

VERS UNE CARTOGRAPHIE DES SITES POTENTIELS POUR LA CIRCULATION DES VIRUS DE L'INFLUENZA AVIAIRE*

Alina Macacu¹ et Dominique J. Bicout¹

RÉSUMÉ

Mondialement répandue, l'influenza aviaire est une maladie infectieuse, affectant principalement les oiseaux et pouvant causer d'importants dégâts pour le marché des volailles. Nous construisons un modèle d'estimation de la persistance des virus de l'influenza aviaire dans l'environnement, en fonction de facteurs environnementaux. Ce modèle sera ensuite utilisé pour la réalisation de cartes de risque des sites potentiels pour la circulation des virus de l'influenza aviaire dans l'écosystème des étangs de la Dombes.

Mots-clés : influenza aviaire, persistance des virus, cartes de risque.

SUMMARY

Avian influenza is a world-wide spread infectious disease that primarily affects birds and can cause extensive damage to the poultry market. In this paper, we construct a model to estimate the persistence of avian influenza viruses in the environment, as a function of environmental factors. This model is then used to produce risk maps of potential sites for the circulation of avian influenza viruses in the ecosystem of ponds in the Dombes region, in France.

Keywords: Avian influenza, Viral persistence, Risk maps.



I - INTRODUCTION

L'influenza aviaire est une maladie contagieuse qui affecte les oiseaux, mais peut également se transmettre occasionnellement à d'autres espèces, dont l'homme. Elle est provoquée par les virus de l'influenza de type A, qui se divisent en plusieurs sous-types, en fonction de deux antigènes surfaciques (H5N1, H7N3 ...). Les souches virales peuvent être distinguées aussi par leur pouvoir pathogène chez le poulet, en souches faiblement

pathogènes (FP), qui ne provoquent pas la mort de l'hôte et qui produisent une infection généralement asymptomatique, et en souches hautement pathogènes (HP), qui sont beaucoup plus virulentes et mortelles. Les oiseaux d'eau sauvages, des ordres des Anseriformes et des Charadriiformes [Webster *et al.*, 1992 ; Olsen *et al.*, 2006], sont considérés comme des réservoirs des virus de l'influenza aviaire.

* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 1^{er} juin 2012

¹ Unité Biomathématiques et épidémiologie, Laboratoire EPSP –TIMC, VetAgro Sup Lyon, 1 avenue Bourgelat, 69280, Marcy l'Etoile, France ; alina.macacu@vetagro-sup.fr ; dominique.bicout@vetagro-sup.fr

En 2003, le virus hautement pathogène (HP) H5N1 s'avère pathogène pour les oiseaux aquatiques, considérés comme des porteurs sains jusqu'alors, causant une forte mortalité dans la population d'oiseaux sauvages de deux parcs de Hong-Kong [Sturm-Ramirez *et al.*, 2004].

Ce virus réapparaît de façon récurrente depuis, avec une épizootie qui touche la France en 2006, dans la zone humide de la Dombes, affectant principalement la faune sauvage, avec un seul élevage de la région atteint [Hars *et al.*, 2008]. L'influenza aviaire provoquée par une souche hautement pathogène engendre des pertes économiques importantes pour les élevages touchés et pour l'industrie des volailles, et constitue également un risque pour l'homme. La souche virale HP H5N1 qui a ravagé la Chine en 2003 est considérée comme un bon candidat pour une pandémie d'influenza, avec la possibilité de mutations, qui la rendraient transmissible entre les hommes [Horimoto et Kawaoka, 2001 ; Conly *et al.*, 2004]. Les transmissions à l'homme à partir de contacts avec des oiseaux ou des surfaces contaminées restent rares, avec, à ce jour (de 2003 à 2012), 605 cas d'infection de l'homme par H5N1 HP confirmés par l'OMS, dont 357 décès.

Plusieurs études ont été menées à la suite de l'épizootie de 2006 dans la Dombes, en France. Des analyses spatiales et temporelles de la dynamique de l'infection ont été réalisées, pour avoir une meilleure compréhension et estimation des risques d'infection encourus par la faune sauvage, les étangs et les élevages [Le Gall-Reculé *et al.*, 2006 ; Le Gall-Reculé *et al.*, 2007 ; Ciric et Bicout, 2008 ; Hars *et al.*, 2008 ; Doctrinal *et al.*, 2009]. Dans cette étude nous nous plaçons dans le même cadre, ayant comme objectif la création de cartes de risque de circulation de virus de l'influenza aviaire (IA) entre les étangs de la Dombes. Une carte de risque attribuera à chaque étang une valeur pour l'indicateur de risque défini, qui prendra en compte les aspects physiques liés à l'étang, le virus IA auquel on s'intéresse et les modalités de circulation des virus entre les étangs.

La transmission des virus de l'influenza aviaire entre les individus se fait par contamination directe (contact d'un individu sain avec les excréments respiratoires ou fécaux d'un individu infecté) et par contamination indirecte

(exposition dans un environnement contaminé : eau, nourriture, surface, matériel). La transmission par voie directe va dépendre de la probabilité de contact entre les oiseaux, de la capacité de l'individu infecté à excréter du virus et de la susceptibilité de l'individu sain à être infecté. La transmission indirecte va dépendre de la concentration de virus dans l'eau (due aux excréments de virus par les individus infectés), du temps de persistance de ce virus dans l'eau et de la susceptibilité de l'individu sain. Les virus faiblement pathogènes se transmettent principalement par voie oro-fécale, l'eau des étangs jouant un rôle clé. Pour les virus HP, en plus de la voie oro-fécale, la transmission entre les oiseaux sauvages peut se faire également par contact direct ou par aérosol, à cause des titres viraux présents dans les sécrétions nasales et trachéales des oiseaux infectés, qui peuvent être même supérieurs à ceux présents dans les fientes [Sturm-Ramirez *et al.*, 2004 ; Hulse-Post *et al.*, 2005 ; Sturm-Ramirez *et al.*, 2005].

