètres qui le composent est un challenge. En effet, la cohérence mathématique ne suffit pas, il faut pouvoir traduire un effet biologique, étant donné qu'il s'agit précisément d'un système biologique que l'on essaye d'approcher via la modélisation.

Les modèles à compartiment SIR ont été adaptés pour prendre en compte ce type de pathogènes [16], mais la définition de la force d'infection prise en compte n'est pas uniforme, et sa signification biologique fait souvent défaut.

5.2 Prise en compte de polygones de surfaces très différentes

Initialement (au cours du travail préalable de l'équipe), l'aire des zones considérées n'avait pas été prise en compte. L'ébauche du modèle ayant été faite à partir d'un modèle général, qui ne considérait pas des surfaces hétérogènes. Or, pour la transmission densité-dépendante, on s'intéresse à la densité des individus, l'aire doit donc être prise en compte. Cela peut-être fait soit en calculant 28 β (coefficients de transmission directe) distincts, soit en divisant un β global par l'aire du polygone considéré. Afin de ne pas multiplier inutilement le nombre de paramètres du modèle, nous avons choisi la deuxième option.

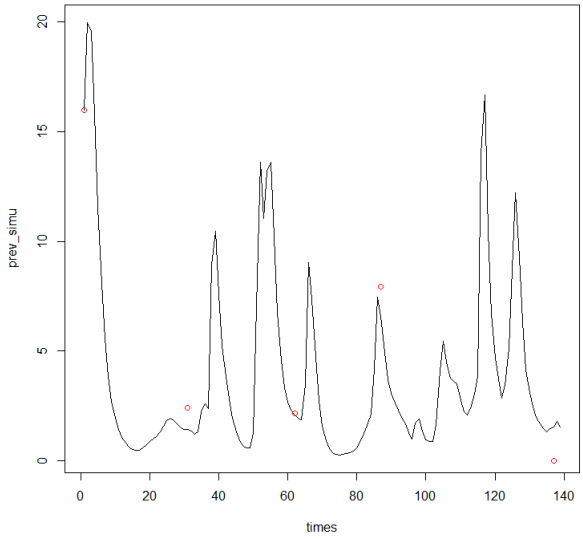
5.3 Problématiques posées par l'utilisation de données de précisions temporelle et spatiale différentes

Une autre difficulté à laquelle nous avons été confrontés est la disparité d' échelles spatiales et temporelles des données décrivant l'écosystème étudié. D'une part les données décrivent les variables physiques de l'hydrosystème Vaccarès avec une précision horaire. D'autre part les données de comptage de canards sont mensuelles. De plus, les données de prévalence expérimentale sont elles aussi mensuelles et ne sont pas décrites à l'échelle des polygones, puisqu'il s'agit d'une prévalence à l'échelle de la région Camargue.

Il a donc fallu choisir une unité de temps qui permettrait d'uniformiser les données. Nous avons choisi un pas de temps journalier, le plus utilisé dans la littérature, et qui est un bon compromis entre moyenne sur 24h des données hydrologiques et interpolation des données mensuelles.

L'étude du cas de la transmission densité-dépendante nous a confronté à cette problématique. Pour décrire la densité des canards sur l'hydrosystème, nous considérons la surface des zones d'eau de moins de 45 cm de profondeur. Or, cette surface varie dans le temps, parfois de façon importante, en quelques jours seulement. Ceci résulte en des prévalences simulées qui varient en quelques jours avec une amplitude très importante (Figure 5). Nous nous sommes interrogés sur la pertinence de prendre en compte ces variations journalières. En effet cette limite de 45cm de profondeur se base principalement sur les caractéristiques biologiques du milieu aquatique, déterminées par un type de végétation et de faune. Or, la végétation ou la faune ne varient pas à une échelle de temps journalière. Nous avons dans ce cas choisi de calculer la valeur moyenne mensuelle des surfaces correspondantes et d'interpoler les valeurs journalières correspondantes.

FIGURE 5 – Prévalence d'infection simulée par le modèle après optimisation des paramètres avec prise en compte des variations journalières de surface d'eau dont la profondeur est inférieur à 45cm



5.4 Forcer le système avec des données discrètes

Afin de s'approcher le plus possible des conditions réelles du système étudié, il a fallu prendre en compte dans notre modèle des données d'effectif réel. Or par définition, un système d'EDO (Equation différentielle ordinaire) s'intègre de façon continue, l'intégration de données discrètes qui « forcent » le modèle n'est donc pas triviale.

Les taux d'émigration et d'immigration ont été calculés à partir des nombres de canards journaliers extrapolés à partir des comptages mensuels. De par la nature continue de l'intégration faite par la fonction « ode », cela ne suffisait pas à assurer la conformité à l'effectif de canards réel. La différence entre effectif simulé et réel étant de l'ordre de 1 à 2%, soit par exemple $+/-400$ canards sur 40000.

Cette erreur était d'abord passée inaperçue, puisqu'elle n'était pas détectable par simple vérification graphique. J'ai donc recherché dans la littérature comment « forcer » l'intégration continue avec ces données discrètes. J'ai finalement trouvé qu'en exprimant le système non pas en termes d'effectifs, mais en termes de prévalence, on pouvait directement intégrer la variation d'effectif dans le système d'EDO, et ainsi se ramener à un formalisme adapté à l'intégration continue. Cependant, bien que cette conversion soit correcte d'un point de vue analytique, cela n'est pas adapté pour effectuer des simulations, car en divisant ainsi par N on passe en population infinie, et les effets densité et fréquence dépendance ne fonctionnent plus de la même façon qu'en absolu. Finalement, nous avons considéré que, eu égard à la précision des données de comptage, une erreur de cet ordre de grandeur ne posait pas de problème.

Nous disposons de données de comptage des canards mensuelles, soit 6 points au total pour les 5 mois d'étude. Une première interpolation linéaire avait été faite pour ramener à des valeurs de comptage journalières, le pas de temps considéré dans notre modèle. Les pics et variations brutales d'un jour à l'autre que cela impliquait, aux jours autour des dates réelles de comptage, entrainaient des anomalies numériques avec des valeurs exponentielles, j'ai alors utilisé une fonction d'interpolation polynomiale afin de lisser les sommets.

A chaque pas de temps, la variable concentration d'un polygone est dépendante de la concentration des polygones environnants à ce même pas de temps. Une boucle permet de résoudre successivement les 28 systèmes d'EDO correspondant aux 28 polygones. La résolution des 28 systèmes n'est donc pas simultanée. Or,

de par la nature discrète des variations de volume journalières prises en comptes dans le modèle, inéluctablement des valeurs négatives de concentration se produisent à des indices de temps précis correspondant à de fortes variations journalières de volumes des zones. J'ai dans un premier temps calculé une moyenne des valeurs des volumes échangés sur 3 jours, afin d'atténuer les variations brutales, qui sont par ailleurs liées à l'échelle de temps choisie. Mais cela ne résolvant pas le problème intrinsèque de la cohérence entre discret et continu, j'ai finalement ajouté une condition dans le système, à savoir, si la concentration calculée était inférieure à 0, alors celle-ci était ramenée à la valeur 0. Cependant, cette condition n'était pas vérifiée lors des étapes intermédiaires entre deux pas de temps successifs, ainsi des valeurs négatives de concentration pouvaient être prises en compte dans le calcul du lambda, ce qui n'a pas de sens biologique, j'ai donc appliqué la fonction max dans la formule du λ, qui prenait le maximum entre la valeur calculée et 0.

