

Synthèse Epidémiologie - Volet Domestique

Epidémiologie de la transmission (composante 1)

Surveillance & Analyse de risque (composante 2)

1. Introduction

Les objectifs sont de comprendre les modes de transmission des virus de la maladie de Newcastle (VMN) et de l'influenza aviaire (VIA), d'identifier et quantifier les déterminants biotiques et abiotiques des maladies de Newcastle (MN) et l'influenza aviaire (IA), et de pouvoir anticiper les risques afin de mieux les gérer tout en évaluant en termes de coûts et bénéfices les différentes méthodes de surveillance et de lutte (Vietnam).

Les activités dans le domaine de l'épidémiologie se retrouvent dans les deux grandes composantes du projet: épidémiologie de la transmission et épidémiologie analytique (composante 1) et surveillance & analyse de risque (composante 2)

La partie relative à l'épidémiologie quantitative – volet domestique - s'attache à décrire, analyser et prédire les modes d'introduction, de maintien et de disséminations de l'influenza aviaire et de la maladie de Newcastle. La recherche de facteurs de risques épidémiogènes devrait intégrer en partie les données d'écologie virale relatives aux associations entre les souches de virus et les communautés aviaires (voir rapports spécifiques sur virologie & écologie virale) ainsi que celle sur la survie des virus dans l'environnement (cf. projets ECOFLU/ANR Thaïlande et RIVERS/UE). Ces études intégreront également les données relatives aux interfaces et flux entre communautés : structures et réseaux de contacts via les marchés etc.

Il est à souligner que les travaux relatifs à la surveillance et l'analyse de risque ont débuté en même temps que les études écologiques et épidémiologiques. Les 2 composantes principales du projet GRIPAVI sont interdépendantes. En effet, l'évaluation des risques et leur gestion (surveillance, vaccination) à la fois accompagnent et sont enrichis par les données issues des composantes éco-épidémiologiques.

2. Moyens mis en place

La première année du projet a vu le déploiement sur le terrain de chercheurs et de thésards en épidémiologie suivant le calendrier et le nombre prévus (voir tableau Formations longues/thèses GRIPAVI) même si des retards de mise en œuvre sont intervenus comme en Ethiopie pour des raisons liées à l'identification de l'étudiant.

Cette mise en place, la mise en route des protocoles et le suivi des activités ont nécessité des missions d'appui multiples depuis le siège (responsables des observatoires et F. Monicat, JF Renard et F. Roger). Ainsi 13 missions ont été réalisées pour un total de 4 H-M.

3. Activités 2007 – 2008

Les divers volets ont été mis en œuvre en année 1 du projet - description des agro-écosystèmes ; description des filières ; identification de marqueurs pathogènes ; études pilotes et mise en place des suivis épidémiologiques ; appréciation de risque et de sa gestion - au travers des observatoires, dispositifs représentatifs des différents contextes agro-écologiques exposés à l'introduction des virus, favorables à leur maintien et/ou à leur dissémination.

Les observatoires de GRIPAVI, souhaités complémentaires et comparables, ont abouti à une standardisation et coordination des protocoles et d'une partie des données à collecter. Pour cela une base de données a été développée (voir rapport spécifique). Les partenaires (laboratoires et thésards) des pays concernés par le projet ont été associés à toutes les étapes de définition des protocoles.

Les interactions, partages des terrains, collaborations scientifiques avec les études sur le volet sauvage (voir rapport spécifique) sont effectives au Mali et Zimbabwe, et au Vietnam (oiseaux péri-domestiques) et sont prévues à Madagascar et en Ethiopie. Par ailleurs, le volet socio-économique bénéficie des compétences du CIRAD-MOISA au Vietnam¹, à Madagascar (mission d'enquête sur la perception du risque et de la vaccination Newcastle) et très prochainement en Ethiopie.

Les enquêtes de terrains et les prélèvements sur volailles ont débutés ainsi que certaines analyses (voir tableau de prélèvements 2008 et prévisions 2009 en annexe).

4. Résultats

La description et l'analyse des agro-systèmes et des filières commerciales, formelles et informelles, ont été initiées au sein des divers observatoires. Des enquêtes et la constitution de base de données « filières » à Madagascar et au Vietnam ; ont été réalisées. L'application de la méthode HACCP adaptée au Vietnam pour l'identification des points d'observation dans les filières a été mise en œuvre.

