



HAL
open science

Modélisation de la dynamique et du contrôle de la fièvre catarrhale ovine en France

Noémie Courtejoie

► **To cite this version:**

Noémie Courtejoie. Modélisation de la dynamique et du contrôle de la fièvre catarrhale ovine en France. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2019. Français. NNT : 2019PESC0013 . tel-02502927

HAL Id: tel-02502927

<https://theses.hal.science/tel-02502927>

Submitted on 9 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT :



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ PARIS-EST

ÉCOLE DOCTORALE N°570

SANTÉ-PUBLIQUE

Spécialité de doctorat : Épidémiologie

Par

Mlle Noémie COURTEJOIE

MODÉLISATION DE LA DYNAMIQUE ET DU CONTRÔLE
DE LA FIÈVRE CATARRHALE OVINE EN FRANCE

Thèse dirigée par M. Benoît DURAND, M. Simon CAUCHEMEZ et Mme Gina ZANELLA

Soutenue le 12 juillet 2019 à l'Institut Pasteur (Paris)

Composition du Jury :

Mme Laurence MEYER	Professeure, Université Paris-Sud	Présidente
Mme Pauline EZANNO	Directrice de recherche, INRA	Rapporteure
Mme Viviane HENAUX	Chargée d'activité de recherche, ANSES	Rapporteure
Mme Maryline PIOZ	Chargée de recherche, INRA	Examinatrice
M. Timothée VERGNE	Maître de conférences, ENVT	Examineur
M. Benoît DURAND	Directeur de recherche, ANSES	Directeur de thèse
M. Simon CAUCHEMEZ	Directeur de recherche, Institut Pasteur	Co-directeur de thèse
Mme Gina ZANELLA	Chargée de mission scientifique, ANSES	Co-encadrante de thèse

Travaux réalisés :

- à l'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Laboratoire de Santé Animale, Unité d'Épidémiologie, 14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort Cedex
- à l'Institut Pasteur, Unité de modélisation des maladies infectieuses, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris

« Avance sur ta route, car elle n'existe que par ta marche »

Saint-Augustin

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont tout d'abord à **Benoît Durand**, **Gina Zanella** et **Simon Cauchemez**, mes directeurs de thèse, dont l'encadrement et l'aide précieuse ont rendu possible l'aboutissement de ces travaux de recherche. Merci pour votre gentillesse, votre soutien, votre patience et disponibilité (rudement mises à l'épreuve !) qui ont été indispensables au bon déroulement de ces trois années.

Je remercie les membres de mon jury de thèse : **Laurence Meyer**, la présidente, **Viviane Hénaux** et **Pauline Ezanno** les rapporteuses, ainsi que **Maryline Pioz** et **Timothée Vergne**, les examinateurs.

Je remercie aussi : le **Ministère de l'Agriculture** pour le financement de ce travail ; la **commission de formation doctorale des IPEF** qui a rendu cette thèse possible (**Alexandre Péry** et **Benoît Lesaffre**) ; **l'École Doctorale de Santé Publique**, pour son accompagnement et soutien (**Florence Ménégaux**, **Fabienne Renoirt** et **Jean Bouyer**) ; ainsi que **l'ANSES** et **l'Institut Pasteur**.

Merci aux membres de mes deux équipes d'accueil pour l'ambiance chaleureuse, le cadre de travail stimulant et enrichissant. Merci aux membres de **l'unité EPI (ANSES)** : **Benoît Durand**, **Gina Zanella**, **Maud Marsot**, **Laëtitia Canini**, **Hélène Ladreyt** et **Viviane Domarin** ; y compris à celles qui sont parties avant moi : **Malika Bouchez-Zacria**, **Mathilde Saccareau**, **Aurélié Courcoul** et **Aurore Palisson**. Merci aux membres de l'équipe **MMMI (Institut Pasteur)** : **Simon Cauchemez**, **Cécile Limouzin**, **Alessio Andronico**, **Henrik Salje**, **Nathanaël Hozé**, **Juliette Paireau**, **Birgit Nikolay**, **Catherine Eisenhauer**, **Lin Wang**, **Paolo Bosseti** ; y compris à celles et ceux qui sont parties avant moi : **Quirine Ten-Bosch** et **Anthony Cousien**.

Mes remerciements vont aussi aux personnes qui ont participé de près ou de loin à ce projet, et qui m'ont aidée à le réaliser : **Laure Bournez**, les membres du **LNR FCO (Corinne Sailleau, Emmanuel Bréard et Stéphan Zientara)**, **Lisa Cavalerie**, **Damien Vitour**. Merci à l'unité **EpiMai** pour les échanges et conseils tout au long de ma thèse : **Barbara Dufour**, **Julie Rivière**, **Valentine Poirier** et **Guillaume Crozet**.

Merci à ma **famille** qui m'a accueillie et supportée ! Merci notamment à **Laurence**, **Claire**, **Andrée** et **Louis**. Merci également à **Isabelle**, **Philippe** et **Paul** pour votre accueil chaleureux.

Merci à **Nicolas**, pour tout, pour ton soutien au quotidien, ta patience et le courage que tu m'as donné.

Merci à mes **amies** et **amis** qui m'ont permis de m'évader. Merci notamment aux thésards parmi vous qui m'ont donné l'exemple !!

VALORISATION DES TRAVAUX

ARTICLES SCIENTIFIQUES INTERNATIONAUX

Courtejoie N, Cauchemez S, Zanella G, Durand B. A network-based approach to modelling bluetongue spread in France. *Preventive Veterinary Medicine*, submitted.

Courtejoie N, Bournez L, Zanella G, Durand B. Quantifying bluetongue vertical transmission in French cattle from surveillance data. *Veterinary Research*, 2019.

Courtejoie N, Salje Henrik, Durand B, Zanella G, Cauchemez S. Using serological studies to reconstruct the history of bluetongue epidemics in French cattle under successive vaccination campaigns. *Epidemics*, 2018.

Courtejoie N, Zanella G, Durand B. Bluetongue transmission and control in Europe: A systematic review of compartmental mathematical models. *Preventive Veterinary Medicine*, 2018.

Courtejoie N, Durand B, Gorlier A, Bréard E, Sailleau C, Vitour D, Zientara S, Baurier F, Gourmelen C, Benoit F, Achour H, Milard C, Poliak S, Pagneux C, Viarouge C, Zanella G. Serological status for BTV-8 in French cattle prior to the 2015 re-emergence. *Transboundary and Emerging Diseases*; 65(1), 2018.

Courtejoie N, Durand B, Bournez L, Gorlier A, Bréard E, Sailleau C, Vitour D, Zientara S, Baurier F, Gourmelen C, Benoit F, Achour H, Milard C, Poliak S, Pagneux C, Viarouge C, Zanella G. Circulation of bluetongue virus 8 in French cattle, before and after the re-emergence in 2015. *Transboundary and Emerging Diseases*; 65(1), 2018.

COMMUNICATIONS ORALES LORS DE CONGRÈS SCIENTIFIQUES

ISVEE 15th (International symposium of veterinary epidemiology and economics), Bluetongue disease dynamics and control in France: from emergence to re-emergence, Chiang Mai, Thailand, 2018.

Journées de l'ANSES, Dynamique et contrôle de la fièvre catarrhale ovine en France : de l'émergence à la réémergence, Maisons-Alfort, France, 2018. Prix de la meilleure communication orale dans la catégorie doctorants et post-doctorants.

POSTERS SCIENTIFIQUES LORS DE CONGRÈS SCIENTIFIQUES

Epidemics6, Seroepidemiological reconstruction provides insight into the impact of vaccination campaigns: bluetongue epidemic in France as a case study, Sitges, Spain, 2017.

Epizone, Serological status for BTV-8 in French cattle prior to the 2015 re-emergence, Paris, France, 2017.

JDD Pasteur, Journées du département d'épidémiologie et d'infectiologie de l'Institut Pasteur, Domaine de Rebetz (2017) et Domaine de Maintenon (2018).

AUTRES COMMUNICATIONS

Labex IBEID, Points d'avancement des travaux de l'unité EPI sur la FCO en faune domestique, janvier et juin 2017, Maisons-Alfort, France.

RÉSUMÉ

Le sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV-8) s'est largement propagé en France en 2007/09 et a eu un fort impact économique. La vaccination, d'abord obligatoire puis facultative, a permis de recouvrer un statut indemne fin 2012, mais l'épizootie a repris en 2015. Il est possible que le BTV-8 n'ait jamais cessé de circuler. Cette thèse visait à clarifier l'épidémiologie du BTV-8 de l'émergence à la réémergence et à apporter une analyse critique des modalités de surveillance et de contrôle, à l'aide de méthodes variées de modélisation. Par des analyses de facteurs de risque, nous avons caractérisé l'immunité des bovins au moment de la réémergence et mis en évidence une circulation antérieure du BTV-8. Par des modèles catalytiques développés dans un contexte bayésien, nous avons ajouté une dimension temporelle, estimé l'ampleur de l'infection, séparé la contribution de mécanismes de séroconversion (infection et vaccination) et de transmission (vectorielle et transplacentaire), estimé la probabilité de transmission verticale (> 50 % en 2016), et évalué la vaccination facultative (peu suivie en 2011/12, avec des contrastes régionaux). Nous avons synthétisé l'ensemble des informations disponibles et développé un modèle mathématique, dynamique et stochastique, représentant différents mouvements d'hôtes et de vecteurs par des réseaux de contacts. Nous avons identifié les mesures ayant été efficaces (vaccination obligatoire, restrictions commerciales) et proposé une gestion alternative (ciblage de la vaccination en urgence en amont du front, contrôle des mouvements au pâturage). Enfin, nous avons apporté un faisceau d'arguments en faveur d'une circulation continue et non détectée du BTV-8.

Mots-clés : fièvre catarrhale ovine, maladie vectorielle, modélisation dynamique, réseaux de contacts, surveillance, vaccination

ABSTRACT

Bluetongue virus serotype 8 (BTV-8) spread throughout France in 2007/09 and had a strong economic impact. Vaccination, first mandatory then voluntary, allowed regaining a disease-free status in December 2012, but a new outbreak occurred in August 2015. BTV-8 may have kept circulating all along. The aim of this thesis was to clarify the epidemiology of BTV-8 from emergence to re-emergence and to provide a critical analysis of surveillance and control measures, using various modelling tools. Using risk factor analyses, we characterized the immunity of cattle at the time of re-emergence and detected low-level BTV-8 circulation prior to that date. Using catalytic models developed in a Bayesian context, we added a time dimension, we separated the contribution of seroconversion mechanisms (infection and vaccination) and transmission mechanisms (vector-borne and transplacental), we estimated the burden of infection and the probability of vertical transmission ($> 50\%$ in 2016), and we assessed the coverage of voluntary vaccination (poorly implemented in 2011/12, with regional contrasts). We synthesized all available information and developed a mathematical, dynamic and stochastic model, using contact networks to represent different types of host and vector movements. We identified the control measures that had been effective (mandatory vaccination, trade restrictions), and suggested alternative ones (targeting emergency vaccination ahead of the front, controlling movements on pastures). Finally, we provided arguments in favor of a continuous and undetected BTV-8 circulation.

Keywords: Bluetongue, vector-borne disease, dynamic modelling, contact network, surveillance, vaccination

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES TABLEAUX	14
INDEX DES FIGURES	15
INDEX DES ANNEXES	16
INDEX DES ABBRÉVIATIONS	17
INTRODUCTION GÉNÉRALE	18
1. LA FIEVRE CATARRHALE OVINE	18
1.1. <i>Présentation générale de la FCO</i>	18
1.2. <i>Agent pathogène et conséquences sanitaires</i>	18
1.3. <i>Cycle épidémiologique et voies de transmission</i>	19
2. UN CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE EUROPEEN EN MUTATION	21
2.1. <i>Incursions de plus en plus fréquentes du BTV</i>	21
2.2. <i>Spécificités du BTV-8 à l'origine de l'épizootie Européenne de 2006/09</i>	22
2.2.1. <i>Cadre clinique et transmission transplacentaire</i>	22
2.2.2. <i>Capacité de survie aux hivers tempérés</i>	22
3. DYNAMIQUE ET CONTROLE DE LA FCO EN FRANCE	24
3.1. <i>Modalités de lutte sanitaire contre la FCO</i>	24
3.1.1. <i>Obligation de lutte sanitaire sur le territoire national</i>	24
3.1.2. <i>Principaux moyens de lutte à disposition</i>	24
3.1.3. <i>Conséquences économiques</i>	25
3.2. <i>Retour sur les épizooties de BTV-8 en France continentale</i>	26
3.2.1. <i>Front de propagation du BTV-8 de 2006 à 2009</i>	26
3.2.2. <i>Résurgence du BTV-8 en 2015</i>	28
3.2.2.a. <i>Reprise de la circulation du BTV-8 à partir de 2015</i>	28
3.2.2.b. <i>Mise en place et évolution des mesures de lutte sanitaire</i>	29
3.2.2.c. <i>Origine de la réémergence</i>	29
3.2.2.d. <i>Spécificités cliniques de la souche en circulation</i>	30
4. LA MODELISATION EN EPIDEMIOLOGIE	30
4.1. <i>Une discipline en plein essor</i>	31
4.2. <i>Définition et typologie</i>	31
4.3. <i>Apports et utilisations potentiels de la modélisation</i>	32
5. PROBLEMATIQUES ET AXES DE RECHERCHE	33
5.1. <i>Questions de recherche</i>	33
5.2. <i>Stratégie scientifique</i>	34
5.2.1. <i>Revue bibliographique des travaux de modélisation de la FCO en Europe</i>	34
5.2.2. <i>Description du contexte de la réémergence dans le cheptel bovin français</i>	34
5.2.3. <i>Analyse des modes de transmission et de l'impact des mesures de contrôle</i>	35
5.2.4. <i>Reconstruction de la dynamique de transmission de la FCO en France</i>	35

CHAPITRE 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX DE MODÉLISATION DE LA FCO EN EUROPE	36
1. MODELISATION STATISTIQUE ET FACTEURS DE RISQUE.....	36
1.1. Méthodes d'analyses de facteurs de risque.....	36
1.2. Principaux facteurs statistiquement associés au risque de FCO.....	38
1.2.1. Facteurs liés aux hôtes : présence et déplacement.....	38
1.2.2. Facteurs liés aux vecteurs : présence, abondance et activité	39
1.2.3. Facteurs liés aux interventions humaines	40
2. MODELISATION MATHEMATIQUE ET DYNAMIQUES DE TRANSMISSION.....	41
2.1. Modèles à compartiments de transmission dynamique.....	41
2.1.1. Remarques générales sur les modèles étudiés	41
2.1.2. Représentation des populations d'hôtes et de vecteurs.....	43
2.1.2.a. Populations d'hôtes (ruminants domestiques).....	43
2.1.2.b. Populations de vecteurs (<i>Culicoïdes</i>).....	45
2.1.3. Représentation des processus dynamiques	47
2.1.3.a. Transmission intra-élevage (modèles animaux-centrés).....	47
2.1.3.b. Transmission inter-élevages.....	48
2.1.3.c. Dynamique de population et saisonnalité de l'activité vectorielle	48
2.1.4. Intégration des mesures de contrôle	49
2.1.5. Indicateurs de transmission de la FCO.....	50
2.1.6. Paramétrisation et confrontation aux données d'observation	51
2.2. Enseignements épidémiologiques et considérations pratiques	52
2.2.1. Dynamique de transmission de la FCO lors des épizooties de 2006/09	52
2.2.2. Impact des mesures de contrôle.....	53
2.2.3. Orientations pratiques découlant de ces modèles	54
2.2.3.a. Cartographie des zones à risque	54
2.2.3.b. Évaluation du risque d'introduction puis de propagation sous diverses stratégies de contrôle	55
2.2.3.c. Utilisation des analyses de risque dans la prise de décision	56
2.3. Dépendance des enseignements tirés aux hypothèses de modélisation.....	57
2.4. Processus épidémiologiques négligés	58
2.4.1. Hivernage du BTV-8.....	58
2.4.2. Stratégies de contrôle vectoriel	59
2.4.3. Transmission directe	59
2.4.4. Mouvements d'animaux sur de petites distances.....	60
2.4.5. Autres hôtes potentiels	60
3. CONCLUSION	61
CHAPITRE 2. DESCRIPTION DU CONTEXTE DE LA RÉÉMERGENCE DANS LE CHEPTEL BOVIN FRANÇAIS	62
1. INTRODUCTION	62
2. MATERIEL ET METHODES.....	63
2.1. Enquêtes sérologiques rétrospectives	63
2.1.1. Zone d'étude	63
2.1.2. Population cible et plan d'échantillonnage.....	64
2.1.2.a. Mise en évidence d'une éventuelle circulation virale.....	64
2.1.2.b. Caractérisation de l'immunité résiduelle en population générale.....	65
2.1.3. Analyses de laboratoires	66