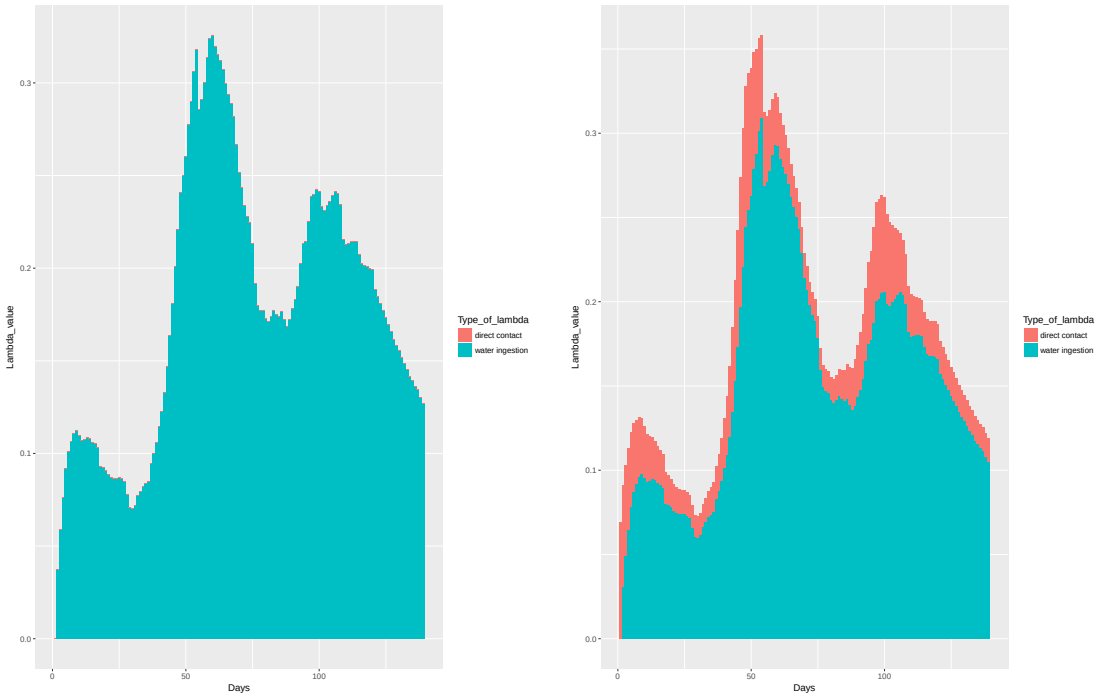
5.5 Application d'un modèle mathématique à un système écologique concret : bornes et valeurs biologiquement possibles des paramètres et sorties du modèle

Par propriété des étapes successives d'intégration, et en insérant des variations discrètes d'effectif total, des valeurs négatives de S, I, R, C peuvent survenir, et l'accumulation d'erreurs mathématiques successives mène à des valeurs aberrantes exponentielles qui conduisent le programme à générer des erreurs. Pour remédier à cela nous avons donc ramené à 0 les valeurs calculées pour S, R, I, C avant le début d'une nouvelle boucle d'intégration.

De plus une difficulté majeure de la validation de notre modèle est le faible nombre de points de contrôle, ces derniers étant au nombre de 4 (la condition initiale simulée étant par définition de notre modèle égale à la condition expérimentale initiale). Ainsi la méthode des moindres carrés ne prend en compte l'écart à la courbe qu'en 4 points de celle-ci. Par conséquent des jeux de paramètres donnant des dynamiques de prévalence présentant des pics aux valeurs aberrantes entre 2 points de contrôle pourront être retenus comme étant des modèles décrivant de façon satisfaisante les données observées. Il est donc nécessaire de forcer lors de l'optimisation la non-sélection de tels jeux de paramètres. Pour se faire nous avons majoré la fonction erreur lorsque la prévalence à un temps donné dépassait les 30%.

D'autre part, les 5 paramètres (ρ, β, γ, σ et θ) présentent des intervalles de valeurs possibles très larges (Tableau 1). La littérature qui permet d'établir ces intervalles est souvent lacunaire. Certains paramètres présentent par leur nature une variabilité interindividuelle ou contexte dépendant importante, ce qui ne permet pas de les évaluer précisément. Ainsi, si l'on voulait optimiser les 5 paramètres du modèle simultanément sur l'ensemble de leurs valeurs possibles, cela nécessiterait un temps de calcul très important pour explorer l'ensemble des dimensions. Nous avons fixé un temps de calcul de chaque optimisation à 7 jours, par souci de faisabilité de l'ensemble des calculs. Ce temps de calcul correspond à 10000 itérations. Or, au terme de ce temps imposé, l'optimisation faite à partir des 5 paramètres était loin d'être finalisée. Nous avons donc décidé de nous attacher à préciser les valeurs des deux paramètres sur lesquels nous avons le plus d'imprécision : β et ρ. En effectuant l'optimisation sur ces 2 paramètres uniquement, l'optimisation converge, et plusieurs optimisations distinctes donnent sensiblement les mêmes résultats.

FIGURE 6 – Proportion de la transmission (λ) résultant d'un contact direct (en rouge) ou d'ingestion d'eau contaminée (en bleu) suivant deux scénarios qui diffèrent par leurs valeurs de ρ et β. (a) Jeu de paramètres sélectionné par l'optimisation (b) Jeu de paramètres résultant en une erreur proche



(a) $\rho = 18439\,\text{jour}^{-1}$ $\beta = 10^{-6}\,\text{m}^2.\text{ind}^{-1}.\text{jour}^{-1}$ (b) $\rho = 15000\,\text{jour}^{-1}$ $\beta = 13\,\text{m}^2.\text{ind}^{-1}.\text{jour}^{-1}$

6 Résultats

6.1 Infection oro-fécale indirecte par ingestion d'eau contaminée

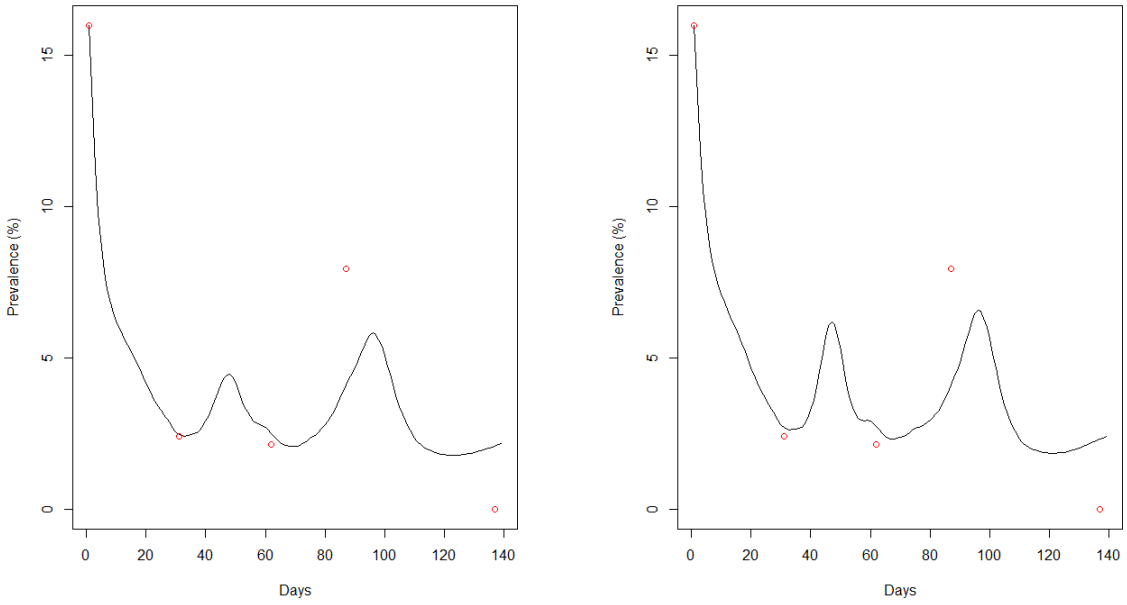
Nous avons déterminé les paramètres de transmission β et ρ pour lesquels nous avions le plus d'incertitude en fixant les valeurs des 3 autres paramètres lors de l'optimisation. Les valeurs de σ, θ et γ sont fixées telles que correspondant à des valeurs moyennes décrites dans la littérature 1. L'infection par ingestion d'eau contaminée par des fèces apparaît être la voie de transmission majeure (Figure 6). La transmission directe a une part de nulle à très largement minoritaire. De par le faible nombre de points expérimentaux, et la nature du modèle, des résultats d'optimisation proches en termes d'erreur ne peuvent être discriminés (Figure 7). L'erreur minimale est obtenue pour le scénario où la transmission directe est nulle.