Pour la réalisation des cartes de risque de circulation des virus IA entre les étangs de la Dombes, les deux modes de transmission seront pris en compte. La transmission des virus entre les oiseaux joue un rôle important dans la circulation des virus entre les étangs de la Dombes, car ce sont les oiseaux qui alimentent la concentration virale dans l'eau par leurs excréments, et qui font circuler les virus entre les étangs par leurs mouvements. Un étang sera considéré comme infecté s'il y a des virus dans l'eau de l'étang et/ou s'il y a une population d'oiseaux infectée sur cet étang. La transmission d'un étang à un autre se fera par des mouvements d'oiseaux infectés entre les étangs ou bien par des échanges d'eau entre les étangs à travers des connexions physiques entre eux. Deux parties essentielles pour la réalisation des cartes de risque de la circulation des virus entre les étangs, la dynamique des populations d'oiseaux dans la Dombes [Latour et Bicout, 2010] et la dynamique de l'infection au sein d'une population multi hôtes [Macacu et Bicout, 2012], ont déjà été étudiées lors de deux études précédentes. Dans cette étude, nous allons étudier la persistance des virus dans l'eau des étangs en fonction de paramètres environnementaux, dans le but de l'intégrer dans la construction des cartes de risque.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

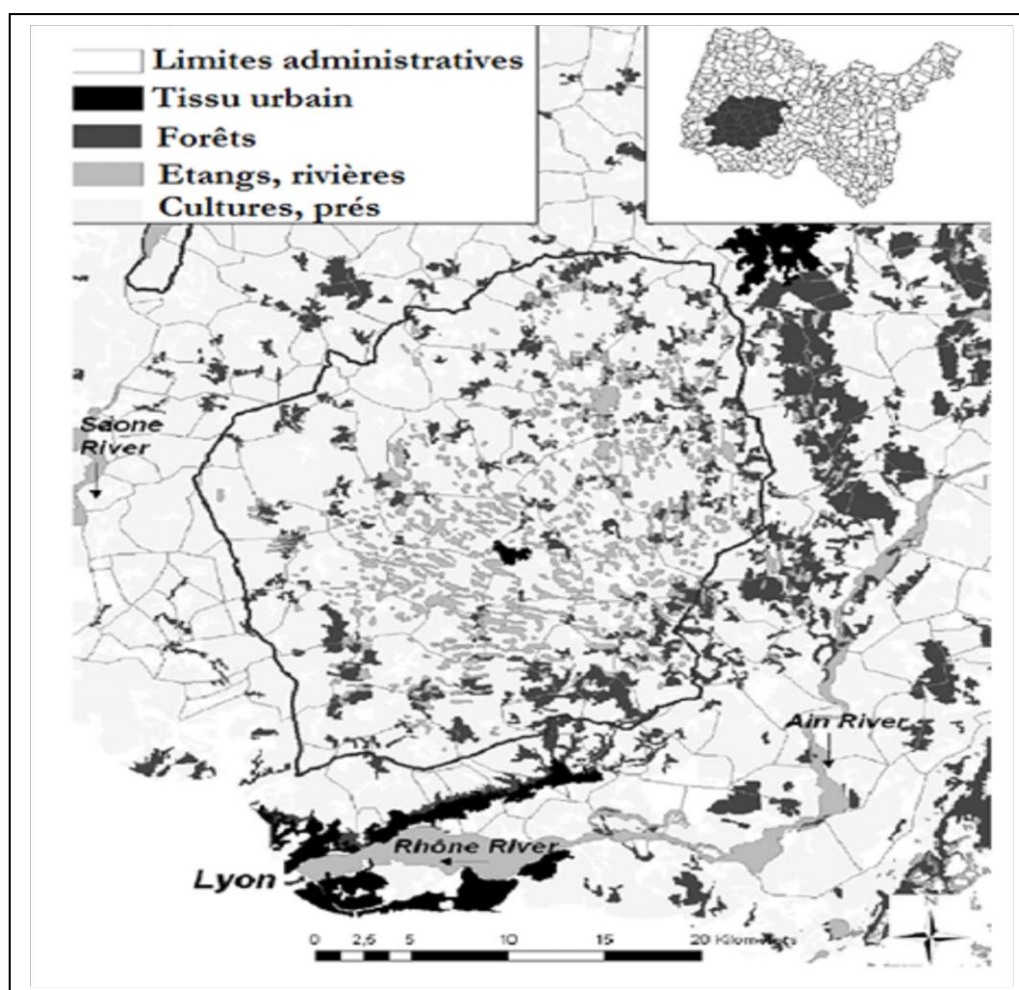
1. SITE D'ÉTUDE

La Dombes est une zone humide, dans le département de l'Ain, s'étalant sur environ 1 100 km² et comprenant plus de 1 000 étangs. Cette région est située sur une des deux routes migratoires aviaires majeures traversant la France et représente un habitat important pour les oiseaux d'eau sauvages qui y hivernent et se reproduisent. C'est une zone d'hivernage d'importance internationale, d'après les critères de la convention de Ramsar, avec « plus de 20 000 oiseaux d'eau présents » et « plus de 1% de la population biogéographique d'une espèce » [Fouque *et al.*, 2005 ; Bernard *et al.*, 2007]. Les étangs de la Dombes sont gérés par l'homme, dans des buts d'irrigation, de culture ou de pêche. Il

existe également de nombreux élevages de volailles avoisinant les étangs, qui risquent une contamination dans le cas d'une épizootie dans la faune sauvage. La taille des étangs varie de 0,5 ha à plus de 22 ha, et ils peuvent être dans plusieurs états d'utilisation : pêche, eau, assec ou culture. La région de la Dombes est représentée sur la figure 1, avec les différents éléments dont elle se compose. Elle est délimitée par le trait noir continu, avec les étangs représentés en gris, qui sont repartis sur toute la région. Dans cette étude, l'étang est considéré comme unité épidémiologique, et nous allons regarder à l'échelle de l'étang la persistance des virus de l'influenza aviaire dans l'eau, et à l'échelle de la population d'étangs, la circulation de ces virus entre les étangs.