2.1.4. Analyses descriptives	66
2.2. Bases de données utilisées	66
2.2.1. Base de données nationale d'identification des bovins (BDNI)	67
2.2.2. Situation géographique.....	67
2.2.3. Historique de la FCO et des mesures de contrôle.....	67
2.2.3.a. Notifications de foyers à BTV-8	67
2.2.3.b. Vaccination contre le BTV-8	68
2.2.3.c. Données sérologiques additionnelles	68
2.3. Analyses statistiques	68
2.3.1. Chez les bovins non vaccinés	68
2.3.2. En population générale.....	69
2.3.2.a. Variables d'exposition	69
2.3.2.b. Identification des facteurs de risque de séropositivité.....	71
2.3.2.c. Prédiction de l'évolution de la séoprévalence	71
3. RESULTATS.....	72
3.1. Circulation virale antérieure à la date officielle de réémergence	72
3.2. Caractérisation de l'immunité résiduelle à l'hiver précédant la réémergence.....	74
3.2.1. Résultats descriptifs	74
3.2.2. Facteurs de risque associés à la séropositivité.....	77
3.2.3. Reconstruction de l'évolution spatiale et temporelle de la séoprévalence	79
4. DISCUSSION	81
4.1. Circulation virale antérieure à la date officielle de réémergence	81
4.2. Caractérisation de l'immunité résiduelle à l'hiver précédant la réémergence.....	81
4.3. Limites des deux enquêtes sérologiques rétrospectives	83
5. CONCLUSION	84
CHAPITRE 3. ANALYSE DES MODES DE TRANSMISSION ET DE L'IMPACT DES MESURES DE CONTRÔLE	86
1. INTRODUCTION	86
2. ÉVOLUTION TEMPORELLE DE LA SEROPREVALENCE DANS LE CHEPTEL BOVIN SOUS L'EFFET DE LA VACCINATION ET DE L'INFECTION	88
2.1. Matériel et méthodes.....	88
2.1.1. Zone d'étude	88
2.1.2. Sélection des sérums et analyses de laboratoires.....	89
2.1.3. Reconstruction de l'historique d'exposition.....	90
2.1.3.a. Reconstruction de la probabilité semestrielle de séroconversion	90
2.1.3.b. Évolution de la proportion de bovins sensibles sur la période d'étude.....	91
2.1.3.c. Évaluation et validation du modèle <i>in silico</i>	91
2.1.3.d. Contribution relative de l'infection et de la vaccination	92
2.1.3.e. Performance du modèle et adéquation aux données	92
2.2. Résultats.....	93
2.3. Discussion.....	97
3. QUANTIFICATION DE LA TRANSMISSION VERTICALE CHEZ LES BOVINS.....	100
3.1. Matériel et méthodes.....	100
3.1.1. Données et zone d'étude	100
3.1.2. Sélection et nettoyage des données	102

3.1.3. Estimation de la transmission verticale et vectorielle.....	104
3.1.4. Expériences <i>in silico</i>	107
3.1.5. Application aux données réelles.....	107
3.1.5.a. Sélection de la zone d'étude.....	107
3.1.5.b. Quantification de la transmission verticale et vectorielle dans la zone sélectionnée.....	108
3.1.5.c. Analyse de sensibilité.....	108
3.2. <i>Résultats</i>	108
3.2.1. Sélection d'une zone d'étude fortement exposée aux piqûres infectantes	108
3.2.2. Résultats de l'inférence	109
3.3. <i>Discussion</i>	112
4. CONCLUSION	116
CHAPITRE 4. RECONSTRUCTION DE LA DYNAMIQUE DE TRANSMISSION DE LA FCO EN FRANCE.....	118
1. INTRODUCTION	118
2. ANALYSE DES RESEAUX DE CONTACTS	119
2.1. <i>Matériel et méthodes</i>	119
2.1.1. Données	119
2.1.2. Définition des réseaux.....	120
2.1.3. Analyse topologique des réseaux	120
2.2. <i>Résultats</i>	121
2.3. <i>Discussion</i>	122
3. TRANSMISSION DE LA FCO EN FRANCE	123
3.1. <i>Matériel et méthodes</i>	123
3.1.1. Données	123
3.1.2. Conceptualisation du modèle et paramétrisation	124
3.1.2.a. Modèle à compartiments	124
3.1.2.b. Transmission intra-canton du BTV	126
3.1.2.c. Transmission inter-canton du BTV	127
3.1.2.d. Mesures de détection et de contrôle	128
3.1.3. Estimation des paramètres.....	129
3.1.4. Sélection de modèle	130
3.1.5. Validation et exploitation du modèle	130
3.1.6. Études de simulation : exploration de scénarios de contrôle alternatifs	132
3.2. <i>Résultats</i>	132
3.2.1. Description de la zone d'étude	132
3.2.2. Sélection de modèle et estimation des paramètres	132
3.2.3. Adéquation aux données et validation externe	133
3.2.4. Exploitation du modèle	136
3.2.5. Exploration de mesures de contrôle alternatives	140
3.2.6. Analyses de sensibilité	142
3.3. <i>Discussion</i>	142
4. CONCLUSION	147

DISCUSSION GÉNÉRALE	148
1. ENJEUX ET DEMARCHE SCIENTIFIQUE	148
2. ENSEIGNEMENTS SUR LA DYNAMIQUE DE LA FCO EN FRANCE.....	148
2.1. <i>Ampleur réelle de l'infection</i>	148
2.2. <i>Mécanismes de transmission et de persistance du BTV-8</i>	149
2.3. <i>Cas particulier de la réémergence</i>	151
3. RETOUR CRITIQUE SUR LE CONTROLE DE LA FCO EN FRANCE.....	152
3.1. <i>Contrôle des mouvements de ruminants</i>	152
3.2. <i>Vaccination</i>	153
3.3. <i>Surveillance programmée entre les deux épizooties</i>	154
4. APPORT DES DIFFERENTES METHODES DE MODELISATION UTILISEES	155
4.1. <i>Pour la compréhension des épizooties et l'évaluation des mesures de contrôle</i>	155
4.2. <i>Pour une prise de décision informée en cas d'épizootie</i>	157
5. PERSPECTIVES	158
6. CONCLUSION	159
BIBLIOGRAPHIE	160
ANNEXES.....	173

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques générales des 13 articles décrivant des analyses de facteurs de risque.	37
Tableau 2. Caractéristiques générales des 21 articles décrivant des modèles à compartiments.	42
Tableau 3. Cadres de modélisation dans les 17 articles décrivant en détail les dynamiques de transmission.	46
Tableau 4. Résultats des tests ELISA et SNT pour les sérums de jeunes bovins non vaccinés.	73
Tableau 5. Caractéristiques des bovins prélevés à l’hiver 2014/15 dans les sept départements du transect. ...	75
Tableau 6. Résultats des tests ELISA et estimation des séroprévalences à l’hiver 2014/15 dans le transect. ...	76
Tableau 7. Séroprévalence individuelle par classe d’âge à l’hiver 2014/15.	77
Tableau 8. Résultats du modèle mixte de régression logistique expliquant la séroprévalence en 2014/15	78
Tableau 9. Séroprévalences reconstruites dans sept départements aux hivers 2012/13, 2013/14 et 2014/15.	80
Tableau 10. Proportions de bovins positifs en RT-PCR dans la zone d’étude.	109
Tableau 11. Estimation de la part d’infection par transmission verticale dans la population d’étude.	111
Tableau 12. Valeurs des paramètres fixés.	129

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Cycle de transmission du BTV.	20
Figure 2 : Épizootie de 2007/09 en France continentale.	27
Figure 3. Filiation des articles décrivant des modèles centrés sur l'animal.	44
Figure 4. Situation épidémique en France continentale à l'hiver 2015/16.	64
Figure 5. Variable catégorielle tenant compte de l'exposition des bovins à l'épizootie de 2007/09.	70
Figure 6. Résultats de l'enquête sérologique rétrospective chez les jeunes bovins non vaccinés.	74
Figure 7. Séroprévalence individuelle par classe d'âge à l'hiver 2014/15.	77
Figure 8. Reconstruction des séroprévalences en France aux hivers 2012/13, 2013/14 et 2014/15.	80
Figure 9. Zone d'étude et contexte épidémiologique à chaque hiver de prélèvement.	89
Figure 10. Reconstruction de la probabilité de séroconversion et de la proportion de bovins sensibles.	94
Figure 11. Estimation de la contribution relative de l'infection et de la vaccination entre 2007 et 2016.	96
Figure 12. Carte des résultats des tests de détection d'ARN de BTV-8 réalisés en 2016.	101
Figure 13. Sélection de sous-populations de bovins différemment exposés à la transmission verticale.	103
Figure 14. Voies d'infection chez les bovins différemment exposés à la transmission verticale.	105
Figure 15. Zone d'étude avec un fort niveau de circulation virale vectorielle de juin à décembre 2016.	109
Figure 16. Résultats de l'inférence : estimation des probabilités de transmission verticale et vectorielle.	110
Figure 17. Analyse de sensibilité vis-à-vis de deux durées de détection (ARN viral, anticorps colostraux).	112
Figure 18. Représentation et analyse des réseaux dont les nœuds sont des cantons.	121
Figure 19. Représentation schématique des modèles à compartiments (bovins, ovins).	125
Figure 20. Distributions <i>a posteriori</i> des trois paramètres estimés.	133
Figure 21. Validation externe : distribution spatio-temporelle de l'infection apparente.	134
Figure 22 : Source initiale d'infection.	136
Figure 23. Reconstruction de la séroprévalence et de la proportion de ruminants infectés de 2007 à 2010.	137
Figure 24. Cantons primo-déclarants après l'épizootie de 2007/09.	138
Figure 25. Évaluation de la campagne de vaccination en urgence de 2008 par département.	139
Figure 26. Stratégie alternative de vaccination en urgence en 2008.	139
Figure 27. Impact des scénarios de contrôle alternatifs sur la propagation et la taille des épizooties.	141

INDEX DES ANNEXES

Annexe 1. Séroprévalences individuelles par classe d'âge chez les bovins du transect, hiver 2014/15	174
Annexe 2. Résultats du modèle mixte de régression logistique sans la variable département.....	174
Annexe 3. Évolution de la proportion et du nombre de bovins sensibles dans plusieurs populations ...	175
Annexe 4. Model fit et validation des modèles catalytiques.....	176
Annexe 5. Expériences in silico pour évaluer la capacité d'estimation du modèle catalytique.....	178
Annexe 6. Expériences in silico pour tester le modèle dans des populations synthétiques.....	181
Annexe 7. Indicateurs de la convergence des chaînes (transmission verticale et vectorielle)	186
Annexe 8. Détails sur la structure du modèle compartimental	187
Annexe 9. Informations détaillées sur les paramètres fixes du modèle.....	189
Annexe 10. Détails sur l'estimation des paramètres	191
Annexe 11. Comparaison et sélection de modèle avec ABC-RF	193
Annexe 12. Évaluation de la capacité du cadre de modélisation à estimer des paramètres connus	195
Annexe 13. Adéquation du modèle aux données (model fit).....	197
Annexe 14. Analyses de sensibilité	198
Annexe 15. Évolution du volume des échanges commerciaux de bovins entre cantons (2007-2015)...	201

INDEX DES ABBRÉVIATIONS

- ABC : *Approximate Bayesian computation*
- AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments, devenue l'ANSES après fusion avec l'AFSSET (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail)
- AIC : Critère d'information d'Akaike
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- APMC : *Adaptive population Monte-Carlo*
- ARN : Acide ribonucléique
- AUC : Aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*)
- BDNI : Base de données nationale d'identification
- BTV : Virus de la fièvre catarrhale ovine (*bluetongue virus*)
- CLC : *CORINE* (Coordination de l'information sur l'environnement) *land cover*
- DGAI : Direction générale de l'alimentation du Ministère de l'agriculture
- EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
- EIP : Période d'incubation extrinsèque
- ELISA : Méthode de dosage immuno-enzymatique sur support solide
- ENVT : École nationale vétérinaire de Toulouse
- FCO : Fièvre catarrhale ovine
- IBEID : Biologie intégrative des maladies infectieuses émergentes
- IBR : Rhinotrachéite infectieuse bovine
- IC : Intervalle de confiance
- IC_r : Intervalle de crédibilité
- INRA : Institut national de la recherche agronomique
- LabEx : Laboratoire d'excellence
- LNR : Laboratoire national de référence
- LVD : Laboratoire vétérinaire départemental
- MCMC : Méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov
- OR : Rapport des cotes (*odds ratio*)
- RT-PCR: Réaction en chaîne par polymérase quantitative
- Se : Sensibilité
- SNT : Séroneutralisation
- Sp : Spécificité

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. La fièvre catarrhale ovine

1.1. Présentation générale de la FCO

La fièvre catarrhale ovine (FCO) ou maladie de la langue bleue (*bluetongue*) est une arbovirose affectant les ruminants domestiques (ovins, bovins, caprins) et sauvages (antilopes, cerfs, camélidés). Il existe de multiples sérotypes du virus responsable de la FCO : 27 ont été identifiés à ce jour (Zientara et al., 2014 ; Schulz et al., 2016). La distribution de la FCO, initialement limitée aux zones tropicales et subtropicales, s'est progressivement étendue vers le nord au cours des dernières décennies, probablement à la faveur du réchauffement climatique et des échanges commerciaux internationaux (Purse et al., 2005 ; Wilson et Mellor, 2009). Depuis 1998, les incursions en Europe se sont multipliées (Mellor et al., 2008). La France a été atteinte pour la première fois en 2000 et a connu par la suite quelques incursions d'abord limitées, jusqu'à une épizootie massive causée par l'émergence du sérotype 8 qui a balayé l'Europe entre 2006 et 2009. À ce jour, différents sérotypes circulent en Europe où la FCO est devenue enzootique dans plusieurs pays dont la France, l'Espagne, et l'Italie. Le sérotype 8 qui circule de nouveau en France depuis 2015 a commencé à se propager aux pays frontaliers (Allemagne, Belgique, Suisse).

Les virus de la FCO sont essentiellement transmis par des insectes piqueurs du genre *Culicoides*, comprenant des centaines d'espèces. *Culicoides imicola* a longtemps été considéré comme le principal vecteur de la FCO, mais d'autres espèces ont été incriminées lors des épizooties hors zones tropicales, notamment le groupe *Obsoletus* (un complexe d'espèces) qui semble jouer un rôle particulier en Europe (Saegerman et al., 2008 ; Ninio, 2011).

1.2. Agent pathogène et conséquences sanitaires

L'arbovirus responsable de la FCO est un virus à ARN double brin de la famille des *Reoviridae* et du genre *Orbivirus*, désigné par la suite sous l'acronyme de BTV (*bluetongue virus*). Les 27 sérotypes identifiés (Zientara et al., 2014 ; Schulz et al., 2016) se différencient sur la base de leurs propriétés antigéniques, c'est-à-dire de leur capacité à provoquer une réponse immunitaire et à être reconnus par des anticorps spécifiques. Ils présentent peu de proximité antigénique. Dans la plupart des cas il n'y a pas d'immunité croisée entre sérotypes distincts (Maclachlan et al., 2014), ou une immunité très partielle (notamment entre les BTV-8 et BTV-1, BTV-8 et BTV-4, Martinelle et al.,

2018). Les anticorps acquis suite à l'infection par le BTV persistent de nombreuses années (Ward et al., 1994) et sont transmis d'une femelle à sa descendance par l'intermédiaire du colostrum, le premier lait ingéré après la mise-bas. Ces anticorps dits « colostraux » persistent en moyenne 14 semaines chez les agneaux (Oura et al., 2010) et 16 semaines chez les veaux (Vitour et al., 2011).