Certains polygones présentent une force d'infection très largement supérieure aux autres et expliquent la majeure partie de la transmission du virus entre les colverts présents sur l'hydrosystème Vaccarès. La force de transmission atteint son maximum au jour 50 de l'étude (Figure 6), ce qui ne correspond pas à un maximum de prévalence. L'afflux important de nouveaux individus susceptibles à cette période (Figure 8) pourrait « diluer » le nombre d'individus infectés, et ainsi expliquer le pic de prévalence d'une moindre amplitude.

Les polygones qui ont en moyenne le plus d'influence sur le nombre d'infectés total (en multipliant le coefficient de transmission λ par le nombre d'individus susceptibles présents dans le polygone 1) sont par ordre décroissant : les $10, 9, 7, 24, 8, 22, 23$ et 6 (Figure 9). Ces polygones qui ont une contribution considérable au nombre total de canards infectés sont situés au centre et au sud-est de l'hydrosystème Vaccarès (Figure 10). Ces zones associent des surfaces peu profondes, associées à des densités de canards généralement élevées (Figure 11).

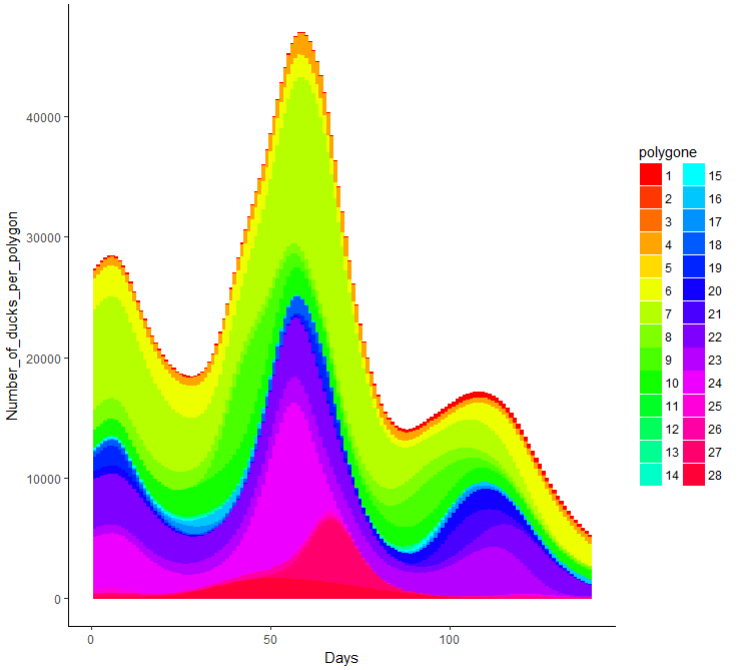
Parmi les polygones qui impactent le plus la prévalence d'individus infectés totale, certains ont des faibles

FIGURE 7 – Prévalences d'infection des canards au cours du temps obtenues suite à l'optimisation des paramètres ω et β (courbe) et prévalence expérimentale (points rouges).(a) Jeu de paramètres qui résulte en une erreur minimale suite à l'optimisation (b) Jeu de paramètres qui résulte en une erreur proche qui ne permet pas de l'exclure par rapport au jeu de paramètres « optimal »



(a) $\rho = 18439\,\text{jour}^{-1}$ $\beta = 10^{-6}\,\text{m}^2.\text{ind}^{-1}.\text{jour}^{-1}$ (b) $\rho = 15000\,\text{jour}^{-1}$ $\beta = 13\,\text{m}^2.\text{ind}^{-1}.\text{jour}^{-1}$

FIGURE 8 – Effectif des colverts au cours du temps et contribution relative de chaque polygone à l'effectif total



valeurs de lambda associées à des effectifs de canards très élevés (polygones $7, 24, 22, 23, 6$, Figure 12). A l'inverse, d'autres polygones ont un fort impact sur la prévalence totale en associant des valeurs de λ très élevées et des effectifs de canards modérés (polygones 10, 9, 8). Bien que la part de transmission directe varie entre les différents polygones, cette dernière demeure largement minoritaire par comparaison à la transmission via l'ingestion d'eau.

FIGURE 9 – Nombre total de canards infectés par polygone au cours de la période d'étude

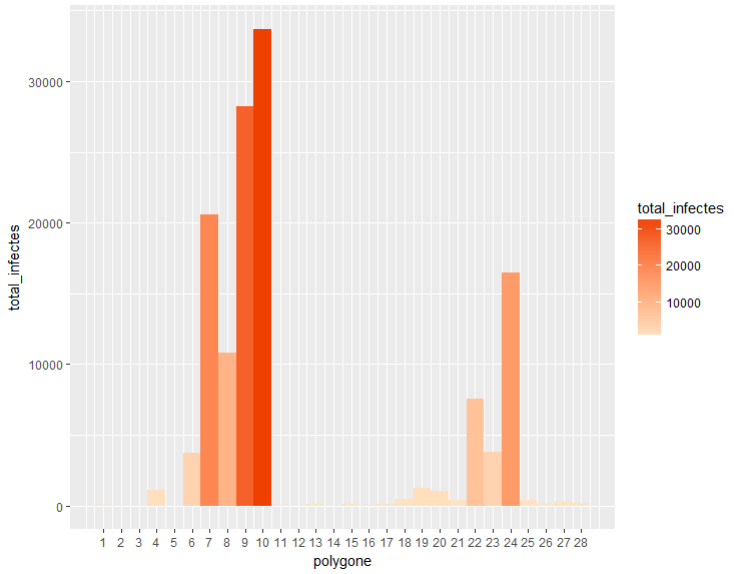


FIGURE 10 – Localisation des polygones qui hébergent la majorité des individus infectés (échelle de coloration correspondant à la Figure 9).