Les premières publications dans ce domaine sont les suivantes

- Desvaux S, V.D. Ton. A general review and a description of the poultry production in Vietnam, January 2008. Agricultural Publishing House, Hanoi, Vietnam (disponible online sur le site Flutrop).
- Olive MM Modélisation du risque de dissémination par les échanges commerciaux de maladies aviaires hautement pathogènes en Ethiopie, approche quantitative. M2, BGAE, EPSED 2007. Encadrement par F. Goutard.
- Jourdan M. Typologie des élevages en filière avicole à Madagascar. Stage CEAV 2008. Encadrement par V. Chevalier.

Des bilans sanitaires descriptifs ont été réalisés au travers d'enquêtes (séroprévalence au Mali), d'analyses de risque et de bilan sur les systèmes de surveillance. Cela a conduit aux publications suivantes² :

- Desvaux S, A. Brioude, H.D. Do, D. Hadrill, T.T.P. Tran, T.L. Pham, F. Roger, J.Gilbert. Field surveillance model for HPAI in a vaccination context: the case of Vietnam. Bangkok International Conference on Avian Influenza 2008: Integration from Knowledge to Control January 23-25, 2008 Bangkok, Thailand
- Goutard F, Roger F, Guitian FJ, Balança G, Argaw K, Demissie A, Soti V, Martin V, Pfeiffer D. Conceptual framework for avian influenza risk assessment in Africa: the case of Ethiopia. Avian Dis. 2007 Mar;51(1 Suppl):504-6.

¹ Figuié M, Fournier T. Avian influenza in Vietnam: chicken-hearted consumers? Risk Anal. 2008 Apr;28(2):441-51.

² Egalement sous presse dans "Emerging Infectious Diseases": **Highly pathogenic avian influenza H5N1 outbreak in captive wild birds and cats in Cambodia**. Stéphanie Desvaux, Nick Marx, Sivuth Ong, Nicolas Gaidet, Matt Hunt, Jean-Claude Manuguerra, San Sorn, Malik Peiris, Sylvie Van der Werf, Jean-Marc Reynes

- Olive M-M., F. Goutard, A. Demissie, L. Yigezu, Y. Jobre, F. Roger. Qualitative risk assessment of the introduction of H5N1 virus in Ethiopia by the commercial trades. *Soumis*

Et la préparation des articles suivants :

- Claret E., F. Goutard, R. Duboz, Y. Jobre, F. Roger. Predicting the risk of NCD dissemination in Ethiopia in the framework of a genetic improvement program. *In Prep.*
- Desvaux et al. Retrospective analyses of HPAI H5N1 outbreaks in the North-Vietnam from 2005 to 2007. *In Prep.*
- Goutard F., R.J. Soares Magalhaes, A. Demissie, L. Yigezu, Y. Jobre, D.U. Pfeiffer and F. Roger. Qualitative risk assessment of introduction and dissemination of the HPAI H5N1 virus in Ethiopia by migratory wild birds. *In Prep.*
- Molia S. Chevalier V. et al. Preliminary investigations on AI and ND seroprevalences in Mali. *In Prep.*
- Porphyre V., Chevalier V., de Ruyter T., Roger F. Baseline Sero-Prevalence of AI and ND in Malagasy Poultry Systems. *In Prep.*
- Soares Magalhaes R.J., F. Goutard, A. Demissie, L. Yigezu, Y. Jobre, F. Roger and D.U. Pfeiffer. Quantitative assessment of the risk of introduction of HPAI H5N1 in Ethiopia via the legal import of DOC. *In Prep.*

Une synthèse bibliographique couplée à une approche épidémiologique, basée sur l'agrégation de variables au niveau géographique et socio-économique, et de méta-analyse, est en cours sur la maladie de Newcastle (Miguel E., Roger F. *et al.*)

Le cas particulier du Vietnam – endémicité H5N1, vaccinations, nous a conduit à développer des études sur les stratégies de vaccination, la quantification de la couverture vaccinale, des modèles d'immunité et des analyses coûts-bénéfices. La valorisation de ces études a débuté au travers d'une publication :

- Peyre M, Fusheng G, Desvaux S, Roger F. Avian influenza vaccines: a practical review in relation to their application in the field with a focus on the Asian experience. *Epidemiol Infect.* 2008 Aug 14:1-21.