Il existe de multiples souches de BTV pour un même sérotype du fait de l'évolution génétique des virus (mutations, réassortiments ; Zientara et Lecollinet, 2015). Le pouvoir pathogène du BTV peut considérablement varier d'un sérotype à l'autre et d'une souche à l'autre. La sévérité de la maladie est également fonction de l'espèce animale infectée. Chez les ruminants domestiques, les bovins restent généralement asymptomatiques, tandis que les formes les plus sévères sont plutôt réservées aux ovins (Saegerman et al., 2008). Les signes cliniques présentent une grande diversité, incluant fièvre, troubles respiratoires, salivation abondante, cyanose de la langue, œdème de la face, retard de croissance, troubles de la reproduction, et dans les cas les plus graves, avortements et décès (Mellor et Boorman, 1995 ; Saegerman et al., 2008).

1.3. Cycle épidémiologique et voies de transmission

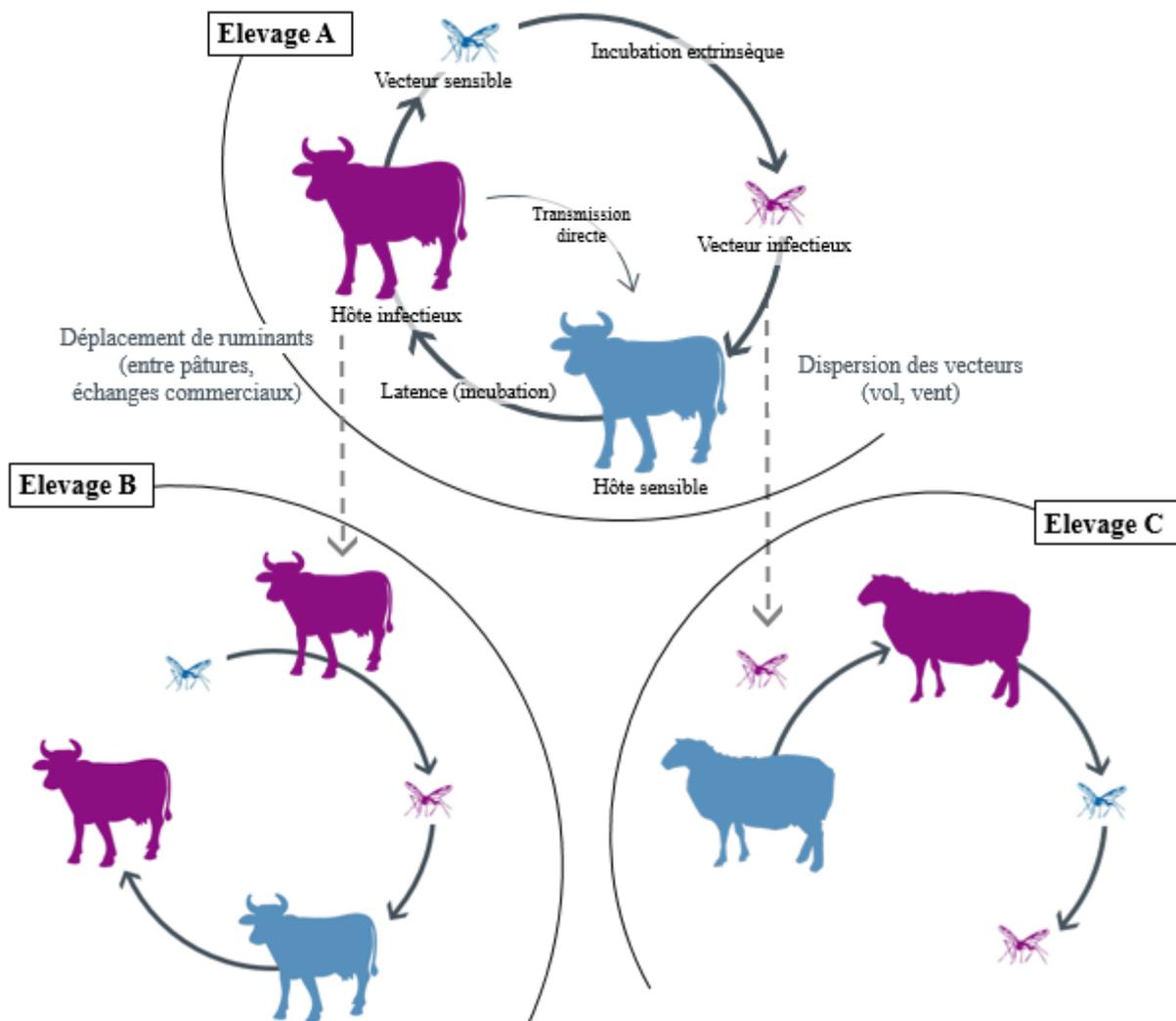
La clé de la transmission du BTV est l'insecte vecteur, le *Culicoïde*, qui s'infecte en ingérant le sang d'animaux virémiques puis assure la transmission de l'agent infectieux à l'issue de la période d'incubation extrinsèque (EIP) au cours de laquelle le virus se multiplie dans l'organisme de l'insecte puis atteint ses glandes salivaires (Figure 1). La transmission vectorielle semble essentielle au maintien de la FCO, car la circulation du BTV ne persiste que dans les aires géographiques où les conditions environnementales permettent la survie et la multiplication des *Culicoïdes*.

Les hôtes jouent également un rôle épidémiologique crucial. Les bovins, qui ont une virémie longue (Katz et al., 1994 ; MacLachlan et al., 1994), constituent des sources infectieuses sur des périodes allant jusqu'à deux mois, et pouvant rester inaperçues en cas d'infection asymptomatique. Les bovins participent ainsi probablement davantage à la persistance et à la propagation du virus que les petits ruminants dont la virémie est plus courte (Worwa et al., 2010 ; Eschbaumer et al., 2012). En sus des ruminants domestiques, le virus peut se propager chez les ruminants sauvages : de fortes prévalences ont notamment été relevées dans certaines populations de cerfs élaphe (*Cervus elaphus*) lors de l'épizootie domestique de 2007/09 (Rossi et al., 2014). De plus, ces cerfs ont une virémie longue, probablement du même ordre de grandeur que celle des bovins et leur densité est comparable à celle du bétail dans certaines parties de l'Europe (Falconi et al., 2011). Néanmoins, la capacité du cerf à transmettre le BTV au vecteur n'a pas encore été prouvée et l'absence de propagation de la FCO en dehors des zones avec foyers de ruminants domestiques suggère que le cerf élaphe est plus un hôte accidentel qu'un réservoir (Rossi et al., 2014). Il est également possible que la compétence

des espèces et populations de *Culicoides* présentes dans les zones boisées ne soit pas la même que celle des vecteurs des zones ouvertes et des pâtures. Ainsi, le rôle des ongulés sauvages dans la persistance et/ou la propagation du BTV reste mal compris (Falconi et al., 2011 ; Rossi et al., 2014).

Figure 1. Cycle de transmission du BTV.

Transmission du BTV au sein d'un élevage (élevage A), et d'un élevage à l'autre par déplacement de ruminants domestiques (élevage B) ou dispersion de vecteurs (élevage C).



Il existe des voies de transmission directes de la FCO, bien que généralement considérées comme secondaires : du BTV a été mis en évidence dans la semence de taureaux infectés (Bowen et Howard, 1984 ; Howard et al., 1985), associé à une possibilité de transmission aux vaches sensibles ; le BTV peut également atteindre le fœtus *via* le placenta (Santman-Berends et al., 2010c ; Saegerman et al., 2011 ; van der Sluijs et al., 2013b) ; et quelques rares cas de transmission par voie orale après ingestion de lait infecté ont été décrits (Menziés et al., 2008 ; Backx et al., 2009). L'importance de ces voies dans la propagation et la persistance de la FCO fait encore débat.

2. Un contexte épidémiologique européen en mutation

2.1. Incursions de plus en plus fréquentes du BTV

Avant le XXI^e siècle, l'Europe n'a connu que des incursions sporadiques du BTV depuis l'Afrique et le Moyen-Orient. Il semblait alors que les conditions favorables à la propagation de la FCO n'étaient réunies que dans quelques zones du Portugal, de l'Espagne, de Chypre et dans quelques îles grecques (Mellor et al., 2008). À partir de 1998, l'Europe a été confrontée à un changement radical dans l'épidémiologie de la FCO avec des incursions de plus en plus fréquentes, atteignant des pays où le BTV n'avait encore jamais été détecté. Entre 1998 et 2005, au moins cinq sérotypes ont circulé en Europe : en Grèce (BTV-1, 4, 9 et 16), dans les Balkans (BTV-9 et 16), en Italie (BTV-2, 4, 9 et 16), en Espagne (BTV-2 et 4), au Portugal (BTV-4) et en Corse (BTV-2, 4 et 16) (Mellor et al., 2008 ; Saegerman et al., 2008).

En 2006, le sérotype 8 (BTV-8) a été détecté pour la première fois sur le territoire européen dans la zone de Maastricht, frontalière entre la Belgique, les Pays-Bas et l'Allemagne (Zientara et al., 2009). L'origine du virus n'a pu être établie avec certitude mais l'hypothèse la plus probable est l'introduction de *Culicoides* infectés *via* le commerce de végétaux d'ornement. Les autres pistes envisagées ont été jugées peu vraisemblables : importation non contrôlée d'un animal en phase virémique, utilisation de vaccins vivants mal atténués ou de semences contaminées (Zientara et Lecollinet, 2015). Le BTV-8 a donné lieu à la plus grande épizootie jamais décrite dans l'histoire de la FCO (Hendrickx, 2009). Il s'est largement propagé en Europe où le pic épizootique a été atteint en octobre 2007. Fin 2008, près de 100 000 élevages infectés avaient été notifiés auprès de la Commission Européenne (EU-BTNET), dont 80 % d'élevages bovins. Suite à plusieurs campagnes de vaccination dans les pays européens concernés, la situation s'est progressivement améliorée et peu de foyers ont été détectés en 2009. Le BTV-8 n'a pas été détecté en Europe entre 2010 et 2015 jusqu'à sa réémergence en France continentale. L'épizootie est toujours en cours sur le territoire français. Des foyers ont été détectés dans des pays voisins, à proximité de la frontière française : deux foyers en 2017 et 49 en 2018 en Suisse, 58 foyers en Allemagne entre décembre 2018 et mars 2019 et 4 foyers en Belgique entre février et mars 2019. Le BTV-8 a aussi circulé à Chypre en 2016, sans lien avéré avec l'épizootie française (Mercier et al., 2018).

Simultanément, d'autres sérotypes ont continué à circuler en Europe : le BTV-1 a été détecté en Italie dès 2006, puis en Espagne, au Portugal et dans le sud-ouest de la France en 2007 (Wilson et Mellor, 2009), le BTV-6 aux Pays-Bas et en Allemagne en 2008 et le BTV-11 en Belgique en 2009. Le BTV-4, détecté en Sardaigne en 2012, s'est propagé en Europe de l'est entre 2014 et 2017, atteignant 16 pays (Sailleau et al., 2018). Il a atteint la Corse en 2016, puis s'est propagé par

l'intermédiaire du commerce de bovins, d'abord à la Haute-Savoie, puis plus largement sur le territoire français (Mercier et al., 2018). Enfin, le BTV-3 a été détecté pour la première fois en Europe en 2017 (Sicile).

2.2. Spécificités du BTV-8 à l'origine de l'épizootie Européenne de 2006/09

2.2.1. Cadre clinique et transmission transplacentaire

La souche de BTV-8 qui a émergé en Europe en 2006 a eu pour particularité d'entraîner des tableaux cliniques encore jamais observés chez les bovins (Saegerman et al., 2008). Les signes cliniques les plus fréquemment observés en France chez les bovins et les ovins étaient : abattement, jetage séreux, ulcères ou croûtes sur le mufle et troubles de la reproduction (avortement, agnelage / vêlage prématuré, mortinatalité, malformation du nouveau-né et infertilité transitoire des mâles) (Zanella et al., 2010). Chez les ovins, ont également été observés : perte de poids, œdème de la face, perte de laine et boiterie ; et chez les bovins : raideur des membres, conjonctivite, œdème péri-oculaire, congestion de la muqueuse buccale, œdème au niveau des bourrelets coronaires et chute de la production laitière (Zanella et al., 2010). Le taux de guérison était très élevé chez les bovins (98 %), tandis qu'il y avait davantage de formes aiguës et suraiguës chez les ovins, avec un taux de létalité estimé aux alentours de 30 % et la persistance de séquelles dans 30 % des cas (Zanella et al., 2010).

Ce BTV-8 semblait davantage capable d'infecter le fœtus en traversant la barrière placentaire des ruminants, en comparaison aux BTV ayant circulé par le passé (Desmecht et al., 2008 ; van der Sluijs et al., 2016). L'épizootie de 2006/09 a en effet été caractérisée par un accroissement : (i) du nombre d'avortements observés parmi les bovins des zones infectées avec détection du BTV-8 chez un certain nombre d'avortons (De Clercq et al., 2008 ; Zanella et al., 2012), et (ii) du nombre de cas d'hydroencéphalopathies observés chez des avortons bovins et ovins infectés par le BTV-8 en Belgique et aux Pays-Bas (Desmecht et al., 2008 ; Wouda et al., 2008). Une série d'études a permis de mettre en évidence la transmission transplacentaire de la souche de 2006/09 chez les bovins, ovins et caprins (Backx et al., 2009 ; Worwa et al., 2009 ; Belbis et al., 2013 ; van der Sluijs et al., 2016) .

2.2.2. Capacité de survie aux hivers tempérés

Le cycle de vie des *Culicoides* dépend des conditions environnementales et particulièrement de la température. Ils survivent à l'hiver sous forme de larves en diapause (Ninio, 2011). La baisse des températures induit donc une raréfaction des populations de *Culicoides* adultes, ainsi qu'une interruption de leur activité et de la réplication du virus dans leur organisme. On aurait pu s'attendre à ce que la forte réduction de l'occurrence de piqûres infectantes (des vecteurs par les hôtes ou des

hôtes vers les vecteurs) pendant une période supérieure à la durée maximale de virémie chez l'hôte (deux mois chez les bovins) conduise à une interruption du cycle épidémiologique (Takamatsu et al., 2004). Pourtant, la baisse des températures en hiver n'a pas entraîné la disparition du BTV-8 circulant en Europe, qui a repris sa circulation après des périodes silencieuses supérieures à six mois. On parle d'hivernage pour désigner ce phénomène. Les mécanismes qui ont permis l'hivernage du BTV restent mal compris, mais ils font l'objet de plusieurs hypothèses, impliquant la survie du BTV : (i) dans la population de vecteurs, (ii) dans la population de ruminants domestiques, (iii) via un cycle de transmission à bas bruit entre vecteurs et ruminants domestiques, ou (iv) via un cycle de transmission alternatif impliquant des ruminants sauvages (Wilson et al., 2008). Cette dernière option semble peu probable compte tenu des enquêtes de prévalence en faune sauvage ; seul le cerf élaphe pourrait jouer un rôle, qui reste à clarifier, dans la transmission de la FCO (Rossi et al., 2014). La persistance du BTV dans les populations de vecteurs et/ou de ruminants domestiques peut impliquer différents modes de transmission : transmission horizontale entre individus, transmission verticale d'une femelle à sa descendance, ou être assurée par la persistance du virus chez certains individus sur de longues périodes.

Un *Culicoïde* infecté le reste *a priori* à vie, mais la survie de *Culicoïdes* adultes sur des périodes supérieures à quatre mois n'est pas plausible (Mellor et al., 2000) ; et la transmission verticale chez les vecteurs n'a pas pu être reproduite expérimentalement (Mellor, 1990 ; Osborne et al., 2015). Chez les ruminants domestiques, les bovins présentent la virémie infectieuse la plus longue, mais celle-ci ne dépasse guère deux mois (MacLachlan et al., 1994 ; Di Gialleonardo et al., 2011), sauf dans des cas extrêmes qui restent anecdotiques et donc insuffisants pour expliquer à eux seuls l'hivernage à grande échelle (Singer et al., 2001). Dans des conditions expérimentales, des ovins ont été piqués par des *Culicoïdes* plus de deux mois après la fin de la période de virémie, et du BTV a pu être isolé dans la peau prélevée au site d'inflammation (Takamatsu et al., 2004). Des mécanismes complexes ont été proposés pour expliquer cela : le BTV pourrait persister dans certains lymphocytes T activés par l'inflammation cutanée induite lors de la piqûre de *Culicoïdes* (Takamatsu et al., 2004). Cependant ces mécanismes, ainsi que leur rôle dans l'hivernage restent à explorer.