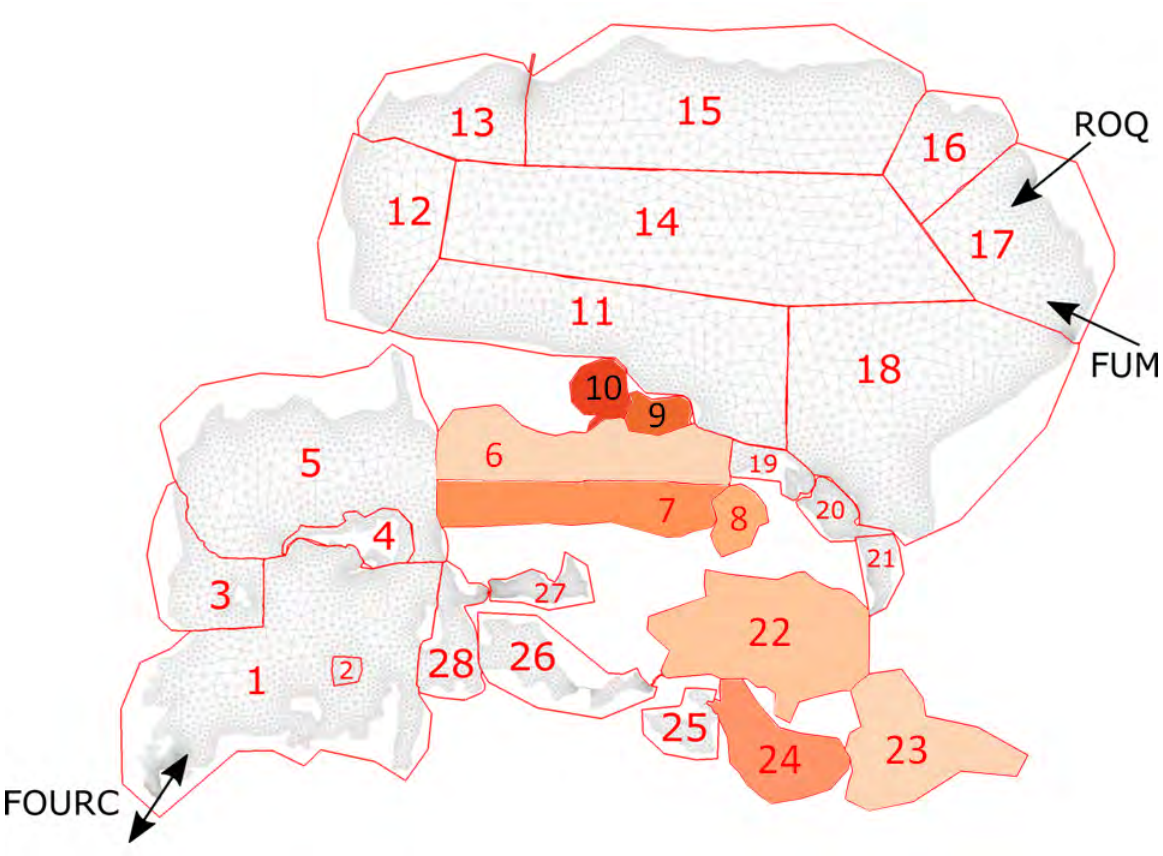


FIGURE 11 – Répartition des canards et densité au temps initial de l'étude ; bleu : zones dont la profondeur est supérieure à 45cm ; dégradé de orange foncé à beige : densité de canards élevée à très faible, sur les zones dont la profondeur est inférieure à 45cm

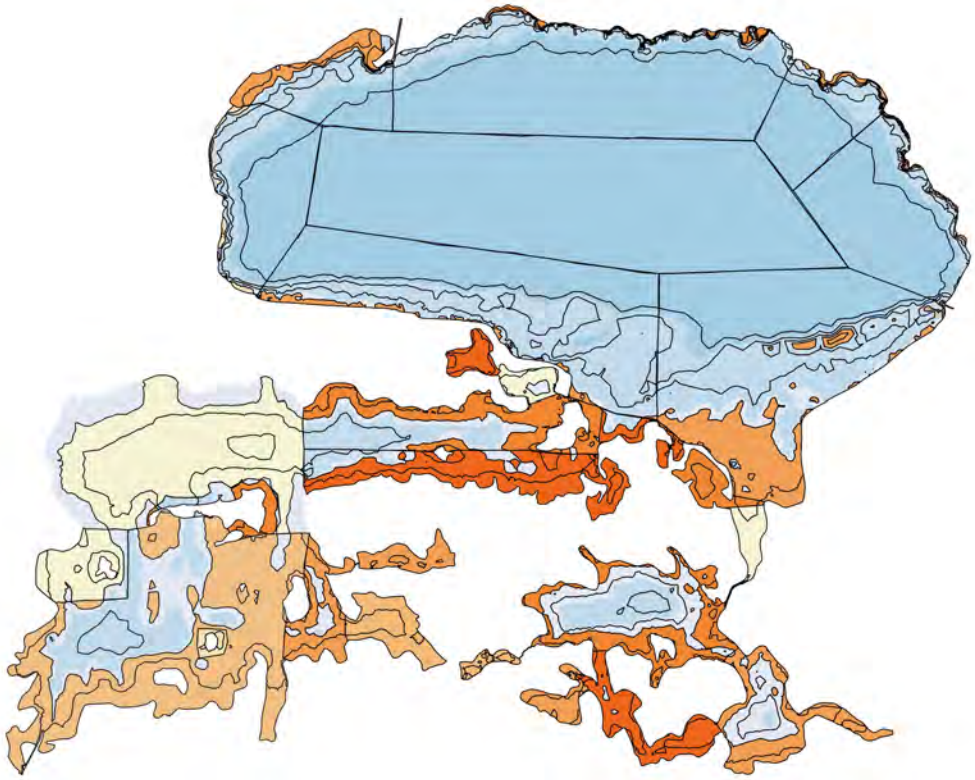
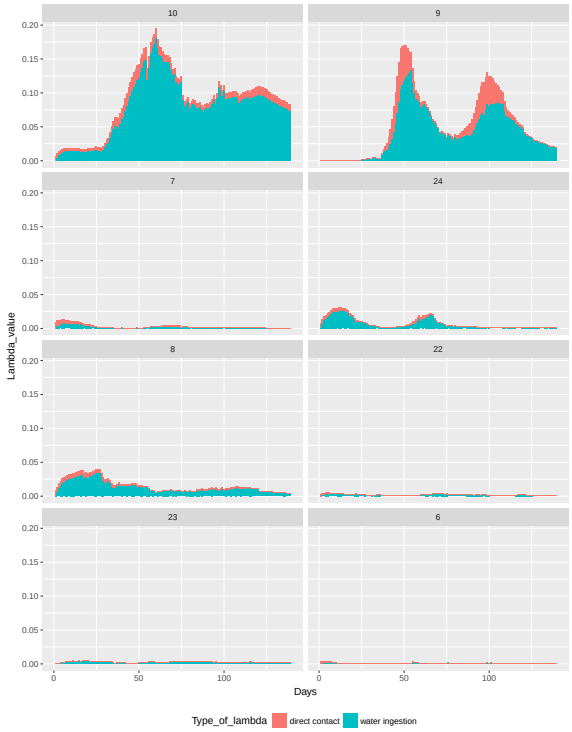
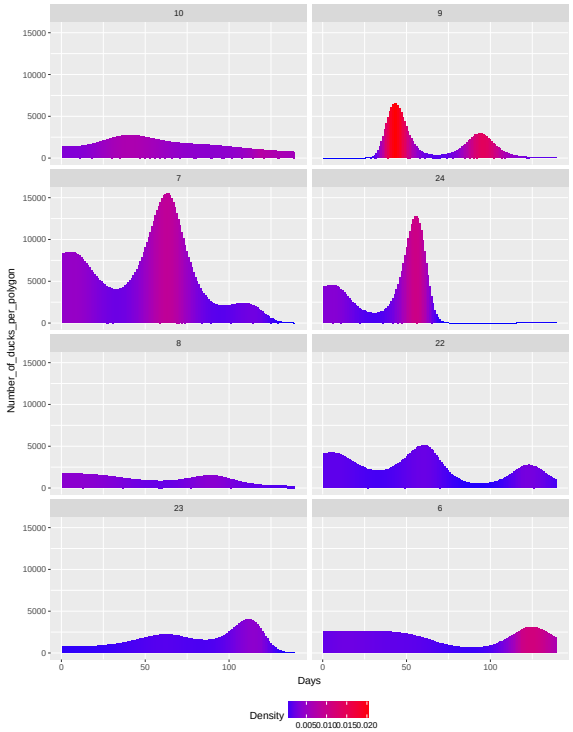


FIGURE 12 – Caractéristiques de chacun des polygones ayant un impact important sur le nombre d'individus infectés (classés par ordre d'importance de gauche à droite, de haut en bas)