Figure 1

Zone humide la Dombes, délimitée par le trait noir continu, avec les étangs représentés en gris
[Pradel, 2009]



2. DONNÉES DE PERSISTANCE DES VIRUS DE L'INFLUENZA AVIAIRE DANS L'EAU

Les virus de l'influenza aviaire circulent dans les populations d'oiseaux d'eau sauvages, qui pendant l'état infectieux excrètent les virus dans leurs matières fécales et sécrétions respiratoires. Ces excréments contaminent l'eau des étangs sur lesquels les oiseaux séjournent, peuvent y persister pendant plusieurs jours et causer l'infection d'oiseaux sains qui entrent en contact avec l'eau contaminée. Le temps de persistance des virus dans l'eau est très variable et dépend de plusieurs paramètres : la souche virale, la température de l'eau, la salinité de l'eau, le pH

de l'eau, la présence ou l'absence des bactéries dans l'eau. Plusieurs expériences de laboratoire ont été réalisées, où la persistance de souches virales données, dans l'eau, était calculée en milieu contrôlé et pour différentes valeurs des paramètres fixées. A la suite d'une étude bibliographique, cinq articles analysant la persistance des virus IA dans l'eau en fonction de la souche virale, la température, la salinité et le pH de l'eau, ont été choisis [Stallknecht *et al.*, 1990a ; Stallknecht *et al.*, 1990b ; Zarkov, 2006 ; Brown *et al.*, 2007 ; Domanska-Blicharz *et al.*, 2010]. Les résultats rapportés dans ces articles ont été sauvegardés dans une base de données, dont un extrait est présenté dans le tableau 1.

Tableau 1

Extrait de la base des données.
Au total 129 observations, pour 5 études, 18 souches virales, 14 sous-types, dont 15 FP et 3 HP

Etude	Souche Virale	Sous-type	Virulence	T(°C)	Salinité (ppt)	pH	Bactéries	Temps de demi-vie (j)
Domanska-Blicharz 2010	A/Mute Swan/PL/305/06	H5N1	HP	4	0,04	7,9	no	6,02
Brown 2007	A/Duck Meat/Anyang/01	H5N1	HP	17	0	7,4	no	4,71
Stallknecht 1990a	A/Gadwall/LA/17G/87	H3N8	FP	17	0	7,3	no	9,71
Stallknecht 1990b	A/Mottled Duck/LA/38M/87	H6N2	FP	28	20	6,2	no	1,31
Zarkov 2006	A/Duck/England/56	H11N6	FP	5.5	0	7,6	no	0,13

La base de données ainsi construite contient 143 entrées, une entrée correspondant à une combinaison donnée des variables : étude, souche virale, température, salinité, pH, bactéries. Des 143 entrées, 133 correspondent à une absence de bactéries et seulement 10 à une présence de bactéries. L'effet de la présence des bactéries a été pris en compte dans une seule des cinq études [Zarkov, 2006], dans laquelle l'auteur a montré une diminution du temps de persistance des virus dans l'eau en présence des bactéries. Cependant, du fait du faible nombre d'observations dans le cas de présence de bactéries, nous avons gardé seulement les données en absence de bactéries. Quatre autres observations ont été enlevées de la base de données : une donnée aberrante et trois pour lesquelles le temps de demi-vie avait

été construit à partir d'une régression sur seulement deux mesures. A la fin, la base de données contient 129 observations, pour cinq études, 18 souches virales, 14 sous-types, dont 15 faiblement pathogènes et trois hautement pathogènes. La température varie entre 4 et 28 °C, la salinité entre 0 (eau douce) et 30 ppt (eau salée), et le pH entre 6,2 et 8,2.

3. MODÈLE DE PERSISTANCE DES VIRUS DE L'INFLUENZA AVIAIRE DANS L'EAU

Sur cette base de données, un modèle statistique linéaire à effets mixtes à été appliqué, ayant comme variable à expliquer le logarithme népérien du temps de demi-vie, comme variables explicatives l'inverse de la température en Kelvin et l'inverse de la salinité en ppt (« parts per thousand » – parties par

mille), avec des groupes déterminés par la souche virale. La variable pH n'améliore pas significativement le modèle quand elle y est introduite, possiblement à cause de la faible plage des données (entre 6,2 et 8,2). Les calculs statistiques ont été faits avec R 2.14.

Le modèle linéaire à effets mixtes (LME) est une extension de la régression linéaire multiple, où les données sont structurées en groupes et les coefficients peuvent varier par groupe. Dans notre modèle, les coefficients de régression de la température, la salinité et l'intercept, sont différents pour chaque souche

virale (le groupe). La forme mathématique du modèle est donnée dans l'équation 1 [Fox, 2002 ; Boender *et al.*, 2007].

$$\ln(\tau) \sim N(XB_j, \sigma^2)$$

$$B_j \sim N(M_B, \Sigma_B), \text{ pour } j=1, \dots, J$$

(1)

La notation $N(a,b)$ signifie une distribution normale de moyenne a et d'écart-type b . Les paramètres de ce modèle sont détaillés dans le tableau 2, avec des explications sur leur définition et leur structure.

Tableau 2
Paramètres du modèle statistique LME utilisé

Nom	Définition	Structure
J	Nombre total de groupes	18 souches virales présentes dans les données
τ	Temps de demi-vie	
σ	Ecart-type	
X	Matrice des variables explicatives	taille 1x3 1^{ère} col : 1 (pour l'intercept) 2^{ème} col : 1/Température 3^{ème} col : 1/(Salinité + 0.001)
B_j	Matrice des coefficients de régression pour la souche j	taille 1x3 1^{ère} col : l'intercept 2^{ème} col : coefficient pour 1/ Température 3^{ème} col : coefficient pour 1/ (Salinité + 0.001)
M_B	Moyenne de la distribution des coefficients de régression	taille 1x3 1^{ère} col : moyenne des intercept 2^{ème} col : moyenne des coefficients pour 1/ Température 3^{ème} col : moyenne des coefficients pour 1/ (Salinité + 0.001)
Σ_B	Matrice des covariances des coefficients de régression	taille 3x3 variances de chaque effet aléatoire (intercept, 1/ Température, 1/ (Salinité + 0.001)) et covariances entre ces effets 2 à 2