Plus vraisemblablement, l'activité virale pourrait ne pas cesser complètement, même pendant les mois d'hiver. En effet, il existe des régions de France, le long de la côte Atlantique, où l'activité vectorielle reste possible toute l'année bien qu'elle diminue en hiver (Garros et al., 2018), et des régions tempérées du centre de l'Italie où des femelles engorgées ont pu être capturées tout au long de l'hiver (Magliano et al., 2018). Par ailleurs, il est possible qu'un rôle important soit assuré par les populations de *Culicoïdes* qui trouvent refuge à l'intérieur des bâtiments d'élevages pendant les mois les plus froids, permettant une meilleure survie des femelles pares ainsi que l'émergence de nouvelles femelles nullipares (Magliano et al., 2018), et donc une activité vectorielle ininterrompue dans les

étables (Baldet et al., 2008 ; Sarvašová et al., 2016). Enfin, étant donné que la période de gestation est de neuf et cinq mois pour les bovins et ovins respectivement, la transmission en cours de gestation pourrait permettre à la durée de virémie infectieuse cumulée, chez la mère et sa descendance, de dépasser la période d'inactivité vectorielle, à condition que la progéniture reste viable. Or, la transmission verticale a été mise en évidence chez plusieurs espèces de ruminants lors de l'épizootie de BTV-8 de 2006/09 (intro.§2.2.1). Son rôle dans l'hivernage reste à clarifier. Au bilan, la survie du BTV pendant l'hiver résulte probablement de la combinaison de plusieurs mécanismes, avec un rôle particulier de l'activité vectorielle résiduelle dans les étables pendant les mois les plus froids ; et de la transmission verticale chez les ruminants.

3. Dynamique et contrôle de la FCO en France

3.1. Modalités de lutte sanitaire contre la FCO

3.1.1. Obligation de lutte sanitaire sur le territoire national

La FCO est une maladie strictement animale. Elle n'affecte pas l'homme et n'a pas d'incidence sur la qualité des denrées (viande, lait). Elle est néanmoins inscrite sur la liste des maladies du Code sanitaire pour les animaux terrestres de l'OIE, ainsi que sur la liste des dangers sanitaires de première catégorie en France (arrêté du 29 juillet 2013). À ce titre, elle doit faire l'objet d'une notification obligatoire. La détection de la FCO sur le territoire entraîne la perte du statut officiel de pays indemne de cette maladie et impacte donc les importations de ruminants domestiques (intro.§3.1.3). Ce statut ne peut être recouvré qu'en cas de non-détection de foyer pendant au moins deux années consécutives. Les mesures de gestion mises en place vis-à-vis de la FCO ont donc pour principal enjeu la préservation de la place des exportations françaises sur les marchés. Elles sont obligatoires sur le territoire français, conformément aux dispositions spécifiques au niveau européen (Directive 2007/75), ainsi qu'au titre des règles nationales de police sanitaire.

3.1.2. Principaux moyens de lutte à disposition

La surveillance est un préalable nécessaire à la mise en place de mesures de gestions appropriées. Conformément à la réglementation européenne mise en place après l'émergence du BTV-8 (CE/1266/2007, Directive 2007/75), une surveillance programmée en zones indemnes est nécessaire au maintien de ce statut. Une enquête sérologique mise en œuvre au moins une fois par an doit viser les animaux sensibles et être en mesure de détecter au minimum une prévalence cible de 20 % avec un degré de certitude de 95 %, sur la base d'un quadrillage géographique de 45x45 km.

Le dispositif de surveillance programmée (active) est complété par la surveillance événementielle (passive), reposant sur des suspicions cliniques et visant à détecter rapidement toute nouvelle introduction du virus (en zone indemne), ou le redémarrage d'une épizootie (en zone réglementée). Éleveurs et vétérinaires jouent les rôles de sentinelles dans la détection et le signalement des cas cliniques.

En cas d'épizootie, les mesures de contrôle incluent la mise en quarantaine et/ou la restriction des déplacements de ruminants domestiques lors de la période d'activité des insectes, la lutte anti-vectorielle et la vaccination des ruminants domestiques (Drouet, 2010). La vaccination est la mesure la plus efficace et la plus simple pour réduire au minimum les pertes liées à la maladie et pour tenter d'interrompre le cycle entre animaux contaminés et vecteurs. Les vaccins à virus inactivés dirigés contre la ou les souches virales en circulation procurent une immunité protectrice par la production d'anticorps similaires à ceux induits par infection naturelle (Oura et al., 2012) : certains d'entre eux sont monovalents, ciblant exclusivement le BTV-8 (BTVPUR® Alsap8, Merial ; BOVILIS BTV8®, Intervet) ; d'autres sont bivalents (BTV-4/8, Merial ; BTV-1/8, Calier).

Depuis l'émergence du BTV-8 en France, les modalités de restriction de mouvements ainsi que la taille de leurs périmètres d'application ont évolué d'une épizootie à l'autre et au cours d'une même épizootie (Drouet, 2010 ; Bournez et al., 2017). Dans l'ensemble, ces mesures comprennent la mise en place d'un périmètre interdit à proximité immédiate des foyers (~20 km) et d'une zone réglementée au-delà de ce périmètre (de 90 à 150 km selon les épizooties). Les mouvements commerciaux de ruminants domestiques sont interdits dans le périmètre interdit et de la zone réglementée vers la zone indemne, mais ils sont autorisés au sein de la zone réglementée. Les sorties de zone réglementée restent tout de même possibles sous réserve de dérogations et selon des protocoles spécifiques autorisant notamment les exports à destination d'autres États membres (CE/1266/2007, Directive 2007/75). Le tracé des zones est dynamique : il évolue à mesure de la progression de l'infection. Il est également possible de définir des zones saisonnièrement indemnes pour tenir compte de l'absence de transmission du BTV pendant les périodes d'inactivité vectorielle (Garros et al., 2018).

3.1.3. Conséquences économiques

Les maladies affectant le bétail sont un fléau pour la France, premier pays exportateur européen de bovins vifs avec plus d'un million de têtes de bétail exportés chaque année (France Agrimer, 2018). À titre d'exemple, en 2016, 1,1 million de bovins de plus de 80 kg ont été exportés en 2016, essentiellement vers l'Italie (820 000) et l'Espagne (145 000) pour engraissement, et 169 000 veaux de moins de 80 kg ont été exportés, essentiellement vers l'Espagne (95 %). La FCO et la lutte contre cette maladie engendrent des coûts directs et indirects pour les éleveurs, ainsi que

pour l'État. Pour les éleveurs, l'impact économique de la FCO peut se traduire par des pertes de production du fait d'une morbidité importante et d'une mortalité significative, ainsi que par des frais directs et indirects liés à la maladie. Les pertes de production sont dues aux décès, aux avortements, aux troubles de la fertilité, à la baisse de production ou de performance des animaux malades (en 2007/09, la baisse de production laitière était estimée à 10 % par vache infectée par le BTV-8) (Mounaix et al., 2010). Les frais directs et indirects liés à la maladie sont dus au traitement des animaux malades, au surplus de travail pour surveiller et manipuler ces animaux, à la surveillance accrue des animaux reproducteurs, à la vaccination, et surtout aux restrictions de circulation et de rassemblement liées à la perte du statut indemne. En effet, les protocoles encadrant les échanges commerciaux engendrent des frais supplémentaires du fait des mesures réglementaires à respecter (désinsectisation, tests de détection d'anticorps ou d'ARN viral) et des délais contraignant à l'allongement des durées d'engraissement (Mounaix et al., 2010).

À titre d'exemple, en 2007/09, ces conséquences économiques ont été variables en fonction du type d'élevage, avec une plus grande vulnérabilité des élevages ovins. La FCO a pu entraîner des pertes économiques allant de 1 à 8 % de la marge brute dans les élevages bovins laitiers, de 6 à 17 % dans les élevages bovins allaitants, et jusqu'à plus de 100 % de la marge dans les cas extrêmes observés chez les ovins allaitants (Mounaix et al., 2010). Dans certains élevages, l'ensemble de ces impacts a pu créer une situation critique du point de vue économique, allant jusqu'à remettre en cause la survie de l'exploitation et entraîner un sentiment de détresse chez les éleveurs concernés.

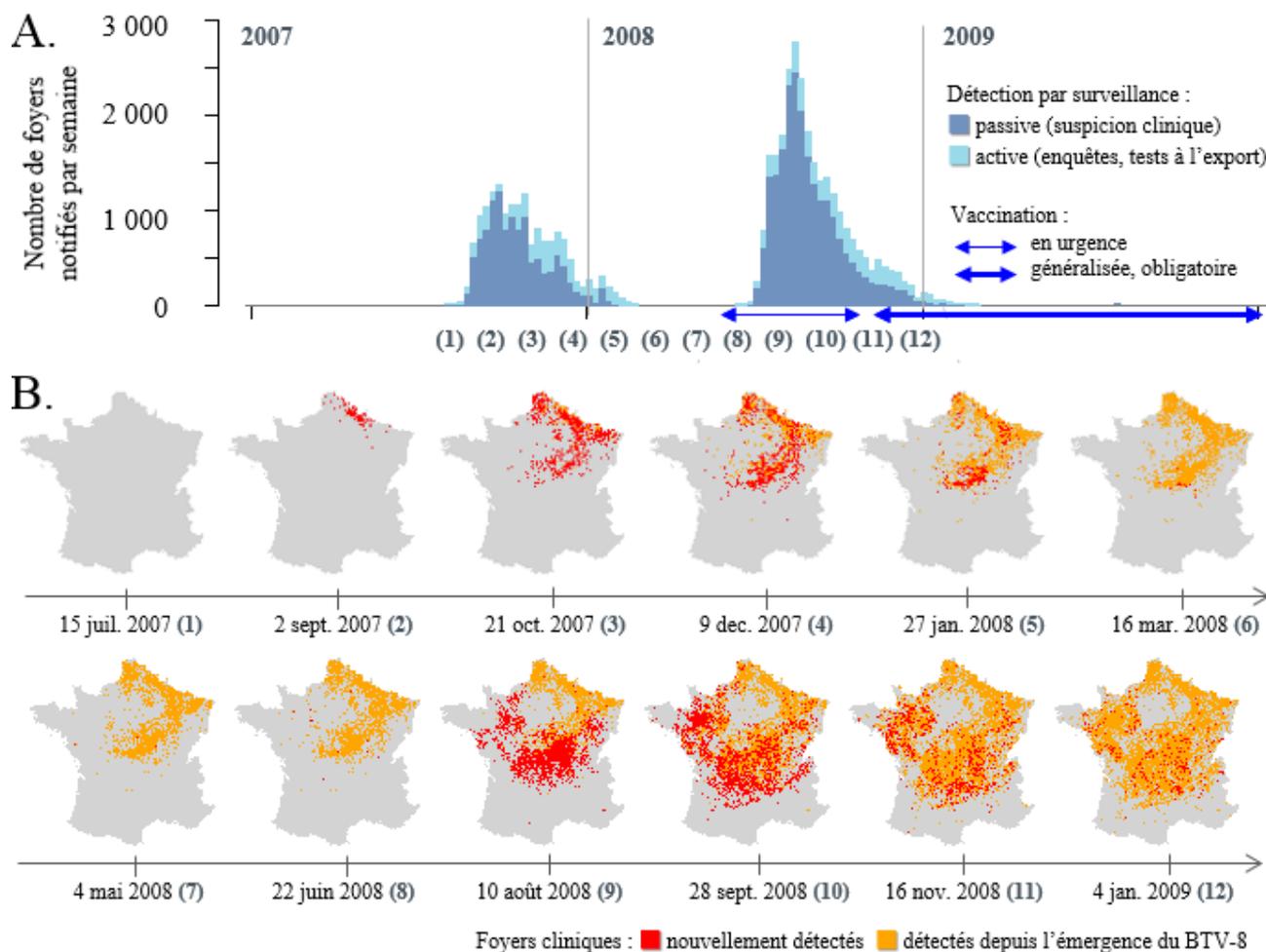
3.2. Retour sur les épizooties de BTV-8 en France continentale

3.2.1. Front de propagation du BTV-8 de 2006 à 2009

L'épizootie de FCO affectant l'Europe du nord-ouest a traversé la Belgique dans la seconde moitié de l'année 2006 et a atteint la France, d'abord faiblement en automne 2006 (6 foyers, *i.e.* élevages détenant des animaux infectés détectés), puis massivement en 2007 (plus de 15 000 foyers). Le front épizootique a essentiellement progressé du nord-est au sud-ouest, avec la plupart des foyers répartis dans la moitié nord du pays (Pioz et al., 2011). Puis la circulation a repris au printemps 2008 en direction du sud et de l'ouest, causant plus de 27 000 foyers (Figure 2). Le pic épizootique a été observé en France en 2008. Un foyer était alors défini comme un élevage détenant au moins un animal infecté, l'infection étant confirmée par détection du génome viral (par RT-PCR), ou par des tests sérologiques au tout début de l'épizootie quand l'essentiel de la population était encore naïf. En 2007/09, 90 % des animaux infectés ont été détectés par la surveillance passive, c'est-à-dire sur la base d'une suspicion clinique ensuite confirmée par un test diagnostique (Figure 2).

Figure 2 : Épidémiologie de 2007/09 en France continentale.

A. Histogramme des foyers notifiés chaque semaine en 2007/09, détectés par surveillance passive (événementielle) et active (enquêtes, tests à l'export). B. Zoom sur la propagation de la vague épidémiologique du nord-est vers le sud-ouest : cartes des foyers notifiés toutes les six semaines entre juillet 2007 et janvier 2009.



Dès la détection du BTV-8 sur le territoire français, des mesures de restriction des mouvements de ruminants domestiques ont été mises en place (Drouet, 2010). En parallèle, un vaccin inactivé anti-BTV-8 a été développé et la vaccination s'est progressivement organisée courant 2008. Lors de la campagne de vaccination en urgence de 2008, les doses vaccinales, disponibles en nombre limité, ont été préférentiellement attribuées aux zones affectées par le BTV-8 en 2007 pour permettre aux agriculteurs de retrouver des conditions de production normales (Sénat, 2008). La vaccination a pu être généralisée au cours des hivers 2008/09 et 2009/10 où deux campagnes de vaccination obligatoires, prises en charge financièrement par l'État, ont permis la distribution de 120 millions de doses (le protocole vaccinal prévoyait deux doses chez les bovins et généralement une seule chez les ovins, en fonction du vaccin utilisé). La vaccination est devenue facultative et à la charge des éleveurs fin 2010. Après cette date, il n'y a malheureusement plus eu de suivi du nombre de doses administrées. L'impact de la vaccination, couplé à l'immunité protectrice acquise après infection, s'est traduit par

un effondrement du nombre de foyers : moins de 80 en 2009 et plus aucun en 2010. Lors de cette vague épizootique, le sérotype 8 a été détecté pour la dernière fois en décembre 2009.

En décembre 2012, soit un peu plus de deux ans après la notification du dernier foyer, la France continentale a recouvré son statut indemne de FCO. En conséquence, la vaccination a été interdite et une surveillance programmée (intro.§3.1.2) a été mise en place afin de démontrer l'absence de circulation virale en zone indemne et de détecter une possible résurgence (Perrin et al., 2013). Elle a été définie afin de respecter les caractéristiques minimales exigées par la réglementation européenne (CE/1266/2007, Directive 2007/75), correspondant au prélèvement de 15 sérums de bovins par département et par an, pour y chercher d'éventuels anticorps anti-BTV.