(a) Lambda par polgygone

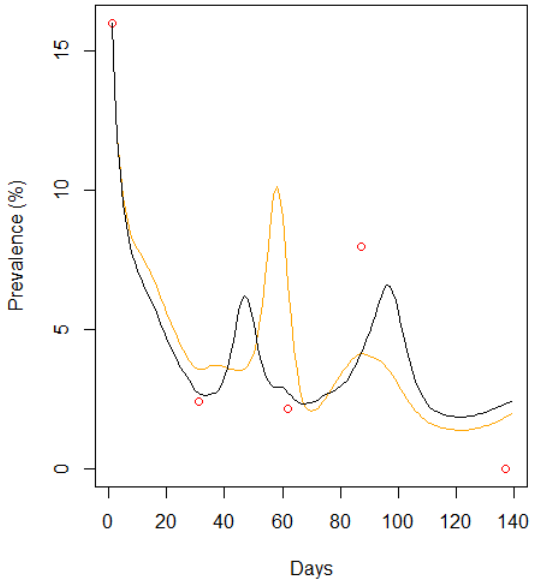


(b) Effectif de canards par polygone

6.2 Effet de la prise en considération des échanges d'eau entre polygones

Les flux d'eau dans l'hydrosystème ont un fort impact sur la dynamique de prévalence observée. En effet, lorsqu'on annule les échanges d'eau entre polygones, la prévalence simulée par le modèle diffère beaucoup de celle simulée en tenant compte de ces derniers (Figure 13), et la prévalence simulée n'est alors plus en accord avec les données de prévalence expérimentales.

FIGURE 13 – Prévalence d'infection des canards au cours du temps ($\omega = 15000$ et $\beta = 13$ (courbe) et prévalence expérimentale (points rouges) ; orange : pas d'échanges d'eau entre polygones ; noir : prise en compte des échanges d'eau



Lorsque l'on coupe les flux d'eau entre un polygone et les polygones environnants, la prévalence simulée par le modèle est différente. Pour certains polygones, cela entraîne une augmentation de la prévalence simulée par diminution de l'effet dilution via l'échange d'eau avec des polygones avec une moindre concentration de virus (Figure 14). Au contraire, lorsque l'on interrompt les échanges d'eau des polygones 9 et 10, la prévalence s'effondre. Ceci s'explique par le fait qu'en l'absence de flux d'eau à travers le polygone 9 (depuis le polygone 10 principalement, Figure 15), ce-dernier est exclu de la dynamique de transmission, les canards qu'il contient étant considérés comme ne pouvant pas contracter l'infection. En effet, au temps initial de notre étude, aucun canard n'est présent sur le polygone 9, les nombreux canards qui y immigrent par la suite sont considérés indemnes d'infection. En l'absence d'échanges d'eau avec des polygones présentant une prévalence d'infection, la concentration en virus de l'eau du polygone 9 est alors considérée comme nulle tout au long de l'étude (Figure 15). Or, l'effectif de canards du polygone 9 étant considérable (Figure 12), en cas de prise en compte des flux d'eau, ils deviennent sujet à infection et expliquent une part majeure de la prévalence à l'échelle de l'hydrosystème.

FIGURE 14 – Prévalence d'infection des canards au cours du temps ($\omega = 15000$ $\beta = 13$), chaque courbe correspondant à la prévalence simulée lorsque l'un des polygones est isolé en termes de flux d'eau. violet et bleu foncé : respectivement flux des polygones 9 et 10 coupés. Autre couleurs : autres polygones ayant un impact sur le nombre d'infectés total : 7,24,23,22,8,6

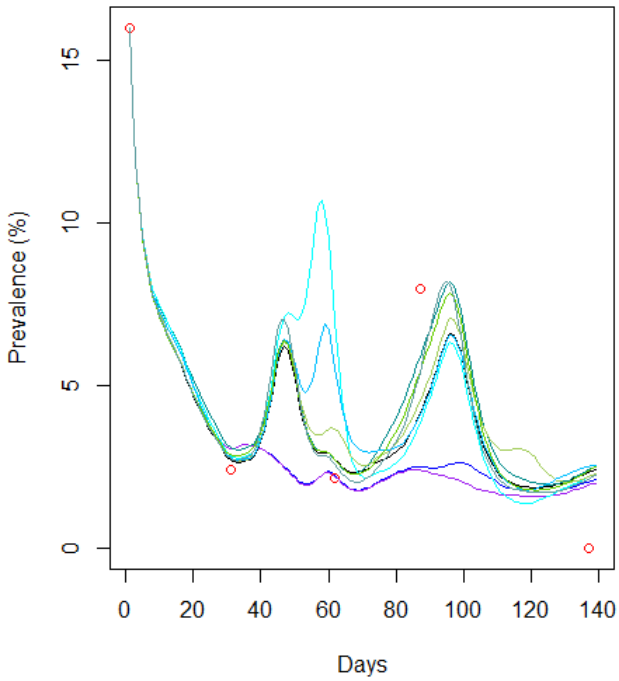
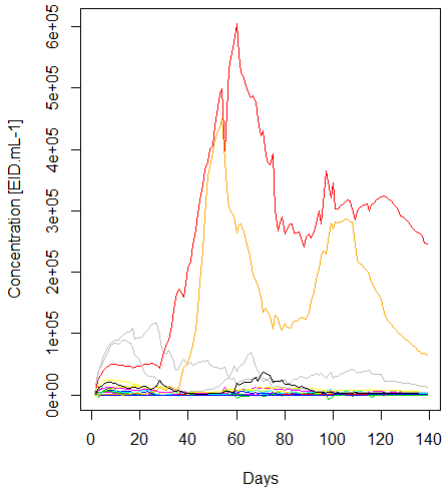
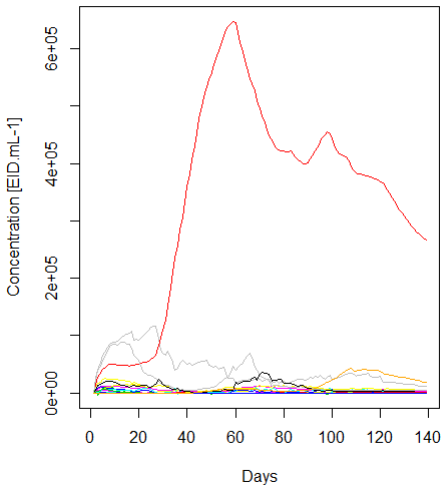


FIGURE 15 – Concentration en virus de l'eau des polygones ; orange : concentration P9 ; rouge : concentration P10 ; autre courbes : autres polygones



(a) Avec flux entre les polygones 10 et 9



(b) Sans flux entre les polygones 10 et 9

6.3 Effet de la prise en compte des variations de salinité

Notre étude intègre à un modèle épidémiologique à compartiments des données décrivant le compartiment aquatique avec une précision journalière, grâce à un modèle hydrodynamique. Peu de milieux sont décrits avec autant de précision, il est ainsi intéressant d'essayer d'évaluer l'impact que des variations de conditions du milieu aquatique pourraient avoir sur la dynamique de transmission et de persistance des AIV.

Les caractéristiques de l'hydrosystème Vaccarès, composé d'étangs communiquant entre eux, et présentant un lien avec la mer, varient significativement suivant les saisons. C'est notamment le cas de la salinité (Figure 16), qui varie largement suivant la période de l'année en fonction de l'évaporation, des pluies, des entrées d'eau douce issues des canaux agricoles, et des échanges d'eau avec la mer Méditerranée. On observe sur la figure 16 que le temps de dégradation de 90% de la quantité initiale de virus (Rt), qui dépend notamment de la salinité et de la température de l'eau, varie très largement (de 0 à plus de 100 jours) entre la fin de l'été et la période hivernale.