4. MODÈLE DE CARTE DE RISQUE DE CIRCULATION DES VIRUS DE L'INFLUENZA AVIAIRE

La construction des cartes de risque se fonde sur un modèle défini au niveau de l'étang, c'est-à-dire, un étang représente une unité individuelle de modélisation. On considère alors une population d'étangs, dont chaque individu (i.e. étang) pourrait se retrouver dans les états suivants : susceptible, infectieux ou réfractaire. Au niveau de la population d'étangs, la transmission de l'infection d'un étang à un autre ne se fera pas par les voies directe et indirecte décrites ci-dessus, mais par des moyens de communication entre les étangs. La circulation des virus entre les étangs est rendue possible par les mouvements des oiseaux infectés entre les étangs et par des échanges d'eau entre les

étangs, grâce aux connections physiques qui existent entre les étangs. Il est important alors d'observer la dynamique d'infection au niveau des populations d'oiseaux, d'une part, parce qu'il y a un échange de particules virales entre les oiseaux et l'eau de l'étang et, d'autre part, parce que les oiseaux infectés qui se déplacent entre les étangs vont faire circuler l'infection d'un étang infectieux vers un étang susceptible.

A chaque étang sera attribuée une valeur d'un indicateur de risque, qui caractérisera le potentiel de l'étang à diffuser l'infection aux autres étangs. L'indicateur de risque choisi est le taux de reproduction local, R_i , qui se définit comme le nombre moyen d'infections secondaires causées par un individu dans les premiers stades d'une épizootie. Pour la population d'étangs, le taux de reproduction

local d'un étang i va correspondre au nombre d'étangs susceptibles que l'étang infecté i va pouvoir infecter. Comme la circulation de l'infection entre les étangs est dépendante des mouvements d'oiseaux infectés, le calcul du R_i va prendre en compte la dynamique d'infection dans la population d'oiseaux (transmission directe et indirecte). De manière déterministe, un étang pour lequel le taux de reproduction local est supérieur à 1 aura la capacité de causer une épizootie. La valeur seuil de 1 de l'indicateur de risque, permettra de distinguer entre les étangs à risque, qui devront être surveillés et sur lesquels les mesures de lutte en cas d'épizootie devront se concentrer, et les étangs à faible risque.

Le taux de reproduction local d'un étang i sera calculé comme la moyenne de la somme des probabilités, p_{ij} , que l'étang i infecte tout autre étang j [Boender *et al.*, 2007 ; Ciric et Bicout, 2008] :

$$p(r_{ij}) = 1 - e^{-h(r_{ij})T_i}$$

$$R_i = E \left[\sum_{j \neq i} p(r_{ij}) \right] = \sum_{j \neq i} 1 - E \left[e^{-h(r_{ij})T_i} \right] \quad (2)$$

La probabilité $p(r_{ij})$, dépend du kernel de transmission ($h(r_{ij})$) et de la période infectieuse (T_i) (cf. équation 2). Le kernel de transmission représente le risque posé par l'étang i à l'étang j en fonction de la distance r_{ij} entre les deux étangs et des caractéristiques propres à chaque étang. Il dépend alors de la distance

entre les étangs et des communications possibles entre les étangs (connexions physiques et distribution d'oiseaux). La période infectieuse T_i de l'étang i , représente la durée pendant laquelle l'étang i reste infectieux. Elle va dépendre de trois aspects :

- Les **oiseaux** qui agissent comme hôtes et qui alimentent la concentration virale dans l'eau par leurs excréments ;
- La **dynamique de l'étang** lui-même, qui passe par des cycles d'eau, pêche et assec, selon l'utilisation qui lui est donnée par le propriétaire. En fonction de l'état dans lequel il se trouve, le volume d'eau d'un étang varie, jusqu'à n'avoir plus d'eau dans l'état assec. Ici on ne considère que la persistance des virus dans l'eau, donc un étang en assec sera considéré comme réfractaire (aucune persistance des virus) ;
- **L'environnement**, plus précisément l'eau de l'étang, qui est sensible aux variations climatiques, la température de l'air et les précipitations agissant sur la température et le volume de l'eau de l'étang, qui vont agir à leur tour sur la persistance des virus dans l'eau.

Les deux premiers aspects ont déjà été étudiés lors de deux études précédentes [Latour et Bicout., 2010 ; Marie dit Asse et Bicout, 2010 ; Macacu et Bicout, 2012]. Dans la suite de cet article, nous allons étudier et caractériser le troisième aspect de la période infectieuse, la persistance des virus dans l'eau.

III - RÉSULTATS

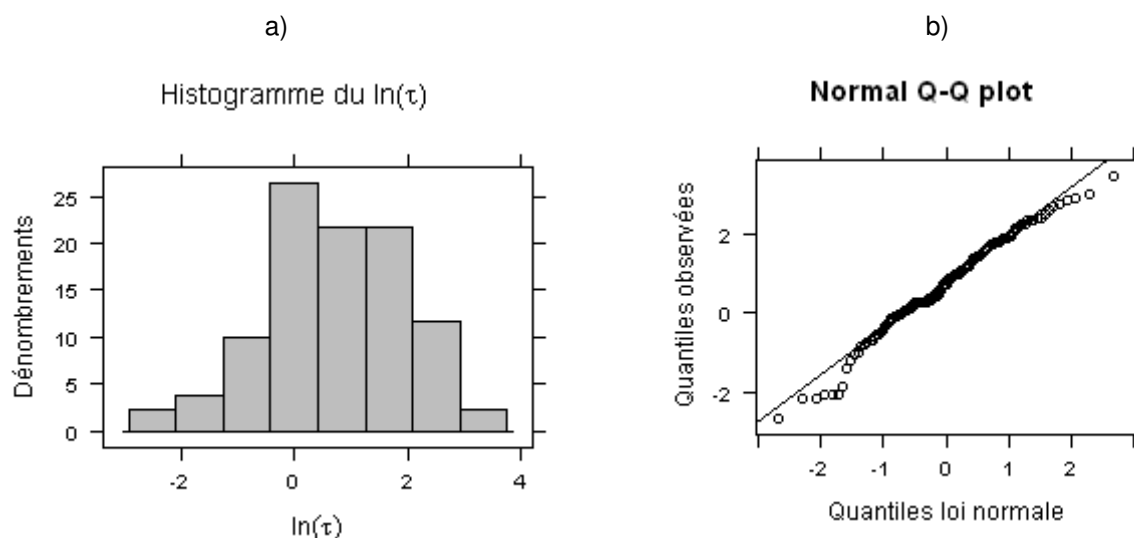
Dans la base de données qu'on a construite, le temps de demi-vie a été logarithmiquement transformé pour avoir une relation linéaire avec les variables explicatives. La distribution du logarithme du temps de demi-vie, ainsi que le quantile-quantile plot sont affichés sur la figure 2. La distribution de cette variable n'est pas complètement gaussienne, mais se rapproche d'une loi normale.