3.2.2. Résurgence du BTV-8 en 2015

3.2.2.a. Reprise de la circulation du BTV-8 à partir de 2015

Le BTV-8 est réapparu en France continentale en septembre 2015. Un bélier issu d'un élevage mixte d'ovins et de bovins de l'Allier a présenté des signes cliniques évocateurs de la FCO et a été testé positif au BTV-8. Le séquençage du génome viral par le laboratoire national de référence (LNR FCO) a montré qu'il s'agissait quasiment de la même souche que celle ayant circulé en France en 2007/09, avec une similarité génétique parfaite dans certaines régions non-codantes et seulement quatre modifications d'acides aminés dans la séquence peptidique (Bréard et al., 2016). Des enquêtes ont eu lieu dans le cadre de la surveillance programmée afin d'évaluer l'étendue de l'infection, qui s'est avérée être déjà bien établie dans la zone (Bournez et al., 2016b). En complément, d'autres foyers ont pu être détectés par la surveillance événementielle renforcée sur l'ensemble du territoire, et par les tests à l'export mis en place dans le cadre de protocoles spécifiques permettant la sortie des animaux des zones réglementées si les conditions de dérogation étaient respectées (intro.§3.2.2.b). Un foyer était alors défini comme un élevage avec au moins un bovin ou un ovin positif par RT-PCR.

Depuis cette réémergence, la situation est devenue enzootique, et des foyers ont été détectés chaque année après une pause hivernale (de décembre à juin) (Mercier et al., 2018). Entre 2015 et 2017, 99 % des foyers ont été détectés sur la base de résultats RT-PCR obtenus chez des bovins (Bournez et al., 2017 ; Pandolfi et al., 2017). Au bilan, il y a eu détection de 149 élevages infectés en 2015, puis une nette augmentation de la circulation virale les deux années d'après, avec 1 540 et 1 678 foyers notifiés en 2016 et 2017 respectivement, soit dix fois plus qu'en 2015. Les détections ont eu lieu pour l'essentiel dans le cadre des tests à l'export : 88 % des foyers en 2015, 96 % en 2016, 90 % en 2017 ; mais également par surveillance programmée (plus intense l'année de la réémergence) : 8 % des foyers en 2015, < 1 % en 2016 et 2017. Contrairement à l'épizootie de 2007/09, peu de foyers

ont été détectés suite à une suspicion clinique : < 4 % des foyers en 2015, 3 % en 2016, et 7 % en 2017 (Bournez et al., 2017 ; Pandolfi et al., 2017).

3.2.2.b. Mise en place et évolution des mesures de lutte sanitaire

Dès 2015, pour contenir cette épizootie, des restrictions de mouvements de ruminants ont été mises en place dans une zone réglementée de 150 km autour des foyers notifiés. L'interdiction de vaccination a été levée. Les doses vaccinales disponibles dès l'automne/hiver 2015 en quantités limitées ont d'abord été réservées aux animaux partant à l'export, puis accessibles à tous à partir de mars 2016, de façon facultative et à la charge des éleveurs. Dès la fin de l'été 2016, les zones réglementées englobaient la quasi-totalité du territoire français. En période d'activité vectorielle, la vaccination est alors devenue la principale mesure permettant l'export des animaux hors des zones réglementées, vers les zones de France encore indemnes de BTV-8 ou vers d'autres pays de l'Union Européenne (CE/1266/2007, Directive 2007/75), à condition de respecter un délai d'attente de 60 jours après primo-vaccination pouvant être réduit sous réserve d'un test négatif par RT-PCR (CE/1266/2007, Directive 2007/75). Des protocoles spécifiques ont été signés avec l'Italie, l'Espagne et le Luxembourg pour que ce délai soit réduit encore davantage pour certains vaccins ; puis ce délai a été abaissé à dix jours pour tout vaccin à partir de septembre 2016 (DGAL/SDSPA/2016-281, 765, 504). L'export de bovins français non vaccinés était autorisé sous réserve qu'ils aient été protégés des piqûres de *Culicoides* 14 jours avant de quitter la zone réglementée et testés négativement par RT-PCR avant et après avoir quitté leur élevage (DGAL/SDSPA/2016-281, 765, 504), ou uniquement avant pour les bovins à destination de l'Espagne (DGAL/SDSPA/2016-281).

3.2.2.c. Origine de la réémergence

Différentes hypothèses pourraient expliquer la réémergence : la réintroduction depuis un pays tiers, une persistance non détectée du virus depuis 2010, ou une introduction par un vaccin vivant mal atténué. Mais étant donné que la souche de BTV-8 détectée dans les foyers de 2015 est quasiment identique à celle ayant circulé en 2007/09 (Bréard et al., 2016), l'hypothèse la plus plausible est la circulation à bas bruit du BTV-8 entre les deux foyers dans la faune sauvage, ou plus vraisemblablement dans les populations d'animaux domestiques (ANSES, 2015). Pourtant, la surveillance programmée mise en place en 2013 n'a pas permis de détecter de circulation virale entre les deux épizooties. Une réintroduction de la souche de 2007/09 depuis l'un des pays voisins ayant connu cette épizootie aurait été possible, mais aucun d'entre eux n'a déclaré de foyers de BTV-8 entre 2010 et 2015.

3.2.2.d. Spécificités cliniques de la souche en circulation

Alors que la souche du BTV-8 apparue en Europe en 2006 a eu un fort impact clinique, à la fois chez les bovins et chez les ovins (intro.§2.2.1), il n'y a eu que très peu de détections cliniques de 2015 à 2017 (entre 15 et 70 par an, représentant entre 3 et 7 % de l'ensemble des foyers, intro.§3.2.2.a), et essentiellement chez les bovins. Par ailleurs, la propagation du virus en France semblait plus lente que lors de l'émergence (Sailleau et al., 2017a). Bien que la souche de la réémergence possède un génome quasiment identique à celle du premier épisode de FCO à BTV-8, la possibilité d'une évolution vers une souche moins pathogène a été évoquée. Pour explorer cette hypothèse, deux lots de brebis (N = 8 par lot) ont été inoculés avec une souche de BTV-8 isolée en 2007 et en 2017 respectivement (Flannery et al., 2019). Dans le groupe BTV-8-2007, la charge virale au moment du pic de virémie était supérieure à celle du groupe BTV-8-2017, et les brebis présentaient des signes cliniques typiques de la FCO plus fréquents et plus prononcés. Chez les ovins, la souche de BTV-8 de la réémergence semble donc moins pathogène que celle de l'émergence, ce qui pourrait contribuer à expliquer l'absence quasi-totale de cas cliniques observés dans les troupeaux ovins.

Chez les animaux malades, le tableau clinique était similaire à celui de 2007/09, mais légèrement moins sévère avec comme signes les plus fréquents : abattement, dépression, chute d'appétit et anorexie (Pandolfi et al., 2018). De nombreux avortements ont aussi été rapportés, sans qu'un lien de causalité n'ait pu être déterminé du fait de l'absence d'analyse sur l'avorton (car les avortements ne font pas partie des signes d'appel de la FCO) ; 32 % des foyers cliniques détectés en 2018 l'ont été suite à des avortements (Pandolfi et al., 2018) vs 5,7 % dans un des départements fortement impacté en 2007 (Calavas et al., 2010). Par ailleurs, le BTV-8 en circulation pourrait avoir une capacité particulière à infecter le fœtus de bovins en gestation. Depuis décembre 2018, des cas de naissance de veaux aveugles, chétifs et mourant en quelques jours ont été rapportés dans différents départements en France, et 94 % de ceux analysés par le LNR début 2019 (N = 418) étaient positifs au BTV-8 par RT-PCR (Zientara et al., 2019).

4. La modélisation en épidémiologie

Compte tenu de la complexité des dynamiques de propagation de cet arbovirus aux multiples hôtes, les apports de la modélisation sont précieux pour répondre aux questions portant sur la compréhension de la persistance du virus, l'évaluation de son risque de diffusion, la planification d'interventions telles que la vaccination ou les restrictions de mouvements. Nous définissons ici les grands types de modèles, puis apportons quelques généralités sur leurs apports et leurs utilisations potentielles. Les résultats spécifiques à la FCO font l'objet d'une étude bibliographique détaillée en premier chapitre.

4.1. Une discipline en plein essor

L'idée que les mathématiques peuvent servir à appréhender les conséquences populationnelles des dynamiques d'interaction hôtes-pathogènes pour informer la prise de décision en santé publique, n'est pas récente. Dès 1760, Bernoulli mit au point un modèle pour évaluer différentes techniques de variolisation (immunisation contre la variole) dans le but d'établir une stratégie de contrôle efficace (Bernoulli, 1760). C'est réellement à partir de la moitié du XX^e siècle que la littérature sur le sujet s'est multipliée (Anderson et May, 1992 ; Keeling et Rohani, 2007) en lien avec une amélioration de la compréhension de ce que les modèles peuvent offrir en termes de prédiction et de compréhension. En épidémiologie, les modèles permettent : de prédire la dynamique au niveau de la population à partir d'une connaissance individuelle des déterminants de la transmission ; d'extrapoler d'un ensemble connu de conditions à un autre contexte ; de prédire le comportement à long terme à partir de la dynamique d'invasion précoce, tout en évaluant l'impact d'hypothétiques scénarios de vaccination sur la propagation de l'infection. L'application de ces modèles à la résolution de problèmes pratiques s'est généralisée, mais reste variable d'un pays à l'autre (Jeantet et Lopez, 2014).

Les techniques de modélisation sont devenues incontournables en épidémiologie avec l'essor des *big data* et la multiplication des données disponibles. Leur développement a bénéficié de l'augmentation de la puissance de calcul, ainsi que la démocratisation des moyens et ressources d'analyse de données (logiciels et banques de données en libre accès, systématisation de la mise à disposition des codes, etc.). Les méthodes d'analyse de données souvent disparates ou incomplètes constituent un secteur de recherche en forte croissance supportée par une communauté dynamique de chercheurs. D'importantes avancées méthodologiques ont notamment été générées dans le cadre de compétitions et *hackathons* organisés pour prédire les épidémies (Viboud et al., 2018 ; *Dengue Hack Challenge*).

4.2. Définition et typologie

Nous définissons ici un modèle comme un outil conceptuel qui explique et/ou prédit le comportement d'un objet ou système d'objets en utilisant le langage des mathématiques (Keeling et Rohani, 2007). La modélisation est un outil de synthèse d'informations multiples provenant de sources variées, permettant d'intégrer les apports de plusieurs disciplines (infectiologie, entomologie, écologie, etc.) et d'assurer deux rôles distincts : la compréhension et la prédiction. Elle exige un effort d'explicitation et de cohérence afin de rendre lisibles les faits sanitaires et de fournir des indicateurs aussi objectifs que possible, pouvant servir d'aide opérationnelle à la prise de décision et éclairer les discussions sur les priorités de santé publique et vétérinaire.

Nous distinguons deux grands types de modélisation utilisés en épidémiologie : la modélisation statistique au sens strict, incluant l'analyse de facteurs de risque et l'éco-épidémiologie ; et la modélisation mathématique mécaniste. L'analyse de facteurs de risque désigne des études observationnelles associant de potentiels facteurs de risque à des données collectées en temps d'épidémies ; l'éco-épidémiologie est une approche complémentaire, permettant de produire une cartographie des risques en superposant la distribution des hôtes, de vecteurs et d'autres facteurs de risque connus ; tandis que les modèles mathématiques mécanistes apportent une représentation explicite des dynamiques de transmission par l'intermédiaire d'expressions mathématiques. Un modèle compartimental est un modèle mathématique dans lequel les individus sont caractérisés par leur état dans un espace d'états discrets, utilisant des systèmes d'équations pour décrire les transitions entre ces états.

4.3. Apports et utilisations potentiels de la modélisation

L'analyse de facteurs de risque permet d'accroître la compréhension des déterminants du risque d'infection. La modélisation mathématique offre aux épidémiologistes un monde idéalisé dans lequel les facteurs individuels peuvent être étudiés isolément et où tous les aspects de la propagation de la maladie peuvent être caractérisés. Le simple fait de développer une approche mécaniste du fonctionnement d'un système épidémiologique, allant de modèles mathématiques simples à des modèles plus complexes, fait avancer la compréhension de la richesse et de la complexité des dynamiques qui sont observées dans le monde réel (Keeling et Rohani, 2007). La modélisation mathématique permet ainsi : *(i)* d'estimer des paramètres dont la connaissance éclaire sur les dynamiques épidémiologiques, tels que le nombre de reproduction de base (R_0) (nombre attendu d'infections suite à l'introduction d'un seul individu infectieux dans une population complètement naïve) ou l'intervalle de génération (temps moyen séparant l'infection d'un individu de celle de ses descendants directs dans une chaîne de transmission) ; *(ii)* de revenir à des faits passés pour les analyser, par exemple pour séparer la contribution relative de différents processus à l'origine de l'épidémie, pour évaluer rétrospectivement l'efficacité des stratégies de contrôle et de prévention, ou encore pour proposer et évaluer des stratégies alternatives. La modélisation est également informative par ses échecs. En effet, le fait de ne pas parvenir à reproduire le comportement épidémique dans une région donnée suggère que, dans cette région, les paramètres sous-jacents ou les hypothèses sur le fonctionnement du système différent de la norme.

De manière prospective, les modèles permettent d'analyser les flux de données issues de la surveillance pour détecter de façon précoce des émergences de pathogènes ou de résistances. En cours d'épidémies les approches de modélisation « temps réel » sont des outils précieux de planification.

Elles consistent à exploiter les données de terrain collectées de façon quasiment instantanée et à les intégrer à des modèles mathématiques afin de prédire la trajectoire épidémique sous différents scénarios d'intervention (Ferguson et al., 2001a, 2001b), en fonction de l'acceptabilité des actions prévues et de l'effectivité de leur mise en œuvre. Ces prédictions fournissent des points de repère sur la base des informations disponibles à chaque instant. Elles peuvent servir d'appui à la décision car elle permettent d'accroître de façon précoce la compréhension de l'épidémie, d'identifier les régions les plus à risque, de proposer différentes stratégies d'interventions et de planifier l'allocation des ressources (Cauchemez et al., 2014). La prédiction, dans ces conditions, est complexe et exige que le modèle soit précis, intégrant autant que possible les hétérogénéités au sein de la population.

5. Problématiques et axes de recherche

5.1. Questions de recherche

L'objectif général de cette thèse est de mieux comprendre la dynamique de transmission du BTV-8 en France depuis son émergence chez les ruminants domestiques, tout en apportant une analyse critique des mesures de contrôle. Certaines interrogations demeurent après l'épizootie de FCO due au sérotype 8 en 2007/09. La réémergence d'une souche quasiment identique en 2015 en a soulevé de nouvelles. Nous nous sommes focalisés sur certaines questions que nous avons ensuite abordées en utilisant des méthodes variées de modélisation statistique et mathématique.

Sur la période 2007/09, nous nous sommes interrogés sur : (i) l'ampleur réelle de l'infection dans le cheptel compte tenu de la forte proportion d'asymptomatiques ; (ii) la contribution respective de différents mouvements d'hôtes et de vecteurs (commerce des bovins, mouvements d'animaux entre pâtures de la même exploitation, dispersion des vecteurs) d'une part, et de différents modes de transmission (vectorielle et transplacentaire) d'autre part, à la propagation et à la persistance de la FCO. Par ailleurs, les circonstances de la résurgence du BTV-8 en 2015 restent à clarifier et soulèvent la question du contexte épidémiologique ayant permis la reprise de la circulation, ainsi que de la plausibilité d'une circulation ininterrompue et non détectée du BTV-8 entre les deux épizooties.

Une analyse critique des modalités de contrôle nous a semblé nécessaire suite à un double constat d'échec : celui des mesures de contrôle des mouvements de ruminants mises en place dès 2007 à arrêter la vague épizootique ; et celui de la vaccination à éradiquer le BTV-8 dans l'éventualité d'une circulation à bas bruit ininterrompue entre 2010 et 2015. Il convient de remettre en question : (i) l'efficacité des restrictions commerciales en place dès 2007 ; (ii) l'utilité de la vaccination en urgence de 2008 ; (iii) l'impact de la vaccination obligatoire sur le cours de l'épizootie ; et (iv) la mise en œuvre et l'impact de la vaccination une fois devenue facultative. Enfin, on peut aussi s'interroger

sur l'impact potentiel de mesures de gestion alternatives sur le cours de l'épizootie (contrôle plus ou moins strict des mouvements de ruminants, ciblage différent de l'attribution des doses vaccinales disponibles dès 2008, prolongation de la vaccination obligatoire).

5.2. Stratégie scientifique

La stratégie de recherche mise en place en réponse à ces questions se décline selon quatre axes qui constituent les quatre chapitres de cette thèse de doctorat. Le premier chapitre est une étude bibliographique menée afin de synthétiser les travaux de modélisation (statistique et mathématique) de la FCO. Aux chapitres deux et trois, nous avons analysé des données d'enquêtes et de surveillance pour aller plus loin dans la compréhension du contexte épidémiologique, en utilisant des outils de modélisation statistique. Cela nous a permis de réunir l'ensemble des éléments nécessaires au développement d'un modèle mathématique, faisant l'objet du dernier chapitre.