Lorsque la dégradation du virus est considérée constante et égale à 28 jours (valeur retrouvée dans la littérature pour décrire les étangs salés [7]), sans tenir compte des variations des conditions de l'hydrosystème en termes de salinité et de température de l'eau, la prévalence simulée est plus élevée pour le premier pic de prévalence, et plus faible pour le deuxième (Figure 17). Pour la période où le premier pic survient, le temps de dégradation du virus est inférieur à 28 jours (Figure 16), ainsi le pic est moins grand. Durant la période où le deuxième pic de prévalence survient, au contraire, le temps de dégradation du virus dans les conditions expérimentales est plus grand, ce qui explique une prévalence plus élevée. Ainsi l'évolution de la salinité au cours du temps a un impact important sur la dynamique de transmission du virus.

De plus, la salinité élevée de certains polygones (Figure 18) qui présentent des effectifs élevés de canards (Figure 12), en désactivant plus rapidement le virus dans l'eau, amoindrie la part que ces derniers jouent dans la prévalence globale.

FIGURE 16 – Temps de dégradation de 90% de la quantité initiale de virus dans l'eau (Rt) en fonction de la période d'étude. Ligne rouge : Rt=28 jours. A gauche, Rt des polygones ayant les salinités les plus élevées (high) ; à droite, Rt des polygones ayant les salinités les plus faibles (low)



FIGURE 17 – Prévalence d'infection des canards au cours du temps ($\rho = 15000$ $\beta = 13$). En bleu : Rt (temps nécessaire à la dégradation du virus) constant et égal à 28 jours. En noir : variations journalières de Rt prises en compte

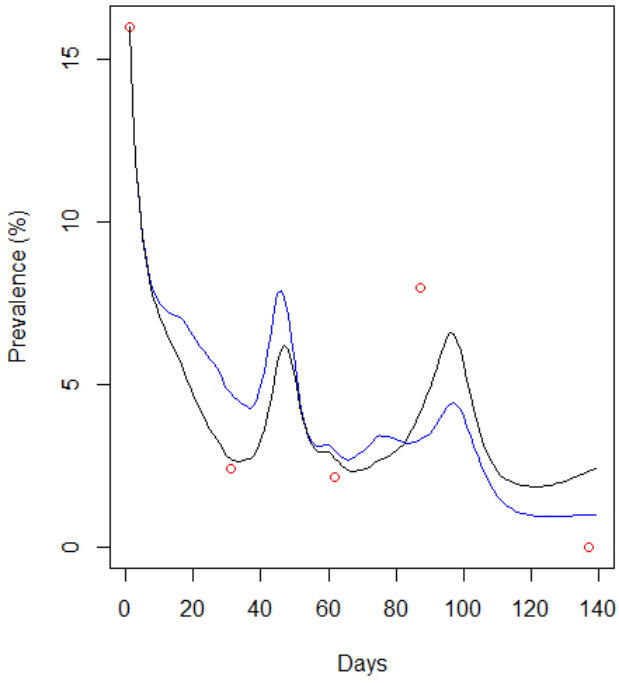


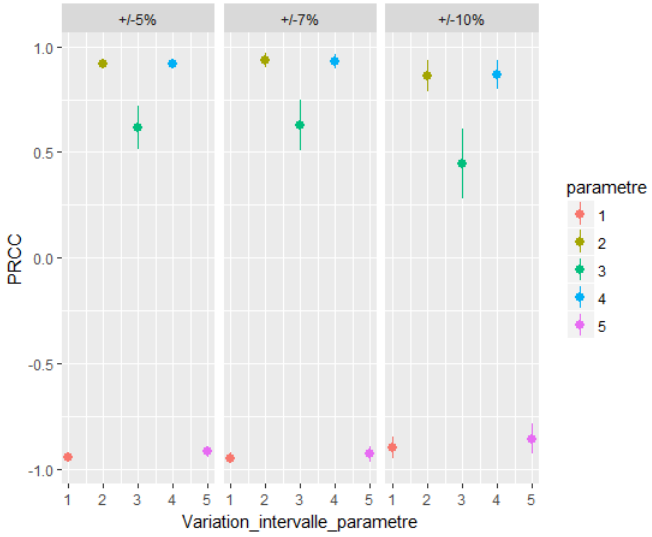
FIGURE 18 – Carte de l'hydrosystème Vaccarès. En bleu, les zones ayant la salinité la plus élevée en moyenne pendant la période étudiée



6.4 Résultats de l'analyse de sensibilité

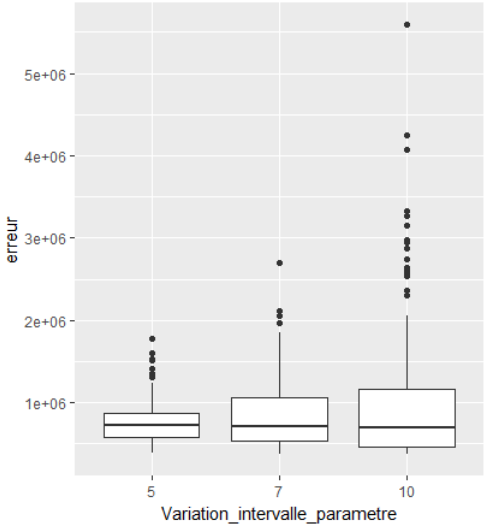
Les paramètres ρ, γ, σ, et θ présentent des valeurs de coefficients de corrélation élevées, de l'ordre de 0.95 en valeur absolue, quel que soit l'intervalle de valeurs considéré (entre 5 et 15%) 19, il y a donc une corrélation monotone non paramétrique forte entre chacun de ces paramètres et la qualité du modèle. Au contraire, β présente un coefficient de l'ordre de 0.6, ce qui traduit le peu d'influence de la valeur du coefficient de transmission directe sur la qualité du modèle.

FIGURE 19 – Coefficients de corrélation de rang partiel obtenus pour les différents intervalles de valeurs de paramètres



Plus l'intervalle de valeurs possibles des paramètres est large, et plus l'écart entre valeurs de prévalence simulées par le modèle et valeurs observées devient important 20.

FIGURE 20 – Boxplot des valeurs des erreurs du modèle obtenues pour les différents intervalles de valeurs de paramètres



7 Discussion

La transmission via l'ingestion d'eau contaminée par des fèces d'oiseaux infectés apparaît être la principale voie de transmission des AIV au sein de la population de colverts sur notre zone d'étude. Les données expérimentales dont nous disposons ne permettent cependant pas de déterminer si la transmission directe intervient conjointement de façon minime ou si elle est inexistante. Cependant, d'après les travaux de [7] le scénario le plus probable est une combinaison de transmission directe et via l'environnement.

La modélisation précise à la fois des effectifs de canards et de la persistance du virus dans l'hydrosystème étudié a permis de mettre en évidence les zones à risque jouant le plus grand rôle dans la circulation des virus influenza aviaire. Ces zones contribuent majoritairement à l'effectif total de canards infectés en combinant deux caractéristiques : des effectifs de canards importants et des eaux concentrées en virus. Les polygones centraux ont été identifiés comme ayant le plus d'impact sur la transmission du virus influenza au sein de l'hydrosystème Vaccarès.

Notre étude révèle également l'influence notable des conditions hydro-thermo-salines de l'hydrosystème sur la dynamique de la transmission du virus. Tout d'abord via les flux d'eau, qui permettent soit de diluer des eaux très concentrées en virus, soit au contraire de diffuser l'eau très concentrée à des zones voisines qui n'étaient jusqu'alors pas contaminées par l'afflux initial de canards infectés. D'autre part, la vitesse de dégradation du virus impacte également la dynamique de transmission. Dans notre étude nous avons tenu compte de deux paramètres influant sur cette vitesse : la salinité et la température de l'eau. Ces deux paramètres ont des plages de variation de grande amplitude dans le cas particulier de l'hydrosystème Vaccarès, ainsi leur connaissance précise est essentielle afin de modéliser la dynamique de transmission du virus.