Les sorties du modèle statistique présenté dans la section II.3 sont résumées dans le tableau 3. L'écart-type de la distribution du $\ln(\tau)$ est estimé à 0,49. Les effets fixes correspondent à la matrice M_B , c'est-à-dire, les coefficients estimés moyennant sur toutes les

souches. Les résultats sur les effets aléatoires donnent les estimations des variances et covariances entre les coefficients de régression, qui sont aléatoires par souche. La colonne Std Dev contient les estimations des variances de l'intercept, l'inverse de la température et l'inverse de la salinité. A partir de ces variances et des corrélations (colonne Corr), la matrice Σ_B (cf. équation 1) des covariances des coefficients de régression peut être construite. Avec l'information des matrices M_B et Σ_B il est possible de tirer dans la distribution des coefficients, des coefficients de régression pour une souche qui n'est pas présente dans la base de données.

Figure 2**Normalité des observations**

Sur le panneau de gauche est tracé l'histogramme de la distribution du logarithme du temps de demi-vie.
 Sur le panneau de droite le graphe quantile-quantile pour le logarithme du temps de demi-vie.
 La distribution semble se rapprocher d'une loi normale.

**Tableau 3****Résumé sortie du modèle**

On y retrouve l'écart-type $\sigma = 0,49$ et la matrice M_B (cf. équation 1) des moyennes des coefficients de régression sur la colonne des valeurs des effets fixes, avec en plus les erreurs sur ces estimations.

Les résultats sur les effets aléatoires permettent de calculer la matrice Σ_B (cf. équation 1) des covariances des coefficients de régression.

Effets fixes			
	Valeur	Erreur Std	p-values
Intercept	0,847	0,345	0,0157
Température	8246,06	1600,3	0,000
Salinité	0,00071	0,0002	0,0001
Effets aléatoires			
	Std Dev	Corr	
Intercept	1,39	Intercept	Température
Température	6029,7	0,968	
Salinité	0,0005	0,161	0,046
Residual (σ)		0,49	

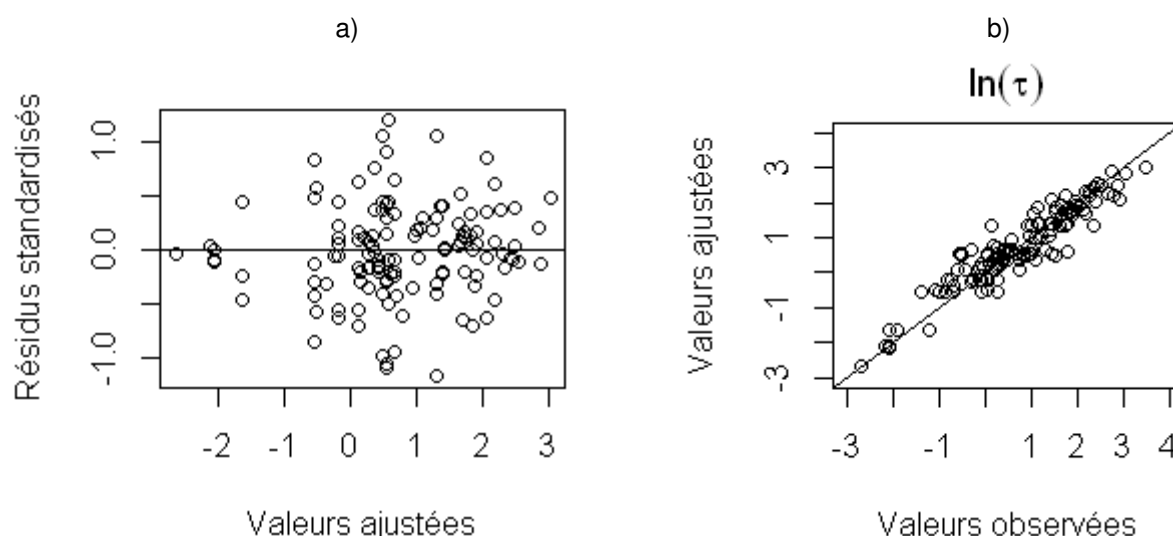
A partir des coefficients des effets fixes on peut estimer la droite de régression pour une souche « moyenne ». On a aussi l'estimation de la droite de régression pour chaque souche. L'équation 3 montre les droites de régression pour deux souches différentes de la base des données, une souche hautement pathogène et

une souche faiblement pathogène, et aussi pour la souche « moyenne ». Il est également possible d'estimer une droite de régression pour une souche qui n'est pas dans la base de données, à partir de la distribution des coefficients de régression (cf. équation 1).

HP H5N1	$\ln(\tau) = -0,47 + 5570 x$	$+ 0,0019 x$	
FP H7N3	$\ln(\tau) = -1,53 + 11063 x$	$+ 0,0071 x$	(3)
Souche moyenne	$\ln(\tau) = -0,85 + 8246 x$	$+ 0,0019 x$	

Figure 3**Validation du modèle**

Sur le panneau de gauche est représenté le graphe des résidus standardisés contre les valeurs ajustées du modèle - on s'attend à une distribution aléatoire des points. Sur le panneau de droite est représenté le graphe des valeurs ajustées contre valeurs observées - on s'attend à une distribution des points suivant la diagonale.