Et de 3 communications :

- Desvaux S, A. Brioude, H.D. Do, D.Hadrill, T.T.P. Tran, T.L. Pham, F. Roger, J.Gilbert. Toolkit for community-based management of Animal and Human Influenza, as part of the project of the AHI-NGO-RC/RC-Asia Partnership. Field surveillance model for HPAI in Vietnam
- Phan Dang T., Desvaux S., Vu Dinh T., Renard J.-F., Roger F., Peyre M. Cost-benefit analysis of mass vaccination campaign against H5N1 in small scale production systems in Vietnam.
- Peyre M, Desvaux S, Phan Dang T, Rossi V, Renard JF, Vu dinh T, Roger F. Financial evaluation of vaccination strategies against highly pathogenic avian influenza: a modelling approach

Et se poursuit avec la préparation des publications suivantes :

- Peyre M, Phan Dang T, Desvaux S, Renard JF, Vu Dinh T, Rossi V, Roger F (2008). Cost-benefit analysis of highly pathogenic avian influenza vaccination in traditional breeding systems in Vietnam. *In Prep.*

Le rapide et continu turnover des volailles, par définition des espèces à cycle court, nécessitent en théorie des vaccinations fréquentes et régulières afin d'arriver à une couverture vaccinale suffisantes. La fréquence et le niveau de ces vaccinations demandent l'aide de modèle : une publication dans ce domaine est en préparation :

- Lesnoff M, Peyre M, Duarte P, Renard JF, Mariner J. (2008). A simple model for simulating population protection rate dynamics in poultry population after avian influenza vaccination. *In Prep.*

Les études épidémiologiques *sensu stricto* ont été définies et sont (i) rétrospectives au Vietnam sur les foyers passés (analyses statistiques et épidémiologiques en cours) ou (ii) prospectives et, dans ce cadre, transversales, longitudinales (type transversales répétées) et cas-témoins. Il est difficile dans les contextes des observatoires de mettre en place des études de cohorte, hormis vraisemblablement au Vietnam sur de faibles échantillons (bandes) de canards. Les protocoles ont été définis par observatoire en standardisant une partie des variables et information à collecter. En effet, chaque observatoire a également ses caractéristiques propres : historiques, structures élevages, capacités des services vétérinaires, exposition au risque, etc. Une base de données a été développée (voir rapport spécifique) pour pouvoir prendre en compte les paramètres partagés et les éléments spécifiques.

Les modèles épidémiologiques pour aider à comprendre la dynamique des maladies étudiées et à prédire et mieux cibler la surveillance sont développés selon plusieurs axes : (i) modèles probabilistes (analyse de risque) ; (ii) modèles pouvant utiliser les données issues de l'analyse de réseaux sociaux (SNA) en réalisant un couplage de modèles type SIR dans une structure de graphe ; (iii) développement d'un modèle multi-agents (SMA) pour l'étude de la vitesse de diffusion de la maladie dans une population en fonction de facteurs comme le type de mouvement des individus, la densité de la population ou la persistance du virus dans l'environnement. Les communications sur ces thématiques ont été les suivantes:

- Desvaux S., Amouroux E., Drogoul A., Boucher A., Roger F. Use of Individual-Based Modelling for a better understanding of HPAI epidemiology in North Vietnam: approach proposed and description of GAMA platform. Bangkok International Conference on Avian Influenza 2008 : Integration from Knowledge to Control January 23-25, 2008 Bangkok, Thailand
- Amouroux E., Desvaux S., Drogoul A. Eleventh Pacific Rim International Conference on Multi-agents (PRIMA 2008): Oral Communication. Towards virtual epidemiology: an agent-based approach to the modeling of H5N1 propagation and persistence in North-Vietnam
- Duboz R., Roger, F. How can we use Individual Based Model for the computation of R0 and what can we learn? R0 and related concepts: methods and illustration, Paris, 29-31 October 2008

D'autres travaux de modélisation se mettent en place (i) en partenariat avec l'ENV de Lyon³ sur des données GRIPAVI du Vietnam ; (ii) avec le *Royal Veterinary College* et l'*Imperial College (U. of London)* sur des terrains partagés au Vietnam dans le cadre d'une thèse d'Université sur la simulation de la circulation virale HPAI au sein de la filière avicole⁴ ; et (iii) avec l'IRD et l'Institut Français d'Informatique de Hanoï dans le domaine d'approches comparées en modélisations mathématique vs. informatique appliquées à la vaccination Influenza⁵.

Deux ateliers de formation, avec le support financier du CIRAD – service de formation, sont programmés pour la fin 2008 : analyse de risque qualitative d'une part et SNA (*Social Network Analysis*) d'autre part. Ces ateliers sont destinés en priorité aux thésards qui utiliseront ces méthodes et outils. Plusieurs thèses d'universités ont ainsi débutés en 2008 dans le domaine de l'épidémiologie, dans le cadre de GRIPAVI ou en lien étroit avec ce projet (voir tableau en annexe).