Autre résultat notable, les conditions spécifiques de cette région (durée de persistance maximale du virus dans l'eau et départ annuel des colverts) rendraient la persistance du virus d'une année sur l'autre très peu probable, bien qu'une étude sur une année entière au minimum soit nécessaire pour vérifier cette hypothèse.

D'autres paramètres sont suspectés avoir une influence sur le temps de dégradation du virus dans l'eau, tels que la quantité de rayonnement solaire reçu, la concentration en ammonium, le pH (ref). Il serait intéressant

d'intégrer ces autres paramètres dans de futures modélisations afin de gagner en précision.

Ce modèle pourrait également être complexifié afin d'explorer des scénarios possibles de circulation simultanée de plusieurs souches de AIV, impliquant des phénomènes d'immunité croisée.

De plus, afin d'explorer en profondeur les dynamiques possibles, l'hypothèse faite selon laquelle, au-delà du temps initial de l'étude, tous les canards qui immigrent sur le site sont susceptibles, devrait être diversifiée. Cette hypothèse implique notamment que les canards infectés ne se déplacent pas d'un polygone à l'autre, ou encore que les régions proches dont ils proviennent ont une prévalence nulle, ce qui est biologiquement discutable.

Bien que cette étude mette en évidence sans équivoque le rôle prépondérant de la transmission via le contact avec l'eau contaminée, la dynamique précise de la transmission ne peut être déterminée. En effet, la dynamique réelle de la transmission n'est pas connue avec précision, seuls 4 points de prévalence en décrivant la dynamique. Des données de prévalence davantage continues sur la période d'étude permettraient une évaluation plus fine des valeurs de chacun des paramètres.

D'autre part, les gammes de valeurs possibles des paramètres pris en compte dans notre modèle sont relativement larges, de par la variabilité inter-individuelle / inter-espèce d'une part, ainsi que du fait du manque d'études expérimentales. Ainsi, les algorithmes d'optimisation rencontrent leurs limites en termes de temps de calcul nécessaire.

Au vu de la prépondérance de la transmission via l'environnement dans notre système d'étude, il ne nous est pas possible de discriminer entre une transmission directe densité ou fréquence-dépendante. Cette distinction serait à investiguer dans des systèmes où la transmission directe est majoritaire.

Les dynamiques d'AIV présentent des cycles annuels marqués [34], également détectés en Camargue [35] [14]. L'hypothèse que de tels cycles annuels se retrouvent dans notre site d'étude semble donc raisonnable. D'autant que l'abondance de colverts sur le site d'étude présente une saisonnalité, avec un pic à la fin de l'automne, qui décroît progressivement jusqu'à la fin de l'hiver, décrite par [15]. Ainsi, les résultats de cette année d'étude peuvent servir à cibler les mesures de surveillance pour les années à venir. Ces zones d'eau peu profondes qui concentrent des densités élevées de canards sont des hotspots de transmission, qui seraient clés lors de la surveillance de la circulation des AIV dans la population d'oiseaux sauvages, ou lors d'épidémies. Cela permettrait par exemple de déterminer les sites où des prélèvements d'eau ou encore des canards sentinelles seraient le plus susceptible de détecter une épidémie. Nos résultats suggèrent que ces zones seraient situées dans la partie Nord des étangs inférieurs, classifiés comme les polygones 10, 9, et 7.

Sous réserve de la disponibilité des données, ce modèle serait applicable à d'autres écosystèmes. D'autant que nombre de systèmes présentent des caractéristiques plus stables, et par conséquent plus faciles à modéliser.

8 Conclusion

L'ingestion d'eau contaminée par les feces de colverts infectés est la principale source d'infection des canards, largement avant la transmission directe, dans la région de Camargue. L'association des compartiments environnemental et épidémiologique permet de préciser spatialement et temporellement le risque, permettant de mettre en place des mesures de surveillance plus efficaces. Nous illustrons ainsi comment une bonne connaissance des dynamiques d'un agent pathogène, de ses hôtes et de leur environnement peut permettre de développer des outils facilitant la surveillance et contribuant à l'optimisation des mesures de contrôle.

Références

[1] B. A. Jones, D. Grace, R. Kock, S. Alonso, J. Rushton, M. Y. Said, D. McKeever, F. Mutua, J. Young, J. McDermott, D. U. Pfeiffer, Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change, Proceedings of the National Academy of Sciences 110 (21) (2013) 8399–8404. arXiv:http://www.pnas.org/content/110/21/8399.full.pdf, doi:10.1073/pnas.1208059110.
URL http://www.pnas.org/content/110/21/8399

[2] K. E. Jones, N. G. Patel, M. A. Levy, A. Storeygard, D. Balk, J. L. Gittleman, P. Daszak, Global trends in emerging infectious diseases, Nature 451. doi:10.1038/nature06536.
URL http://dx.doi.org/10.1038/nature06536

[3] B. Olsen, V. J. Munster, A. Wallensten, J. Waldenström, A. D. M. E. Osterhaus, R. A. M. Fouchier, Global patterns of influenza a virus in wild birds, Science 312 (5772) (2006) 384–388. arXiv:http://science.sciencemag.org/content/312/5772/384.full.pdf, doi:10.1126/science.1122438.
URL http://science.sciencemag.org/content/312/5772/384

[4] K. R. Short, M. Richard, J. H. Verhagen, D. van Riel, E. J. Schrauwen, J. M. van den Brand, B. Mänz, R. Bodewes, S. Herfst, One health, multiple challenges: The inter-species transmission of influenza a virus, One Health 1 (2015) 1 – 13. doi:https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.03.001.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352771415000026

[5] A. Arnal, M. Vittecoq, J. Pearce-Duvet, M. Gauthier-Clerc, T. Boulinier, E. Jourdain, Laridae: A neglected reservoir that could play a major role in avian influenza virus epidemiological dynamics, Critical Reviews in Microbiology 41 (4) (2015) 508–519, pMID : 24450609. arXiv:https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.870967, doi:10.3109/1040841X.2013.870967.
URL https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.870967

[6] R. Webster, W. Bean, O. Gorman, T. Chambers, Y. Kawaoka, Evolution and ecology of influenza a viruses, Microbiological Reviews 1 (56) (1992) 152–179.

[7] B. Roche, C. Lebarbenchon, M. Gauthier-Clerc, C.-M. Chang, F. Thomas, F. Renaud, S. van der Werf, J.-F. Guégan, Water-borne transmission drives avian influenza dynamics in wild birds: The case of the 2005–2006 epidemics in the camargue area, Infection, Genetics and Evolution 9 (5) (2009) 800 – 805. doi:https://doi.org/10.1016/j.meegid.2009.04.009.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156713480900077X

[8] Oie : Portail sur l'influenza aviaire, http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/portail-web-sur-linfluenza-aviaire/communications/information-sur-la-maladie/.