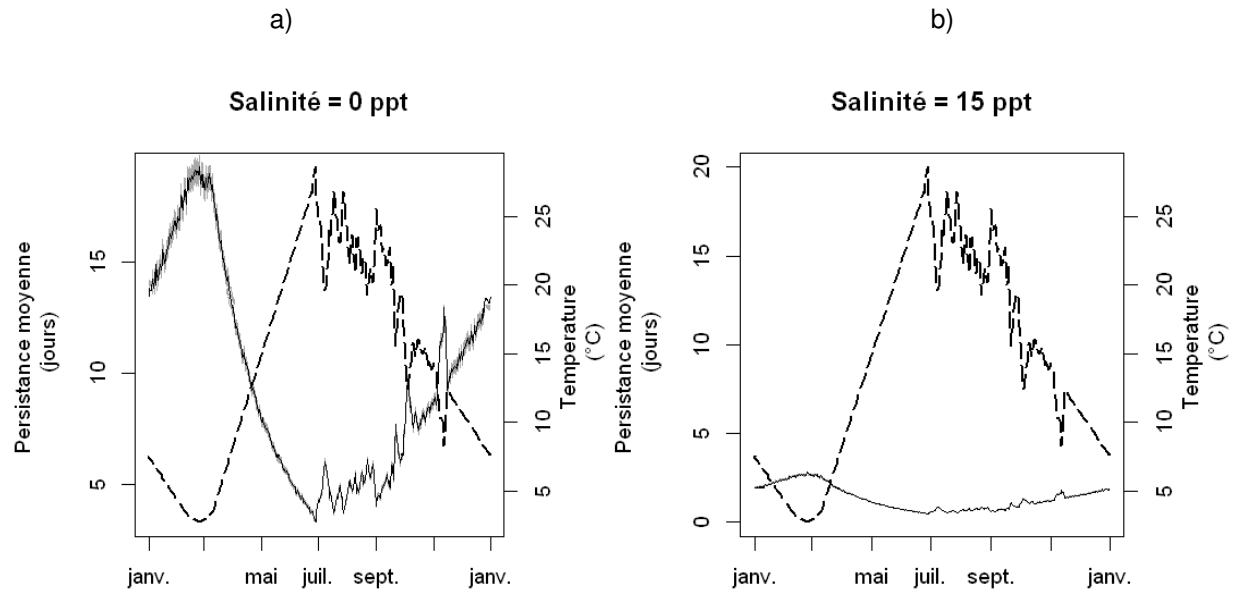
Pour la validation du modèle, on regarde les graphes des résidus standardisés et des valeurs ajustées. Si le modèle est bien ajusté, on s'attend à voir sur le graphe des résidus vs. valeurs ajustées des points dispersés aléatoirement, et sur le graphe des valeurs observées vs. valeurs ajustées des points suivant la diagonale. Sur la figure 3, on peut voir que ces deux conditions semblent être respectées, validant ainsi notre modèle.

Les figures 4 et 5 montrent la persistance des virus dans l'eau, simulée à partir du modèle,

pour deux souches virales et deux salinités différentes, en fonction de données de température d'eau d'un étang de la Dombes pendant l'année 2005. La partie cannelée de la courbe de la température correspond à des données réelles de la température de l'eau, prises sur le terrain [René, 2007]. Cependant, ce type de données, n'était disponible que pour quelques mois de l'année 2005, ce qui fait que la courbe de la température comporte une partie lisse, correspondant à des valeurs extrapolées.

Figure 4**Une souche virale hautement pathogène de sous-type H5N1**

En trait continu, le temps de persistance moyen (en jours), avec l'intervalle de confiance à 95% (zone grise), pour l'année 2005. En pointillées, la température de l'eau d'un étang pour l'année 2005, avec des valeurs extrapolées pour la partie lisse de la courbe. Le panneau de gauche correspond à une salinité de l'eau de 0 ppt (eau douce) et le panneau de droite à une salinité de 15 ppt (eau saumâtre).

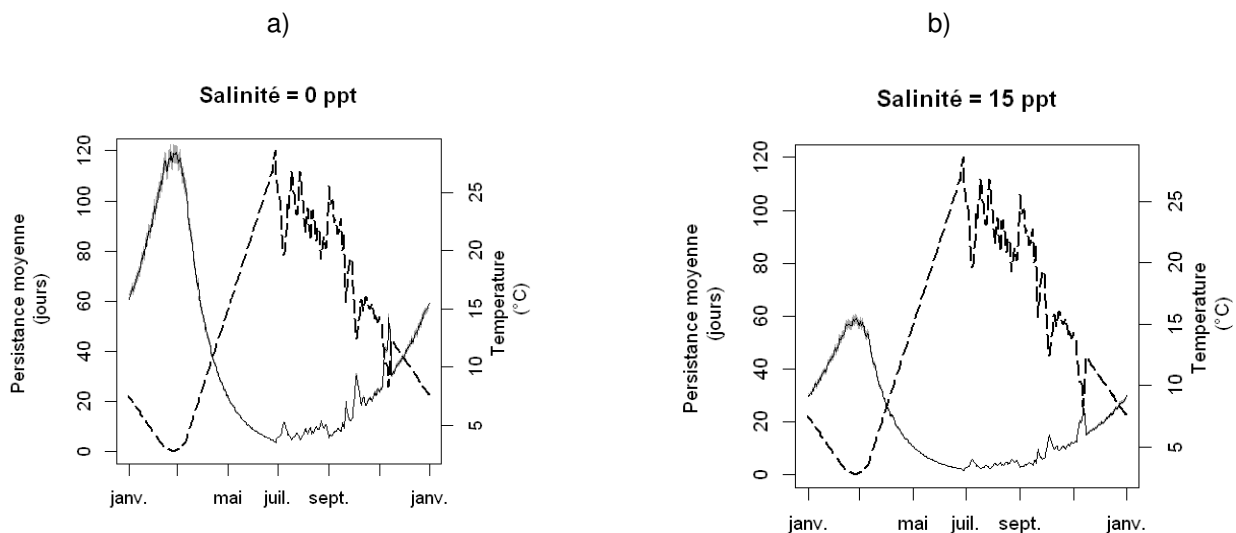


Sur les deux figures 4 et 5, on observe la proportionnalité inverse de la persistance virale avec la température (plus il fait froid, plus longtemps les virus vont persister) et la salinité (entre le panneau de gauche et le panneau de droite, la courbe de la persistance virale a été écrasée). En termes de différences entre les

souches virales, on remarque que sur la figure 4, pour une souche hautement pathogène H5N1, la persistance des virus dans l'eau peut monter jusqu'à 20 jours. En revanche, sur la figure 5, pour une souche faiblement pathogène H7N3, la persistance virale peut aller jusqu'à 120 jours.