5. Commentaires et recommandations :

L'absence d'influenza HP dans les pays africains du projet GRIPAVI suppose de travailler d'une part sur des maladies-modèles ou infections-modèles et d'autre part avec des approches probabilistes (cf. les risques d'introduction et de diffusion de virus HP en Ethiopie). L'étude des souches LPAI peut, en écologie virale, apporter des éléments et susciter des hypothèses sur

³ Dominique BICOUT, Laboratoire TIMC-Equipe EPSP, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

⁴ Guillaume FOURNIE, Royal Veterinary College, London, UK

⁵ Equipe d'Alexis DROGOUL, Directeur Recherche IRD, IFI, Hanoï, Vietnam

l'écologie virale des souches HPAI. Mais, dans le domaine épidémiologique, l'extension aux souches HPAI est plus délicate : les facteurs de risques ne sont probablement pas les mêmes. Dans le cas de la maladie de Newcastle, nous sommes plutôt dans une configuration inverse : ce n'est a priori pas un modèle pertinent pour l'influenza aviaire en écologie virale (compartiments sauvages différents, diversité virale différente, etc.) mais par contre pour certains déterminants épidémiogènes (marchés, gestion à une échelle villageoise etc.), le modèle « peste aviaire » semble pertinent.

Des plans d'intervention en complément des investigations vétérinaires classiques et à visée de recherche en cas de suspicion d'influenza hautement pathogène (ou plus largement de « pestes aviaires ») dans les pays du projet GRIPAVI sont nécessaires. Cela avait été présenté et débattu lors du premier comité de pilotage. GRIPAVI n'ayant toutefois pas l'objectif ni les moyens de se lancer dans la surveillance sanitaire, il est souhaitable (i) que ces plans soient définis en partenariat étroit avec les services vétérinaires concernés ; (ii) que des procédures d'interventions soient élaborées (et testées) et qu'elles se basent sur des systèmes de surveillance opérationnels. Il est ainsi fréquemment observé un décalage important entre la survenue d'un foyer (ex. Newcastle en Afrique sub-saharienne) et l'intervention, quand elle existe, des autorités sanitaires.

Les données obtenues jusqu'à présent en écologie virale - pas ou très peu de souches VIA et VMN - limitent leur utilisation en épidémiologie quantitative. Une exploitation en épidémiologie est tributaire de l'obtention de suffisamment de souches représentatives des divers compartiments. L'insuffisance en termes de puissance statistique, si l'on se base sur les souches virales à ce jour détectées, et le manque de représentativité ne permet pas d'une part de voir l'effet des facteurs de risque et d'autre part d'extrapoler aux populations cibles. Il est donc nécessaire de (i) pouvoir définir des protocoles de sondage précis⁶ - s'appuyant sur des marqueurs biotiques suffisamment robustes ; éventuellement reconstruire par des méthodes de capture-recapture des taux d'occurrence (numérateurs) des maladies étudiées ; (ii) d'estimer les populations exposées (dénominateurs). Cela passe par des approches développées au CIRAD⁷ et/ou à mettre en œuvre comme les méthodes de capture-recapture appliquée aux recensements des individus exposés (populations cibles).

Les très faibles (VMN) voire nulles (VIA) viro-prévalences observées nécessiteraient de développer des méthodes alternatives d'échantillonnage et de groupage d'échantillons biologiques⁸ et/ou d'avoir recours à des marqueurs immunologiques. Dans ce domaine, l'expérience du projet EPIAAF - projet financé par la FAO et géré par le CIRAD en collaboration avec le RVC (UK), le FLI (Allemagne) et l'ULB (Belgique) ; rapport en cours de finalisation - est instructive. Les résultats de ce projet montrent que dans les pays ayant connu un épisode de H5N1, aucune souche VIA n'a pu être détectée et que seules quelques souches de VMN ont été isolées. Par contre, les résultats sérologiques IA et MN sont exploitables pour l'identification de facteurs de risque et de facteurs protecteurs.