[9] E. Jourdain, M. Gauthier-Clerc, D. Bicout, P. Sabatier, Bird migration routes and risk for pathogen dispersion into western mediterranean wetlands, Emerging Infectious Diseases 3 (13) (2007) 365–372.
URL http://doi.org/10.3201/eid1303.060301

[10] M. Vittecoq, F. Thomas, E. Jourdain, F. Moutou, F. Renaud, M. Gauthier-Clerc, Risks of emerging infectious diseases: Evolving threats in a changing area, the mediterranean basin, Transboundary and Emerging Diseases 61 (1) (2014) 17–27. doi:10.1111/tbed.12012.
URL http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12012

[11] C. Lebarbenchon, C. J. Feare, F. Renaud, F. Thomas, M. Gauthier-Clerc, Persistence of highly pathogenic avian influenza viruses in natural ecosystems, Emerging Infectious Diseases 16 (7) (2010) 1057—1062. doi:10.3201/eid1607.090389.
URL http://europepmc.org/articles/PMC3321889

[12] O. Boutron, O. Bertrand, A. Fiandrino, P. Höhener, A. Sandoz, Y. Cherain, E. Coulet, P. Chauvelon, An Unstructured Numerical Model to Study Wind-Driven Circulation Patterns in a Managed Coastal Mediterranean Wetland: The Vaccares Lagoon System, Water 7 (11) (2015) 5986–6016. doi:10.3390/w7115986.
URL https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01436877

[13] M. Vittecoq, H. Gauduin, T. Oudart, O. Bertrand, B. Roche, M. Guillemain, O. Boutron, Modeling the spread of avian influenza viruses in aquatic reservoirs: A novel hydrodynamic approach applied to the rhône delta (southern france), Science of The Total Environment 595 (2017) 787 – 800. doi:https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.165.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969717306848

[14] M. Vittecoq, V. Grandhomme, J. Champagnon, M. Guillemain, B. Crescenzo-Chaigne, F. Renaud, F. Thomas, M. Gauthier-Clerc, S. van der Werf, High influenza a virus infection rates in mallards bred for hunting in the camargue, south of france, PLOS ONE 7 (8) (2012) 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0043974.
URL https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043974

[15] A. Tamisier, O. Dehorter, Camargue, canards et foulques : fonctionnement et devenir d'un prestigieux quartier d'hiver, Centre Ornithologique du Gard, Nîmes.

[16] C. T. Codeço, Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir, BMC Infectious Diseases 1 (1) (2001) 1. doi:10.1186/1471-2334-1-1.
URL https://doi.org/10.1186/1471-2334-1-1

[17] Guillaume Constantin de Magny, Paroissin, Christian, Cazelles, Bernard, de Lara, Michel, Delmas, Jean-François, Guégan, Jean-François, Modeling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera population dynamics, ESAIM : Proc. 14 (2005) 156–173. doi:10.1051/proc:2005013.
URL https://doi.org/10.1051/proc:2005013

[18] R. G. Webster, M. Yakhno, V. S. Hinshaw, W. J. Bean, K. C. Murti, Intestinal influenza: Replication and characterization of influenza viruses in ducks, Virology 84 (2) (1978) 268 – 278. doi:https://doi.org/10.1016/0042-6822(78)90247-7.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0042682278902477

[19] H. Lu, A. E Castro, Evaluation of the Infectivity, Length of Infection, and Immune Response of a Low-Pathogenicity H7N2 Avian Influenza Virus in Specific-Pathogen-Free Chickens, Vol. 48, 2004.

[20] D. E. Swayne, R. D. Slemons, Using mean infectious dose of high- or low-pathogenicity avian influenza viruses originating from wild duck and poultry as one measure of infectivity and adaptation to poultry, Avian Diseases Digest 3 (3) (2008) e15–e15. arXiv:http://www.aaapjournals.info/doi/pdf/10.1637/8433.1, doi:10.1637/8433.1.
URL http://www.aaapjournals.info/doi/abs/10.1637/8433.1

[21] M. Guillemain, O. Devineau, A.-L. Brochet, J. Fuster, H. Fritz, A. Green, M. Gauthier-Clerc, What is the spatial unit for a wintering teal anas crecca ? weekly day roost fidelity inferred from nasal saddles in the camargue, southern france, Wildlife Biology 16 (2010) 215–220.

[22] M. Begon, M. Bennett, R. G Bowers, N. French, S. M Hazel, J. Turner, A clarification of transmission terms in host-microparasite models : numbers, densities and areas, Vol. 129, 2002.

[23] P. Rohani, R. Breban, D. E. Stallknecht, J. M. Drake, Environmental transmission of low pathogenicity avian influenza viruses and its implications for pathogen invasion, Proceedings of the National Academy of Sciences 106 (25) (2009) 10365–10369. arXiv:http://www.pnas.org/content/106/25/10365.full.pdf, doi:10.1073/pnas.0809026106.
URL http://www.pnas.org/content/106/25/10365

[24] J. M. Osborn, H. M. Hagy, M. D. Mcclanahan, J. B. Davis, M. J. Gray, Habitat selection and activities of dabbling ducks during non-breeding periods, The Journal of Wildlife Management 81 (8) (2014) 1482–1493. arXiv:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jwmg.21324, doi:10.1002/jwmg.21324.
URL https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jwmg.21324

[25] J. J. Root, S. A. Shriner, J. W. Ellis, K. K. VanDalen, A. B. Franklin, Transmission of h6n2 wild bird-origin influenza a virus among multiple bird species in a stacked-cage setting, Archives of Virology 162 (9) (2017) 2617–2624. doi:10.1007/s00705-017-3397-y.
URL https://doi.org/10.1007/s00705-017-3397-y

[26] J. D. Brown, G. Goekjian, R. Poulson, S. Valeika, D. E. Stallknecht, Avian influenza virus in water: Infectivity is dependent on ph, salinity and temperature, Veterinary Microbiology 136 (1) (2009) 20 – 26. doi:https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.10.027.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113508004884

[27] M. Guillemain, H. Fritz, P. Duncan, The importance of protected areas as nocturnal feeding grounds for dabbling ducks wintering in western france, Biological Conservation 103 (2002) 183–198.
URL https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00427277

[28] K. et al, Solving Differential Equations in R, 2012.

[29] Y. Xiang, S. Gubian, B. Suomela, J. Hoeng, Generalized simulated annealing for global optimization : The gensa package, The R Journal 5 (1).

[30] K. Mullen, Continuous global optimization in r, Journal of Statistical Software, Articles 60 (6) (2014) 1–45. doi:10.18637/jss.v060.i06.
URL https://www.jstatsoft.org/v060/i06

[31] J. Wu, R. Dhingra, M. Gambhir, J. V. Remais, Sensitivity analysis of infectious disease models: methods, advances and their application, Journal of The Royal Society Interface 10 (86). arXiv:http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/10/86/20121018.full.pdf, doi:10.1098/rsif.2012.1018.
URL http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/10/86/20121018

[32] M. D. McKay, R. J. Beckman, W. J. Conover, A comparison of three methods for selecting values of input variables in the analysis of output from a computer code, Technometrics 21 (2) (1979) 239–245.
URL http://www.jstor.org/stable/1268522

[33] S. Marino, I. B. Hogue, C. J. Ray, D. E. Kirschner, A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology, Journal of Theoretical Biology 254 (1) (2008) 178 – 196. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.04.011.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519308001896

[34] V. J. Munster, C. Baas, P. Lexmond, J. Waldenström, A. Wallensten, T. Fransson, G. F. Rimmelzwaan, W. E. P. Beyer, M. Schutten, B. Olsen, A. D. M. E. Osterhaus, R. A. M. Fouchier, Spatial, temporal, and species variation in prevalence of influenza a viruses in wild migratory birds, PLOS Pathogens 3 (5) (2007) 1–9. doi:10.1371/journal.ppat.0030061.
URL https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030061

[35] C. Lebarbenchon, S. van der Werf, F. Thomas, J.-T. Aubin, S. Azebi, F. Cuvelier, P. Jeannin, V. Roca, C.-M. Chang, Y. Kayser, B. Roche, J.-F. Guégan, F. Renaud, M. Gauthier-Clerc, Absence of detection of highly pathogenic h5n1 in migratory waterfowl in southern france in 2005–2006, Infection, Genetics and Evolution 7 (5) (2007) 604 – 608. doi:https://doi.org/10.1016/j.meegid.2007.05.009.
URL http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134807000731