Figure 5**Une souche virale faiblement pathogène de sous-type H7N3**

En trait continu, le temps de persistance moyen (en jours), avec l'intervalle de confiance à 95% (zone grise), pour l'année 2005. En pointillées, la température de l'eau d'un étang pour l'année 2005, avec des valeurs extrapolées pour la partie lisse de la courbe. Le panneau de gauche correspond à une salinité de l'eau de 0 ppt (eau douce) et le panneau de droite à une salinité de 15 ppt (eau saumâtre).



IV - DISCUSSION ET PERSPECTIVES

La motivation derrière le modèle d'estimation de la persistance virale proposé a été de pouvoir « approximer » le temps pendant lequel les virus de l'influenza aviaire vont persister dans l'eau, si on connaît les valeurs des paramètres environnementaux (comme la température et la salinité de l'eau). Le choix d'un modèle à effets mixtes a été motivé par la grande variabilité introduite par la souche virale, mais aussi dans un souci de pouvoir s'affranchir de la connaissance de la souche virale dans une analyse de risque. Par rapport à d'autres études [Irwin *et al.*, 2011], qui cherchent à juger l'impact des facteurs environnementaux sur la persistance des virus dans l'eau d'un point de vue qualitatif, notre modèle propose une estimation quantitative de la persistance virale dans une eau dont les caractéristiques sont connues. Irwin *et al.* [2011], utilisent le même type de modèle statistique (LME), mais avec des variables catégorielles (valeurs divisées en classes ; pas continues) pour la température, la salinité et le pH. Pour la persistance des virus dans l'eau, ils concluent, comme nous, à un effet inverse de la salinité sur la persistance virale. Cependant, ils ne trouvent pas de différence significative entre les classes de température. Le modèle que nous proposons dans cette étude permet d'estimer la persistance des virus de l'influenza aviaire dans l'eau à partir des valeurs de la température et de la salinité de l'eau.

A ce jour, notre modèle ne prend en compte que la souche virale, la température et la salinité d'eau. Avec l'avancée des expériences sur ce sujet et la publication de nouvelles données, il serait intéressant d'intégrer le pH et la présence ou absence des bactéries dans le modèle. Pour une application du modèle, des données des facteurs environnementaux sont nécessaires. La température de l'eau peut être « approximée » à partir des données météorologiques de température de l'air, la salinité peut être connue sous forme d'eau douce, saumâtre ou salée, et on peut considérer que dans la nature, il y a toujours présence des bactéries dans les plans d'eau. Cependant, des mesures de terrain de pH ou de souche virale vont être difficiles à obtenir.

L'analyse de la persistance des virus dans l'eau fait partie d'une étude plus large sur la cartographie des sites potentiels de circulation des virus de l'influenza aviaire dans la Dombes. Dans le rapport de Ciric et Bicout [2008], les auteurs réalisent des cartes de risque d'infection des étangs et des élevages de la région, à partir des données sur les oiseaux qui ont été trouvés morts lors de l'épizootie de 2006. Lors de cette étude, les auteurs ont retrouvé les foyers d'infection de 2006 à l'intérieur des zones à risque. A partir des estimations issues du modèle sur la persistance virale présenté dans cet article, nous allons réaliser des cartes de risque de circulation des virus de l'influenza aviaire entre les étangs de la Dombes, pour donner une approximation réaliste des sites à risque pour la diffusion de la maladie dans la région, en cas d'épizootie future. La persistance des virus dans l'eau, avec la dynamique des étangs (cycles d'eau et d'assez) et la dynamique d'infection d'une population d'espèces hétérogènes, va caractériser l'état infectieux d'un étang. La transmission de l'infection d'un étang infectieux vers d'autres étangs sera modélisée à l'aide du kernel de transmission, à partir des connaissances sur les mouvements et effectifs d'oiseaux, des connexions physiques entre les étangs et des distances entre les étangs. Ces deux informations, sur la période infectieuse d'un étang et sur le kernel de transmission dans la Dombes, nous permettront de réaliser des cartes de risque des étangs de la Dombes, où les étangs seront distingués par leur capacité à faire circuler les virus lors d'une épizootie d'influenza aviaire. Ainsi, les mesures de réponse face à une épizootie pourront se concentrer sur les étangs identifiés « à risque ».