5.2.1. Revue bibliographique des travaux de modélisation de la FCO en Europe

Dans un premier chapitre, nous avons effectué un travail bibliographique afin de passer en revue les modèles déjà développés pour l'analyse des données issues de divers systèmes de surveillance, collectées depuis l'émergence du BTV-8 en Europe. En particulier, la revue des modèles mathématiques nous a permis : d'identifier les principales stratégies de modélisation de la dynamique de la FCO et de son contrôle et leurs implications respectives ; les arbitrages nécessaires à la représentation du cycle épidémiologique et des processus dynamiques (complexité et exactitude du modèle *vs* informations disponibles et capacité de calcul) ; et enfin, d'identifier les questions auxquelles les modèles existants n'ont pas permis de répondre. Cette étape était un préalable essentiel à la conduite de nos propres travaux

5.2.2. Description du contexte de la réémergence dans le cheptel bovin français

Dans un second chapitre, nous avons clarifié le contexte de la réémergence en France, par l'analyse des résultats d'enquêtes sérologiques rétrospectives conduites chez les bovins de sept départements, à l'aide de modèles statistiques. Le premier volet visait à explorer l'hypothèse d'une circulation du BTV-8 dans le cheptel bovin antérieure à la date de détection de la réémergence, par l'analyse de sérums prélevés sur des bovins non vaccinés aux hivers précédant et suivant la réémergence (2014/15 et 2015/16). Le deuxième volet visait à caractériser le statut immunitaire du cheptel bovin à l'hiver précédant la résurgence officielle, par l'analyse de sérums prélevés sur un échantillon de bovins représentatif de la population des départements étudiés, à l'hiver 2014/15.

5.2.3. Analyse des modes de transmission et de l'impact des mesures de contrôle

Dans un troisième chapitre, nous avons séparé la contribution de différents mécanismes de séroconversion (infection et vaccination) et de différents mécanismes de transmission (vectorielle et transplacentaire), à l'aide de modèles statistiques catalytiques. Dans un premier volet, nous avons ajouté une dimension temporelle à l'analyse des données d'enquêtes sérologiques chez les bovins, afin de reconstituer l'historique de circulation du BTV-8 dans le cheptel entre l'émergence et la réémergence, compte tenu de l'impact des campagnes de vaccination. Dans un second volet, cette approche a été adaptée à l'analyse de données virologiques (résultats de RT-PCR) collectées chez les bovins dans le cadre de la surveillance nationale mise en place suite à la résurgence de 2015, afin de quantifier la probabilité de transmission verticale du BTV n'empêchant pas la naissance de veaux viables.

5.2.4. Reconstruction de la dynamique de transmission de la FCO en France

Dans un dernier chapitre, nous avons développé un cadre complet de modélisation mathématique mécaniste, permettant de synthétiser l'ensemble des informations préexistantes ainsi que celles issues de nos analyses, afin de reproduire la dynamique de transmission du BTV-8 en France. Dans un premier volet, nous avons construit et analysé trois réseaux de contacts représentant plusieurs types de mouvements d'hôtes et de vecteurs susceptibles de transmettre l'infection d'un canton à un autre. Dans un second volet, nous avons développé un modèle de transmission dynamique du BTV-8 à l'échelle du canton, couplant les dynamiques intra- et inter-canton, ces dernières ayant pour originalité d'utiliser les réseaux décrits dans le premier volet. Après avoir vérifié l'adéquation des prédictions du modèle aux données d'observations, nous avons exploité le cadre de modélisation pour aborder les questions de recherche détaillées ci-dessus et concernant notamment : l'ampleur réelle de l'infection, la contribution des différents types de mouvements d'hôtes et de vecteurs à la propagation du BTV, ainsi que l'efficacité des mesures de contrôle compte tenu de la réémergence et en comparaison avec des mesures alternatives.

CHAPITRE 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX DE MODÉLISATION DE LA FCO EN EUROPE

Ces vingt dernières années, la FCO a fait l'objet d'un développement croissant de modèles statistiques (incluant l'analyse de facteurs de risque et l'éco-épidémiologie) ainsi que de modèles mathématiques. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur le sujet, en suivant les lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, Liberati et al., 2009). Nous avons passé en revue tous les modèles publiés sur la FCO en nous focalisant sur l'Europe, étant donné que les vecteurs diffèrent d'un continent à l'autre, et à partir de 1998, année marquant le début de l'augmentation de la fréquence des incursions du BTV en Europe.

Nous présentons ici une synthèse concernant des modèles statistiques d'analyse des facteurs de risque et des modèles mathématiques, essentiellement à compartiments, en passant en revue les diverses méthodes utilisées, leurs limites, ainsi que les principaux enseignements tirés de ces modèles. Les analyses statistiques d'identification de facteurs de risque sont assez similaires sur le plan méthodologique. Nous nous sommes donc focalisés sur les enseignements que nous pouvions tirer des études de ce type, issues de la littérature. En revanche, les méthodes de modélisation mathématique, plus complexes et variées, ont fait l'objet d'une analyse détaillée et la revue de littérature des modèles à compartiments a donné lieu à une publication dans *Preventive Veterinary Medicine* (Courtejoie et al., 2018d).

1. Modélisation statistique et facteurs de risque

1.1. Méthodes d'analyses de facteurs de risque

Nous nous sommes focalisés sur 13 études portant sur les facteurs de risque de FCO en Europe (Tableau 1). Elles ont été réalisées : sur différentes espèces d'hôtes (bovins, ovins, cerfs élaphe et chèvres), à différents niveaux (individu, élevage) ; à différentes échelles spatiales (région, pays, zone transfrontalière) ; à différentes dates (même si la plupart ont été menées suite à l'épizootie de FCO de 2006) ; sur différentes périodes temporelles (avec à la fois des enquêtes transversales ponctuelles et des suivis sur plusieurs années) ; et pour différents sérotypes (surtout le BTV-8, mais aussi le BTV-1 et le BTV-4).

Tableau 1. Caractéristiques générales des 13 articles scientifiques décrivant des analyses de facteurs de risque.

Zone d'étude	Période d'étude	Sérotype	Espèces d'hôtes	Indicateurs de transmission	Taille du jeu de données	Référence
Corse (France)	De 2000 à 2003	Tout BTV circulant	Ovins	Élevages infectés (notifications)	80 élevages	Guis et al., 2007
Allemagne, Belgique, France, Pays-Bas	2006	BTV-8	Tous ruminants domestiques ou seulement bovins	Notifications par pays (par semaine ou total)	4 765 communes avec au moins un élevage	Mintiens et al., 2008
Pays-Bas	De juin à décembre 2007	BTV-8	Bovins laitiers	Séroprévalence mensuelle (ELISA) dans les troupeaux sentinelles	8 901 bovins prélevés tous les mois	Santman-Berends et al., 2010
Six départements de France	2007/08	BTV-8	Bovins allaitants	Séroprévalence (ELISA)	8 313 prélèvements dans 297 élevages	Durand et al., 2010
Suisse	2008 et 2009	BTV-8	Bovins	Risque régional ou par élevage (notifications)	41 903 élevages	Willgert et al., 2011
France	2007/08	BTV-8	Bovins, ovins, caprins	Vitesse de propagation (notifications)	5 993 communes avec notifications	Pioz et al., 2012
France	2008	BTV-1	Bovins, ovins	Vitesse de propagation (notifications)	1 314 communes avec notifications	Pioz et al., 2014
Allemagne, Belgique, Luxembourg, Pays-Bas	2006	BTV-8	Bovins, ovins	Élevages infectés par communes (notifications)	5 609 communes incluses	Faes et al., 2013
France	2008/09 et 2009/10	BTV-1, BTV-8	Cerfs élaphe	Incidence (RT-PCR) Séroprévalence (ELISA)	837 prélèvements	Rossi et al., 2014
Extremadura (Espagne)	De 2007 à 2011	BTV-1	Ovins	Élevages infectés par vague épidémique (notifications)	9 856 - 12 809 élevages	Pascual-Linaza et al., 2014
Allemagne, Belgique, Luxembourg, France, Pays-Bas	2006	BTV-8	Bovins, ovins, ruminants sauvages	Infectiosité par voie aérienne ¹ , par élevage	2 025 élevages	Sedda et al., 2015
Andalousie (Espagne)	Saisons de chasse de 2006/07 à 2013/14	BTV-1, BTV-4, BTV-8	Cerfs élaphe	Séroprévalence (ELISA)	1 265 prélèvements	Arenas-Montes et al., 2016
Andalousie (Espagne)	2007	BTV-1	Tous ruminants domestiques	Nombre de reproduction effectif inter-élevage	4 421 élevages avec notifications	Napp et al., 2016

¹ Infectiosité par voie aérienne : capacité des élevages infectés à infecter un ou plusieurs autres élevages par mouvements passifs de *Culicoides* portés par le vent.

Toutes ces études reposaient sur l'analyse de données d'observation à l'aide de modèles statistiques permettant d'explorer la relation entre d'éventuels facteurs de risque et divers indicateurs d'occurrence ou de progression d'épizooties de FCO : résultats sérologiques et notifications de foyers dans les populations d'hôtes, nombres de reproduction inter-élevage, ou encore vitesses de propagation de la FCO. Les variables explicatives y étaient renseignées par des données décrivant l'environnement abiotique (température, précipitations, altitude, vent), la couverture et l'occupation des sols (végétation, présence de zones humide, usage), les hôtes (présence, densité, mobilité, mais aussi âge, genre, race), les pratiques d'élevage (typologie d'élevage, agencement des bâtiments), l'abondance de vecteurs (piégeage), les mesures de contrôle (vaccination, restriction de mouvements, contrôle des vecteurs), le contexte épidémique (historique d'infection dans la zone, dans le voisinage), ou encore la période de l'année ou la zone géographique. Les modèles statistiques utilisés étaient pour la plupart des modèles de régression multivariée (régression logistique, linéaire, négative binomiale), avec ou sans effet aléatoire.

1.2. Principaux facteurs statistiquement associés au risque de FCO

Les principaux enseignements sur les facteurs de risque de FCO tirés de ces modèles ont été regroupés en trois thèmes : ceux liés aux hôtes, aux vecteurs, et aux interventions humaines.

1.2.1. Facteurs liés aux hôtes : présence et déplacement

La disponibilité des hôtes semble avoir joué un rôle contrasté. Au niveau populationnel, de fortes densités d'hôtes ont été associées à un plus grand potentiel de persistance et de multiplication du BTV: *(i)* la proximité d'élevages bovins était associée à un risque plus élevé d'incidence du BTV-1 chez les ovins en Extremadura en 2011 (Pascual-Linaza et al., 2014) ; *(ii)* la densité d'ovins était associée à une augmentation des nombres de reproduction pour le BTV-1 en Andalousie en 2007 (Napp et al., 2016) ; *(iii)* la densité de chèvres était plus élevée dans les zones de chasse avec détection de cerfs élaphe séropositifs entre 2006 et 2014 en Andalousie (Arenas-Montes et al., 2016).

Au niveau individuel, des résultats contraires ont été obtenus, suggérant un effet de dilution du nombre de piqûres de *Culicoïdes*, et donc une réduction du risque de contamination, pour de fortes densités d'hôtes. C'est ainsi que l'enquête sérologique de Durand et al. (2010) a mis en évidence que les vaches se trouvant dans des zones avec de fortes densités de congénères étaient moins susceptibles d'être séropositives. Les études de Pioz et al. (Pioz et al., 2012, 2014) mettent en évidence un rapport complexe entre densités d'hôtes et vitesse du front de propagation du BTV-8 (2007 et 2008) et du BTV-1 (2008) en France. Dans ces deux études, les densités de petits ruminants sont associées négativement avec la vitesse de propagation du front, mais l'impact de la densité de bovins varie

d'une étude à l'autre et par type d'élevage : association positive des densités de vaches allaitantes pour le BTV-1 et association négative des densités de vaches laitières pour le BTV-8. Enfin, dans chacune de ces études, l'impact des densités de bovins varie en fonction des densités d'ovins. Cette absence de consensus illustre la complexité de l'épidémiologie de la FCO. Elle pourrait être liée à des différences entre pratiques d'élevage étant donné que les vaches laitières et petits ruminants sont gardés à proximité des bâtiments, créant un pattern relativement discontinu dans lequel les hôtes potentiels sont regroupés en clusters relativement isolés les uns des autres. Au contraire, les bovins allaitants sont plus éparpillés lorsqu'ils sont au pâturage, ce qui pourrait être plus propice à la dissémination de la FCO sur le territoire.

Les hôtes participent également à la dispersion du virus par leurs déplacements entre élevages : le transport d'animaux et l'introduction de nouveaux bovins ont respectivement été identifiés comme facteurs de risque d'incidence du BTV-8 chez les bovins et ovins en Europe du nord-ouest en 2006 (Faes et al., 2013), et du BTV-1 chez les ovins en Extremadura en 2011 (Pascual-Linaza et al., 2014). Mintiens et al. (2008) ont estimé la contribution des mouvements d'animaux commerciaux à la propagation du BTV-8 en 2006 : ces mouvements expliquaient 23 % de la variabilité du nombre de foyers détectés dans leurs données. La majorité de la transmission semblait donc due à d'autres facteurs tels que la dispersion des vecteurs.

1.2.2. Facteurs liés aux vecteurs : présence, abondance et activité

La transmission de la FCO, qui est une arbovirose, est conditionnée par la présence de vecteurs compétents. L'effort de recherche sur les *Culicoïdes* en Europe s'est accentué au cours de la dernière décennie, mais les données précises de présence et d'abondance restent rares. Les lieux où les études ont été menées n'étaient généralement pas situés à proximité des sites de capture de *Culicoïdes*. Deux études ont cependant pu intégrer des données précises d'abondance de *Culicoïdes imicola*, révélant une association positive entre de fortes abondances et un risque accru : (i) de séropositivité chez le cerf élaphe en Andalousie de 2006 à 2014 (Arenas-Montes et al., 2016) ; (ii) d'incidence du BTV-1 chez les ovins en Extremadura en 2007 (Pascual-Linaza et al., 2014).

Dans la plupart des études, la présence, l'abondance et/ou l'activité des *Culicoïdes* ne pouvaient qu'être estimées par des indicateurs environnementaux. Certains facteurs abiotiques (température, vents, précipitations, altitude) sont susceptibles d'impacter à la fois les dynamiques de population, l'incubation extrinsèque et la dissémination des vecteurs. Le vent, en tant que transporteur de *Culicoïdes*, a été identifié comme le facteur influant le plus l'incidence du BTV-8 chez les bovins et ovins en Europe du nord-ouest en 2006 (Faes et al., 2013). La température joue un rôle complexe, puisqu'elle impacte de multiples traits d'histoire de vie des vecteurs : taux de reproduction, nombre de repas de sang, développement larvaire, activité des adultes, durée de la période d'incubation

extrinsèque. Son impact peut être modulé par la disponibilité de l'eau, essentielle au développement larvaire. De fortes températures et fortes précipitations ont été identifiées comme facteurs de risque de la FCO dans plusieurs études (Pioz et al., 2012, 2014 ; Sedda et al., 2012 ; Faes et al., 2013 ; Napp et al., 2016) ; et l'altitude, associée négativement à la température, a été identifiée comme facteur protecteur (Pioz et al., 2012; Willgert et al., 2011 ; Rossi et al., 2014). Pioz et al. (2014) ont introduit un temps de latence dans leurs analyses révélant : (i) une corrélation positive entre les vitesses de propagation de la FCO et les températures au cours du mois précédant les notifications ; et (ii) une corrélation négative avec les températures enregistrées deux mois avant les notifications. Cela illustre le rôle ambivalent de la température : si de fortes températures au moment de l'infection sont susceptibles de stimuler l'activité des vecteurs et la transmission de la FCO, de longues périodes chaudes, particulièrement dans le sud de la France sujet à la sécheresse, pourraient exacerber le faible niveau d'humidité et ainsi affecter la survie des vecteurs et le développement des larves. De même, l'ensoleillement moyen, considéré comme un proxy du manque d'humidité, était négativement corrélé au risque de FCO chez les ovins en Corse de 2000 à 2003 (Guis et al., 2007).