L'évaluation de la vaccination contre la maladie de Newcastle est à mettre en œuvre en Afrique sub-saharienne. Elle peut être abordée au travers de résultats des études épidémiologiques d'observation, en analysant les données sérologiques par rapport aux statuts vaccinaux déclarés par les éleveurs et les services officiels, et/ou d'études expérimentales de type cas-témoin ou

⁶ Mais l'absence de bases de sondage facilement utilisable à la fois en élevage traditionnel en Afrique et pour les oiseaux sauvages nécessiterait l'application de méthodes alternatives (méthodes spatiales par exemple)

⁷ Lesnoff M. *Evaluation of 12-month interval methods for estimating animal-times at risk in a traditional African livestock farming system*. *Prev Vet Med*. 2008 15;85(1-2):9-16

⁸ Deux aspects sont à considérer dans le *pooling* : l'aspect laboratoire et les seuils de détection quand des échantillons biologiques sont regroupés et l'aspect statistique (probabiliste) nécessaire à l'interprétation des résultats -- cf. méthodes fréquentistes ou bayésiennes développées par les groupes de l'Univ. Davis, AusVet, Vose Consulting.

"avant-après" en prenant en compte la dynamique des populations vaccinées. Une étude de ce type est ainsi programmée en Éthiopie.

Dans ce contexte, nous considérons que la séro-épidémiologie, peu mise en avant dans le projet GRIPAVI, est à développer que ce soit en Afrique pour définir précisément les cas (*case-definition*) à différentes échelles et dans la situation actuelle - i.e. absence de H5N1, circulation potentielle d'autres souches d'VIA et de souches de VMN - et au Vietnam pour le suivi des souches H5N1, d'autres souches HP ou LPAI, des souches porcines et de la vaccination (sero-monitoring). A cet effet, des contacts ont été développés avec l'Institut Pasteur de Hong Kong pour mettre en œuvre des techniques avancées en sérologie, notamment en utilisant des pseudo-particules et de techniques de micro-neutralisation. Une synthèse est en préparation⁹. Il est également indispensable de mettre en œuvre des méthodes d'évaluation des performances de ces tests sur le terrain.

Dans ce cadre, il serait nécessaire de mettre en place au cours du premier semestre 2009 **un atelier ou école-chercheur GRIPAVI sur la qualité des données en épidémiologie**. Cet atelier, à partir des premiers résultats du projet et d'autres projets (ex. EPIAAF), des difficultés rencontrées (sondages, biais, techniques de screening au laboratoire, etc.), d'exposer et de débattre des méthodes d'évaluation des performances des tests, des capacités des laboratoires partenaires, des méthodes de capture-(marquage)-recapture utilisables pour quantifier certains paramètres démographiques et épidémiologiques, des approches participatives (surveillance), des données et paramètres nécessaires aux modèles, du traitement des données manquantes, etc. cet atelier permettrait de réunir les partenaires et thésards du sud, de mutualiser les expériences sur le terrain et de renforcer l'harmonisation des approches et procédures.

En outre, un atelier relatif à la modélisation, associant les partenaires extérieurs au projet GRIPAVI (ENVL, RVC, etc.) mais partageant données et/ou terrains serait à organiser début 2009 pour faire le point sur les multiples modèles qui commencent à être construits, sur les données et paramètres disponibles et nécessaires pour les alimenter ; et pour éviter les redondances et favoriser la mutualisation de compétences en biostatistiques, mathématiques et informatique.

Un atelier relatif à l'intégration de la socio-économie et de l'épidémiologie quantitative serait également à organiser courant 2010 d'une part pour faire le point sur les méthodes et approches existantes et à mettre en place dans le cadres de collaborations déjà fonctionnelles (UMR CIRAD-MOISA, FAO) ou à venir (IFPRI) et d'autre part pour mieux définir les contours d'une épidémiologie évaluative adaptée aux contextes des pays du Sud. Il pourra se faire dans le cadre de la restitution finale des acquis du projet.

A l'issue de la première année du projet, les diverses conventions été signées, les travaux de préparation – collecte et analyse de données de base, protocoles épidémiologiques - et sur le terrain ont débuté. Les activités de recherche dans les domaines de la surveillance, de l'analyse de risque, de l'épidémiologie évaluative (vaccination) et théorique (modèles) ont abouti à des résultats préliminaires. Il est nécessaire de renforcer et réorienter certaines activités, en particulier l'utilisation de la sérologie afin d'optimiser les études épidémiologiques transversales et cas-témoins et de finaliser les bases de données et leurs procédures d'utilisation et de partage.

⁹ Roger F. & Peyre M. (CIRAD), Dauphin G. (FAO/OGFFLU), Garcia JM (Institut Pasteur). *Seroepidemiology of Avian and Swine Influenza. Review*