A terme, le but de ce travail est d'observer les changements des profils de risque de circulation des virus de l'influenza aviaire dans la Dombes avec les changements climatiques. Dans un deuxième temps, le risque posé par l'écosystème des étangs aux élevages avoisinants lors d'une épizootie sera analysé, apportant des éléments d'aide à la décision pour les mesures à mettre en place lors des cas d'épizootie d'influenza aviaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Bernard A., Lebreton P. - Les oiseaux de la Dombes : Une mise à jour. *Académie de la Dombes*, 2007, **27**, 168 p.
- Boender G.J., Hagenaars T.J., Bouma A., Nodelijk G., Elbers A.R., de Jong M.C., van Boven M. - Risk maps for the spread of highly pathogenic avian influenza in poultry. *PLoS Comput. Biol.*, 2007, **3**(4), e71.
- Brown J.D., Swayne D.E., Cooper R.J., Burns R.E., Stallknecht D.E. - Persistence of H5 and H7 avian influenza viruses in water. *Avian Dis.*, 2007, **51**(1 Suppl), 285-289.
- Ciric C., Bicot D.J. - Influenza aviaire : Modélisation du risque de transmission entre oiseaux sauvages et élevages, 2008, Rapport Master.
- Conly J.M., Johnston B.L. - Influenza - expect the unexpected. *Can J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 2004, **15**(1), 13-16.
- Doctrinal D., Ruelle S., Hars J., Artois M., Bicot D.J. - Spatial and temporal analysis of the highly pathogenic avian influenza H5N1 outbreak in the Dombes area, France, in 2006. *Wildfowl*, 2009, **S2**, 202-214.
- Domanska-Blicharz K., Minta Z., Smietanka K., Marche S., van den Berg T. - H5N1 high pathogenicity avian influenza virus survival in different types of water. *Avian Dis.*, 2010, **54**(1 Suppl), 734-737.
- Fouque C., Caizergues A., Guillemain M., Fournier J.Y., Benmergui M., Mondain-Monval J.Y., Schrike V. - Distribution des effectifs hivernaux de fuligules milouins en France et tendance d'évolution sur les 16 derniers hivers. *Faune Sauvage*, 2005, **268**, 4-17.
- Fox J. - "Linear mixed models", 2002, from <http://cran.r-project.org/doc/contrib/Fox-Companion/appendix-mixed-models.pdf>.
- Hars J., Ruelle S., Benmergui M., Fouque C., Fournier J.Y., Legouge A., Cherbonnel M., Daniel B., Dupuy C., Jestin V. - The epidemiology of the highly pathogenic H5N1 avian influenza in Mute Swan (*Cygnus olor*) and other Anatidae in the Dombes region (France), 2006. *J. Wildl Dis.*, 2008, **44**(4), 811-823.
- Horimoto T., Kawaoka Y. - Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, **14**(1), 129-149.
- Hulse-Post D.J., Sturm-Ramirez K.M., Humberd J., Seiler P., Govorkova E.A., Krauss S., Scholtissek C., Puthavathana P., Buranathai C., Nguyen T.D., Long H.T., Naipospos T.S., Chen H., Ellis T.M., Guan Y., Peiris J.S., Webster R.G. - Role of domestic ducks in the propagation and biological evolution of highly pathogenic H5N1 influenza viruses in Asia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, **102**(30), 10682-10687.
- Irwin C.K., Yoon K.J., Wang C., Hoff S.J., Zimmerman J.J., Denagamage T., O'Connor A.M. - Using the systematic review methodology to evaluate factors that influence the persistence of influenza virus in environmental matrices. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2011, **77**(3), 1049-1060.
- Latour J., Bicot D.J. - Modélisation de la structure spatio-temporelle des oiseaux d'eau sur les étangs de la Dombes, Université Pierre Mendès France - IUT 2 Grenoble, 2010, Rapport Master.
- Le Gall-Reculé G., Briand F.-X., Schmitz A., Guionie O., Lamandé J., Allée C., Ogor K., Macé C., Guillou-Cloarec C., Massin P., Jestin V. - Double introduction d'influenzavirus aviaires H5N1 hautement pathogènes en France en février 2006. *IXe Journées francophones de virologie, Paris, France*, 2007.
- Le Gall-Reculé G., Schmitz A., Massin P., Cherbonnel M., Lamandé J., Allée C., Ogor K., Toquin D., Rivallan G., Zwingelstein F., Picault J.-P., Eterradosi N., Guionie O., Briand F.-X., Jestin V. - Molecular characterisation of highly pathogenic avian influenza H5N1 in France collected early 2006. *ESVV, 7th International Congress of Veterinary Virology, Lisboa, Portugal*, 2006: 132.
- Macacu A., Bicot D.J. - Effect of host heterogeneity on outbreak outcomes of highly pathogenic H5N1 avian influenza virus infection. Work in progress, 2012, unpublished.

- Marie dit Asse L., Bicout D.J. - Modélisation du fonctionnement des étangs de la dombes, 2010, Rapport Master.
- Olsen B., Munster V.J., Wallensten A., Waldenstrom J., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. - Global patterns of influenza A virus in wild birds. *Science*, 2006, **312**(5772), 384-388.
- Pradel J. - Étude des populations culicidiennes, vectrices potentielles d'arbovirus, dans un contexte de changements environnementaux et climatiques, en rhône-alpes. Grenoble. , 2009, PhD thesis.
- René M. - Modélisation de la persistance des virus de l'influenza A dans un écosystème., 2007, Rapport Master.
- Stallknecht D.E., Kearney M.T., Shane S.M., Zwank P.J. - Effects of pH, temperature, and salinity on persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis.*, 1990a, **34**(2), 412-418.
- Stallknecht D.E., Shane S.M., Kearney M.T., Zwank P.J. - Persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis.*, 1990b, **34**(2), 406-411.
- Sturm-Ramirez K.M., Ellis T., Bousfield B., Bissett L., Dyrting K., Rehg J.E., Poon L., Guan Y., Peiris M., Webster R.G. - Reemerging H5N1 influenza viruses in Hong Kong in 2002 are highly pathogenic to ducks. *J. Virol.*, 2004, **78**(9), 4892-4901.
- Sturm-Ramirez K.M., Hulse-Post D.J., Govorkova E.A., Humberd J., Seiler P., Puthavathana P., Buranathai C., Nguyen T.D., Chaisingh A., Long H.T., Naipospos T.S., Chen H., Ellis T.M., Guan Y., Peiris J.S., Webster R.G. - Are ducks contributing to the endemicity of highly pathogenic H5N1 influenza virus in Asia? *J. Virol.*, 2005, **79**(17), 11269-11279.
- Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., Chambers T.M., Kawaoka Y. - Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.*, 1992, **56**(1), 152-179.
- Zarkov I. - Survival of avian influenza viruses in filtered and natural surface waters of different physical and chemical parameters. *Revue Méd. Vet.*, 2006, **157**, 471-476.



Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le cadre du doctorat de Alina Macacu, soutenu par une bourse du Ministère de l'éducation et de la recherche, dans l'Ecole doctorale d'ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement (EDISCE) de l'Université de Grenoble. Nous remercions également Dominique Vallod de l'ISARA de Lyon pour les données sur la température de l'eau des étangs.