D'autres variables environnementales telles que la couverture et l'utilisation des sols indiquent la présence de gîtes favorables pour la croissance et la survie des vecteurs : (i) des indicateurs paysagers caractérisant les prairies et zones boisées se sont avérés être de bons prédicteurs du risque d'incidence de la FCO chez les ovins en Corse entre 2000 et 2003 (Guis et al., 2007) ; et (ii) la fragmentation du couvert végétal était associée à une augmentation du risque d'incidence du BTV-8 chez les bovins et les ovins en Europe du nord-ouest en 2006 (Faes et al., 2013). De plus, les densités de frontières entre différents types d'usage des sols donnent des indications sur les interfaces entre plusieurs espèces d'hôtes ou entre hôtes et vecteurs. Un risque accru de transmission a été associé avec les densités de frontières (i) entre forêts et aires urbaines (Faes et al., 2013), (ii) entre forêts et terres arables (Durand et al., 2010 ; BTV-8, Pioz et al 2012 ; BTV-1, Pioz et al 2014), et (iii) entre forêts et pâtures (Durand et al., 2010 ; BTV-8, Pioz et al 2012 ; Rossi et al., 2014). Comme suggéré par Pioz et al. (2012, 2014), les interfaces entre ces types d'habitats sont autant de points de contacts potentiels entre hôtes et vecteurs puisque les terres arables pourraient servir d'aires d'alimentation aux animaux sauvages, des animaux domestiques sont présents sur les pâtures, et les zones boisées constituent des sites de reproduction et de repos pour les *Culicoides* du complexe *Obsoletus*.

1.2.3. Facteurs liés aux interventions humaines

Contrairement aux ruminants sauvages, les ruminants domestiques sont élevés dans des environnements contrôlés. Certaines conditions d'élevage se sont avérées être des facteurs de risque : (i) l'élevage extensif a été associé à de plus fortes incidences du BTV-1 chez les ovins en Extremadura (Pascual-Linaza et al., 2014), et (ii) la mise au pâturage à un risque accru de séropositivité chez les

vaches laitières au Pays-Bas (Santman-Berends et al., 2010a). Dans cette même étude, la fermeture des portes de l'étable pendant la journée était associée à un risque accru pour les vaches laitières restant à l'intérieur des bâtiments, tandis que le fait d'avoir des orifices de ventilation > 30 cm et des rideaux brise-vent était associé à une diminution du risque. Certaines adaptations simples des bâtiments d'élevage pourraient ainsi limiter le risque d'épizootie. Enfin, des dispositions peuvent être prises pour contrôler l'infection en cours d'épizootie et plusieurs études ont notamment confirmé le rôle de la vaccination dans la réduction de la transmission de la FCO : (i) Pioz et al. (2012, 2014) ont montré que le taux de vaccination des communes était la variable ayant le plus influé la vitesse de propagation du BTV-8 en 2007/08, et que la vaccination avait significativement réduit la vitesse de propagation du BTV-1 en 2008 ; (ii) le niveau de couverture vaccinale du bétail suisse était associé à une réduction du risque d'infection par le BTV-8 en 2008 et 2009 (Willgert et al., 2011).

2. Modélisation mathématique et dynamiques de transmission

2.1. Modèles à compartiments de transmission dynamique

2.1.1. Remarques générales sur les modèles étudiés

Nous avons identifié 21 articles portant sur des modèles mathématiques à compartiments développés pour étudier la transmission de la FCO en Europe depuis 1998. Les modèles étudiés se distinguaient par leur représentation des populations d'hôtes et de vecteurs, mais la plupart d'entre eux partageaient une structure similaire avec un degré variable de complexité. Cette structure était facilement adaptable à divers contextes et permettait d'intégrer des données de sources variées.

La plupart de ces modèles ont été développés suite à l'émergence du BTV-8 en 2006 en Europe ; neuf d'entre eux pour étudier des épizooties passées, les douze autres pour étudier d'éventuelles incursions du virus. Huit modèles étaient déterministes et treize étaient stochastiques. Tous les modèles, sauf le plus ancien (Gubbins et al., 2008) étaient spatialisés, avec pour unité spatiale l'élevage (N = 14), la région administrative (N = 1), l'aire autour de chaque station météo (N = 1), ou une cellule de grille (N = 4). Les études étaient menées à l'échelle du pays (N = 15), de certaines régions (N = 2), ou de plusieurs pays Européens (N = 3). La plupart des modèles étaient implémentés sur de courtes périodes de temps, allant de quelques mois jusqu'à deux ans (Tableau 2), sauf dans l'article de Guis et al. (2012) où l'évaluation du risque de transmission du BTV a été réalisée sur près d'un siècle. 17 des articles étudiés comportaient une description détaillée de la façon dont les dynamiques de transmission ont été représentées, tandis que les autres se focalisaient sur l'estimation du risque épidémique. Six articles appartenaient aux deux catégories (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques générales des 21 articles scientifiques décrivant des modèles de transmission à compartiments.

Description détaillée / R ¹	Contexte à l'étude	Type de modèle	Spatial	Unité du modèle	Zone d'étude	Échelle temporelle	Sérotype	Espèces d'hôtes	Espèces de vecteurs	Référence
OUI/OUI	Éventuelle incursion	Déterministe	NON	Élevage	Grande-Bretagne	À la date d'incursion	Non spécifique	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Gubbins et al., 2008
OUI/NON	Épizootie réelle	Stochastique	OUI	Élevage	Grande-Bretagne	2006/07	BTV-8	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Szmaragd et al., 2009
OUI/NON	Éventuelle incursion	Stochastique	OUI	Élevage	Écosse	2008	BTV-8	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Gubbins et al., 2010
OUI/NON	Éventuelle incursion	Stochastique	OUI	Élevage	Écosse	Dans les deux ans ²	BTV-8	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Szmaragd et al. 2010a
OUI/NON	Épizootie réelle	Stochastique	OUI	Élevage	Grande-Bretagne	Août 2007 Nov. 2008	BTV-8	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Szmaragd et al. 2010b
OUI/OUI	Éventuelle incursion	Stochastique	OUI	Élevage	Grande-Bretagne	Dans les sept mois ²	BTV-8	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Gubbins et al., 2012
OUI/NON	Éventuelle incursion	Stochastique	OUI	Élevage	Grande-Bretagne	Dans l'année ²	BTV-1	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Sumner et al., 2013
OUI/NON	Épizootie réelle	Stochastique	OUI	Élevage	Grande-Bretagne	2007	BTV-8	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Sumner et al., 2017
OUI/NON	Éventuelle incursion	Stochastique	OUI	Cellule de grille	Danemark	2008	Non spécifique (BTV-8)	Bovins	<i>Culicoides spp.</i>	Graesbøll et al., 2012
OUI/NON	Éventuelle incursion	Stochastique	OUI	Cellule de grille	Danemark	2008	Non spécifique (BTV-8)	Bovins	<i>Culicoides spp.</i>	Graesbøll et al., 2014
OUI/OUI	Éventuelle incursion	Stochastique	OUI	Élevage	Écosse	Dans l'année ²	BTV-8	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Bessell et al., 2016
OUI/OUI	Épizootie réelle	Déterministe	OUI	Élevage	Pays-Bas	2007	BTV-8	Vaches laitières	Prise en compte non explicite	Santman-Berends et al., 2013
OUI/NON	Épizootie réelle	Stochastique	OUI	Élevage	Belgique	2006/07	BTV-8	Bovins	Prise en compte non explicite	Ensoy et al., 2013
OUI/NON	Épizootie réelle	Stochastique	OUI	Élevage	Est de l'Angleterre	Août 2007 Dec. 2008	Non spécifique (BTV-8)	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Turner et al., 2012
OUI/NON	Épizootie réelle	Stochastique	OUI	Élevage	Sud de la France	2006/07 (BTV-8) 2008/09 (BTV-1)	BTV-8, BTV-1	Bovins, ovins	<i>Culicoides spp.</i>	Ducheyne et al., 2011
OUI/OUI	Épizootie réelle	Déterministe	OUI	Élevage	Europe de l'ouest	2006	BTV-8	Bovins, ovins	Prise en compte non explicite	de Koeijer et al., 2011
OUI/OUI	Épizootie réelle	Déterministe	OUI	Élevage	Europe du nord-ouest	2007	BTV-8	Bovins, ovins, caprins	Prise en compte non explicite	Boender et al., 2014
NON/OUI	Éventuelle incursion	Déterministe	OUI	Cellule de grille	Europe de l'ouest	1960 2050	Non spécifique	Bovins, ovins	<i>C. imicola</i> , complexe. <i>Obsoletus</i>	Guis et al., 2012
NON/OUI	Éventuelle incursion	Déterministe	OUI	Cellule de grille	Autriche	2009/11	BTV-8	Bovins, ovins, caprins	Complexe. <i>Obsoletus</i>	Brugger et Rubel, 2013
NON/OUI	Éventuelle incursion	Déterministe	OUI	Aire postale	Pays-Bas	2006	Non spécifique (BTV-8)	Bovins, ovins	Complexe. <i>Obsoletus</i> , <i>C. chiopterus</i> , <i>dewulfi</i> , <i>pulicaris</i>	Hartemink et al., 2009
NON/OUI	Éventuelle incursion	Déterministe	OUI	Station météo	Suisse	2006	BTV-8	Bovins	Principalement complexe. <i>Obsoletus</i>	Racloz et al., 2008

¹ R, nombre de reproduction. Le modèle peut apporter : une description détaillée des dynamiques de transmission (OUI/ NON), une estimation du R (NON/OUI), ou les deux (OUI/OUI).

² Suivant une éventuelle incursion

2.1.2. Représentation des populations d'hôtes et de vecteurs

Les compartiments des modèles du même nom représentent explicitement un nombre discret d'états de santé, dans lesquels sont regroupés les individus ou entités considérés. Ces modèles à compartiments permettent de représenter la répartition des états de santé des individus d'une unique population, ou de plusieurs populations en interaction, au sein desquelles circule un même agent infectieux. Dans le cas de la FCO, plusieurs populations d'hôtes et de vecteurs peuvent être prises en considération.

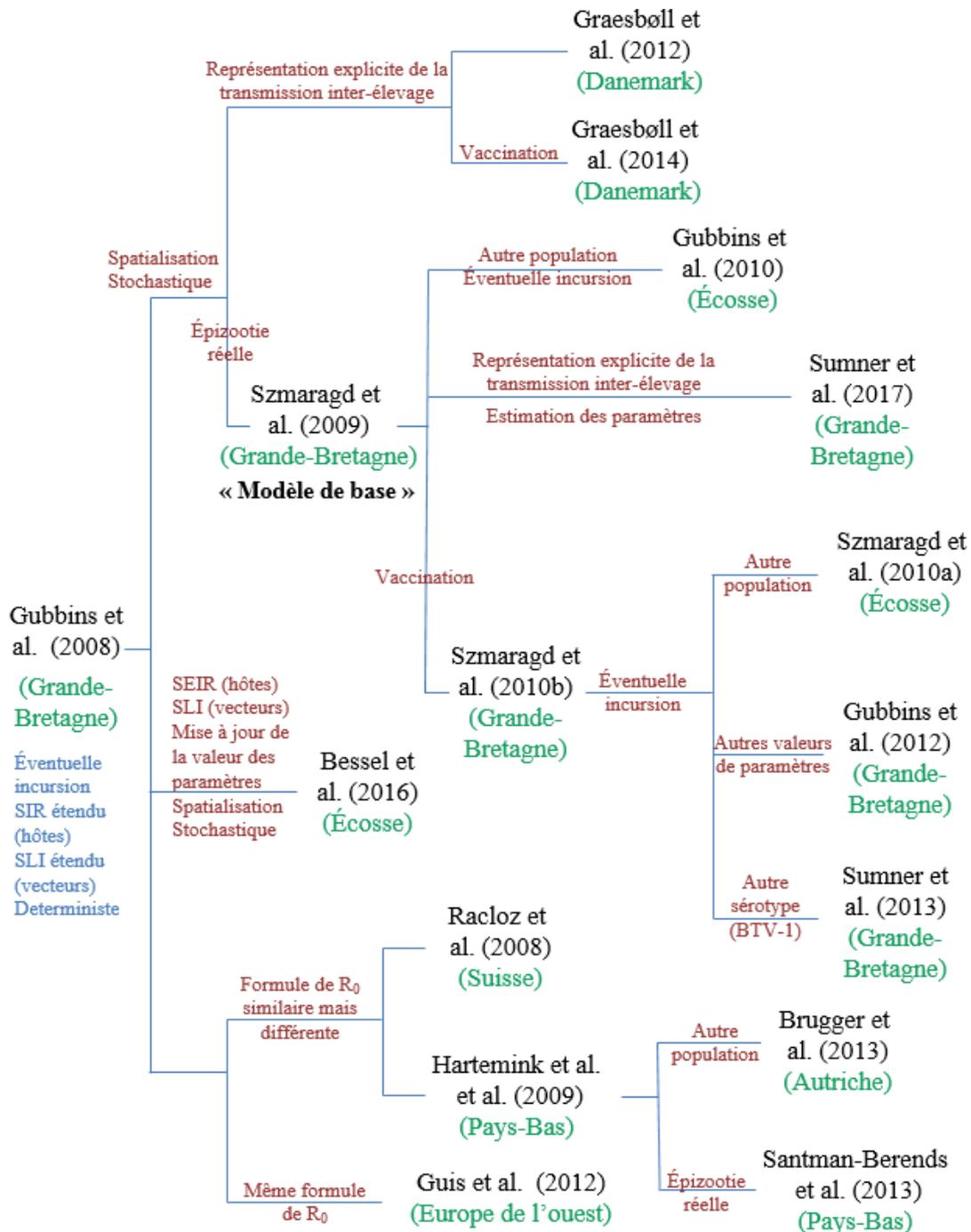
2.1.2.a. Populations d'hôtes (ruminants domestiques)

Deux grands types de modèles à compartiments représentent la circulation de la FCO dans les populations d'hôtes : *(i)* les modèles dits « centrés sur l'élevage », où les individus sont des élevages et où chaque élevage de la population d'étude se voit attribuer un état de santé ; *(ii)* les modèles dits « centrés sur l'animal », où les individus sont des animaux qui se voient attribuer un état de santé, les compartiments correspondants étant stratifiés par élevage.

La plupart des modèles centrés sur l'animal ont été construits à partir de deux articles : *(i)* Gubbins et al. (2008) ont proposé une première formalisation déterministe et non spatialisée de la transmission intra-élevage du BTV ; puis *(ii)* Szmaragd et al. (2009) ont repris ces travaux initiaux afin de proposer un modèle spatial, stochastique, représentant la transmission du BTV à la fois intra et inter-élevage. Initialement développé pour l'étude du BTV-8 en Grande-Bretagne en 2006/07, ce modèle appelé par la suite « modèle de référence », a ensuite été décliné dans de multiples contextes. La filiation entre les différents modèles est illustrée en Figure 3 : ils partent tous d'une même structure de base et divergent par la modification des hypothèses de modélisation, l'adaptation à un autre contexte géographique ou temporel, l'intégration de sources d'information alternatives ou encore de mesures de contrôle additionnelles.

Figure 3. Filiation des articles décrivant des modèles centrés sur l’animal et/ou utilisant des formules de R_0 dérivées de ces modèles.

R_0 , nombre de reproduction de base ; SIR et SLI, modèles compartimentaux où les individus sont répartis dans les états de santé suivants : sensibles-infectieux-rétablis (SIR) ou sensibles-latents-infectieux (SLI).



Dans le modèle de référence, les animaux de chaque élevage (bovins ou ovins) étaient répartis dans les trois états de santé suivant : sensibles (*i.e.* susceptibles d’être infectés), infectieux (*i.e.* infectés et en mesure de transmettre l’agent pathogène à un vecteur) et rétablis (*i.e.* guéris, immunisés contre l’agent pathogène et plus en mesure de le transmettre) ; d’où le nom de « modèle SIR ». La catégorie des infectieux était divisée en plusieurs stades afin de donner à la virémie une distribution gamma, plus réaliste qu’une distribution exponentielle. Par la suite, la structure SIR a été remplacée

par une structure SEIR par Graesbøll et al. (2012, 2014) et Bessell et al. (2016) qui ont ajouté un compartiment pour les animaux « exposés » afin de représenter la période de latence entre la piqûre de l'hôte par un *Culicoïde* infecté et le moment où il devient lui-même capable de transmettre le BTV à un *Culicoïde* (Figure 3, Tableau 3).

Cinq des modèles étudiés étaient centrés sur l'élevage. Ils tenaient compte soit uniquement des élevages bovins, soit à la fois des élevages bovins et ovins (Tableau 3). Les élevages dits « sensibles » étaient ceux sans aucun animal infecté, ceux dits « infectieux » étaient ceux où au moins un animal infecté avait été notifié. Dans ces cinq modèles, tout élevage devenu infectieux le restait jusqu'à la fin de la simulation. Trois d'entre eux étaient de simples modèles SI ; Ducheyne et al. (2011) ont ajouté un compartiment pour les élevages vaccinés ; et Turner et al. (2012) ont développé un cadre plus complexe avec sept compartiments afin notamment de séparer les élevages infectés mais pas encore infectieux des élevages infectieux, avec ou sans animaux présentant des signes cliniques (Tableau 3).

2.1.2.b. Populations de vecteurs (*Culicoïdes*)

La FCO étant une arbovirose, les populations de vecteurs ont elles aussi été représentées par des compartiments dans tous modèles centrés sur l'animal, sauf un (Santman-Berends et al., 2013). Dans chaque élevage, les individus étaient les *Culicoïdes* femelles adultes, qui pouvaient être sensibles, latentes ou infectieuses (modèle SLI). Après un repas de sang, les femelles hématophages entraient en période d'incubation extrinsèque (EIP), et ne devenaient infectieuses qu'à l'issue de cette période, à condition qu'elles y aient survécu. Une fois infectieuses, elles le restaient à vie. Dans le modèle de référence, la catégorie des latents était divisée en plusieurs stades afin de donner à l'EIP une distribution gamma plutôt qu'exponentielle. Les modèles de transmission ne tenaient compte que d'une unique population de vecteurs, mélangeant toutes les espèces de *Culicoïdes*, sauf Guis et al. (2012) qui ont distingué *C. imicola* et *C. obsoletus*. Dans l'étude de Santman-Berends et al. (2013) conduite pendant les mois les plus chauds de 2007, les vecteurs n'ont pas été considérés comme limitants car présents en abondance : la transmission a donc été représentée comme un processus direct entre bovins.

Tableau 3. Cadres de modélisation dans les 17 articles décrivant en détail les dynamiques de transmission.

S, sensibles ; E, exposés ; L, latents ; I, infectieux ; R, rétablis ; V, vaccinés ; D, détectés ; $W_{SE/SI/EI}$, en attente entre S et E / S et I / E et I ; Nb, nombre ; R_0 , R_{eff} , nombre de reproduction de base (R_0) et effectif (R_{eff}).

Individus dans les compartiments	Compartiments		Pas de temps	Indicateurs de transmission épidémique	Facteurs abiotiques utilisés	Représentation transmission inter-élevage <i>via</i> hôtes / vecteurs	Mesures de contrôle	Référence
	Hôtes	Vecteurs						
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	R_0	Température	NON	Aucune	Gubbins et al., 2008
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'élevages infectés Risque cumulé d'épizootie	Température	OUI/OUI ensemble	Restriction de mouvements	Szmaragd et al., 2009
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'élevages infectés Risque cumulé d'épizootie	Température	OUI/OUI ensemble	Aucune	Gubbins et al., 2010
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'élevages infectés Risque cumulé d'épizootie	Température	OUI/OUI ensemble	Vaccination Restriction de mouvements	Szmaragd et al., 2010a
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'élevages infectés Risque cumulé d'épizootie	Température	OUI/OUI ensemble	Vaccination	Szmaragd et al., 2010b
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	R_0 Nb d'élevages infectés Risque cumulé d'épizootie	Température	OUI/OUI ensemble	Vaccination	Gubbins et al., 2012
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'élevages infectés Risque cumulé d'épizootie	Température	OUI/OUI ensemble	Vaccination	Sumner et al., 2013
Animaux de l'élevage	SIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'élevages infectés Risque cumulé d'épizootie	Température	OUI/OUI séparément	Restriction de mouvements	Sumner et al., 2017
Animaux de l'élevage	SEIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'animaux infectés	Température et vent	OUI/OUI séparément	Aucune	Graesbøll et al., 2012
Animaux de l'élevage	SEIR étendu ¹	SLI étendu ¹	Jour	Nb d'animaux infectés	Température et vent	OUI/OUI séparément	Vaccination	Græsboell et al., 2014
Animaux de l'élevage	SEIR	SLI	Jour	R_0 Nb d'animaux infectés	Température	OUI/OUI ensemble (et NON/OUI)	Vaccination Restriction de mouvements	Bessell et al., 2016
Animaux de l'élevage	SIR	Aucun	Jour	R_{eff}	Aucun	NON	Aucune	Santman-Berends et al., 2013
Élevages	SI	Aucun	Semaine	Nb d'élevages infectés Risque d'infection de l'élevage	Température, précipitations, usage des sols	OUI/OUI séparément	Restriction de mouvements	Ensoy et al., 2013

Élevages	SEID $W_{SE/SI/EI}$	Aucun	Jour	Nb d'élevages infectés	Température	OUI/OUI séparément	Restriction de mouvements	Turner et al., 2012
Élevages	SIV	Aucun	Semaine	Nb d'élevages infectés	Topographie et vent	NON/OUI	Vaccination	Ducheyne et al., 2011
Élevages	SI	Aucun	Jour	R_0	Température	OUI/OUI ensemble	Restriction de mouvements	de Koeijer et al., 2011
Élevages	SI	Aucun	Jour	R_{eff}	Température	OUI/OUI ensemble	Restriction de mouvements	Boender et al., 2014

¹ Étendu signifie que la catégorie des infectieux chez les hôtes et celle des exposés chez les vecteurs sont divisées en plusieurs stades pour attribuer une distribution plus réaliste (gamma plutôt qu'exponentielle) de la durée de persistance de la virémie chez les hôtes et de la période d'incubation extrinsèque chez les vecteurs.

2.1.3. Représentation des processus dynamiques

Les transitions entre états de santé décrivent le processus de transmission ainsi que l'évolution de la maladie. Dans les modèles centrés sur l'élevage, les transitions ont uniquement lieu entre élevages. Dans les modèles centrés sur l'animal, les transitions représentent ce qui se passe au sein des élevages, tandis que la transmission inter-élevage est représentée par ailleurs. Les modèles stochastiques prennent en compte, par définition, des effets aléatoires. Les transitions y sont des processus stochastiques ; les effectifs dans chaque compartiment prennent des valeurs entières. À chaque pas de temps, le modèle stochastique évalue si les événements de transitions entre compartiments ont lieu ou non, compte tenu des effectifs dans chaque compartiment et des probabilités de transition. Les principaux processus représentant les dynamiques épidémiologiques dans les modèles étudiés sont : les dynamiques de transmission, les dynamiques de population des hôtes et des vecteurs, ainsi que les mesures de contrôles.

2.1.3.a. Transmission intra-élevage (modèles animaux-centrés)

Les probabilités de transition entre états infectieux (lorsqu'ils sont multiples) et entre les états infectieux et l'état rétabli étaient renseignées par les données cliniques et de terrain existantes. L'étape cruciale dans la construction de modèles à compartiments représentant la transmission du BTV est la formulation du taux de transition des animaux sensibles à infectieux, qui correspond à la force d'infection. Seule la transmission vectorielle, par piqûre de *Culicoïdes*, a été considérée dans les modèles étudiés.

Dans le modèle de référence, la force infection dans chaque population d'hôtes (bovins ou ovins) (λ_h), et la force infection dans la population de vecteurs (λ_v) sont les suivantes :

$$\lambda_h = ba\varphi_h \frac{N_v}{H_h} y_v$$

$$\lambda_v = \beta a(\varphi_b y_b + \varphi_o y_o)$$

où h , b , o et v désignent les hôtes, les bovins, les ovins et les vecteurs respectivement ; b : la probabilité de transmission du BTV d'un vecteur infectieux à un hôte lors d'une piqûre ; β : la probabilité de transmission du BTV d'un hôte infectieux à un vecteur lors d'une piqûre ; a : le taux de piqûre ; φ_h : la proportion de piqûres sur l'espèce $h \in \{c, v\}$; N_v/H_h : le ratio vecteurs/hôtes pour la population d'hôtes de l'espèce h , et y_v , y_b , y_o : les proportions d'infectieux chez les vecteurs, bovins et ovins respectivement.

2.1.3.b. Transmission inter-élevages

La transmission du BTV des élevages infectieux vers les élevages sensibles était détaillée dans tous les modèles, sauf ceux se focalisant sur la capacité des élevages à entretenir une épizootie après introduction du virus (Tableau 2). Nous avons identifié deux grandes voies de transmission : par mouvements commerciaux d'animaux et par dispersion des vecteurs. Ces deux voies ont été représentées séparément ou conjointement (Tableau 3), reposant sur une ou plusieurs descriptions probabilistes de la transmission, généralement en fonction de la distance entre élevages. La représentation distincte de ces deux voies permet de les comparer et d'évaluer leur importance relative dans la transmission du BTV.

Les mouvements commerciaux d'animaux sont des informations connues, recensées dans des bases de données nationales. Ils peuvent donc être représentés de façon explicite, contrairement à la dispersion des vecteurs qui ne peut être qu'estimée, souvent sur la base de la distance entre paires d'élevages (Sumner et al., 2017 ; Turner et al., 2012) ou de communes (Ensoy et al., 2013), en intégrant par ailleurs des facteurs environnementaux tels que la température, les précipitations, l'occupation des sols ou encore la direction des vents. Deux auteurs ont distingué le vol actif et passif des vecteurs (Ducheyne et al., 2011 ; Graesbøll 2012, 2014), et l'un d'entre eux (Graesbøll et al., 2012, 2014) a également distingué les mouvements de bovins entre élevages (échanges commerciaux) et entre pâtures (rotation des animaux entre herbages).

2.1.3.c. Dynamique de population et saisonnalité de l'activité vectorielle

Le taux d'infection des animaux ou élevages sensibles dépend du vivier d'hôtes sensibles, du vivier de femelles *Culicoides* infectieuses et du contact entre ces populations. Les variations de densités d'hôtes et de vecteurs, et plus particulièrement leur ratio, ont principalement été décrites dans les modèles centrés sur l'animal. Ce ratio vecteurs/hôtes est un terme important qui intervient dans l'expression de la force d'infection. Le renouvellement des populations d'hôtes, à l'origine d'un accroissement du nombre d'animaux sensibles, a systématiquement été négligé compte tenu des périodes relativement courtes considérées (Tableau 2). Ainsi, la taille des populations d'hôtes était

considérée comme constante, sauf en cas de mortalité associée à la maladie. Par contraste, les populations de vecteurs à faible durée de vie se renouvellent beaucoup plus rapidement. La dynamique de ces populations a donc été représentée dans tous les modèles qui incorporaient une représentation explicite des populations de *Culicoïdes* (Tableau 3). Les taux de mortalité alors considérés étaient dépendants de la température et généralement égaux aux taux de recrutement. Les populations de vecteurs conservaient ainsi une taille constante et les fluctuations saisonnières de l'abondance des vecteurs étaient négligées. En revanche, pour l'activité vectorielle, les fluctuations spatiales et saisonnières étaient prises en compte.

Ces fluctuations dépendent des conditions abiotiques locales. Leur prise en compte constitue un défi majeur dans la représentation des contacts entre populations d'hôtes et de vecteurs. Lorsque les populations de vecteurs étaient explicitement représentées, trois des paramètres les concernant intégraient une dépendance à la température : le taux de piqûre, le taux de mortalité, et la durée de l'EIP. En complément, la saisonnalité de l'activité des vecteurs a parfois été directement intégrée à l'expression mathématique de la transmission intra-élevage (Sumner et al., 2017), et une température seuil a pu être ajoutée pour tenir compte de l'absence d'activité vectorielle aux faibles températures (Szmaragd et al., 2010a).

Dans certains modèles déterministes où les populations de vecteurs n'étaient pas explicitement représentées (Racloz et al., 2008 ; Hartemink et al., 2009 ; Guis et al., 2012 ; Brugger et Rubel, 2013), des méthodes empruntées au champ de l'éco-épidémiologie ont permis de représenter de façon plus réaliste la dépendance de la transmission du BTV aux conditions abiotiques. En résumé, la superposition des distributions géographiques de prédicteurs environnementaux de la présence/abondance/activité des *Culicoïdes*, renseignée par des observations satellitaires à haute-résolution, permet d'identifier et de cartographier des points chauds de présence/abondance/activité pour chacune des espèces considérées. Hartemink et al. (2009) ont tenu compte des spécificités écologiques de différentes espèces de vecteurs afin de produire des cartes d'abondance spécifiques à *C. chiopterus*, *C. dewulfi*, *C. pulicaris* et au complexe *Obsoletus*. Des résultats de ce type ont pu être intégrés à des modèles mécanistes, afin d'informer la valeur de paramètres tels que le ratio vecteurs/hôtes. C'est ainsi que Guis et al. (2012) ont utilisé les données historiques et prédictions au long terme de certains facteurs (températures, précipitations, rayonnement solaire), afin d'estimer les ratios vecteurs-hôtes à différentes dates et d'en déduire le risque de transmission de la FCO en Europe de 1960 à 2050.

2.1.4. Intégration des mesures de contrôle

Certains modèles ont été conçus en vue d'évaluer l'impact des mesures de contrôle sur les dynamiques de transmission (Tableau 3). Diverses stratégies ont été mises en place pour représenter

l'impact de la vaccination sur la transmission intra et/ou inter-élevage, et des restrictions de mouvements de ruminants sur la transmission inter-élevage.

L'expression de la transmission intra-élevage décrite dans le modèle de référence a été adaptée pour tenir compte de divers scénarios de vaccination (Szmaragd et al., 2010b). L'hypothèse de modélisation était la suivante : la vaccination permettait une réduction de la probabilité qu'un animal soit infecté par un vecteur infectieux ; si un animal vacciné était tout de même infecté, il avait des titres viraux plus faibles, donc une plus faible probabilité d'infecter à son tour un vecteur. Par la suite, ce cadre de modélisation a été décliné dans divers contextes (Figure 3). D'autres auteurs se sont davantage focalisés sur l'impact de la vaccination sur la transmission inter-élevage. Graesboll et al. (2014) ont notamment étudié l'impact de différents schémas de vaccination préventive sur la transmission globale, compte tenu de différents scénarios de mise au pâturage des bovins. Dans le modèle centré sur l'élevage de Ducheyne et al. (2011), un compartiment spécifique a été ajouté pour tenir compte de la contribution des élevages vaccinés : ils restaient susceptibles d'être infectés, mais ne pouvaient pas transmettre l'infection par la suite.

La plupart des modèles étudiés ont exploré l'impact des restrictions de mouvements commerciaux d'animaux sur la transmission inter-élevage (Tableau 3). Les restrictions étaient généralement modélisées en permettant la transmission entre élevages au sein des zones de protection entourant les foyers, mais pas entre ces élevages et ceux situés en zones indemnes. L'efficacité de ces mesures sur la transmission à plus ou moins grande échelle a été étudiée (Boender et al., 2014 ; de Koeijer et al., 2011), y compris en comparant plusieurs périmètres pour ces zones de restriction (Turner et al., 2012 ; Ensoy et al., 2013).

2.1.5. Indicateurs de transmission de la FCO

Des indicateurs de transmission de la FCO ont été incorporés dans tous les modèles étudiés (Tableau 3) afin de caractériser la progression de l'infection et/ou de comparer plusieurs scénarios. Tous les modèles stochastiques ont calculé le nombre d'élevages ou d'animaux infectés dans les différents scénarios envisagés. Certains se sont de plus intéressés à d'autres indicateurs comme le risque d'infection par élevage, ou le risque cumulé défini comme la proportion de simulations donnant lieu à des épizooties, accompagné d'estimations de la taille des épizooties correspondantes (Tableau 3). Dix modèles, déterministes pour la plupart (Tableau 2) ont estimé un nombre de reproduction de base (R_0), un indicateur fréquemment utilisé pour déterminer la capacité d'une maladie à se maintenir dans une population. Schématiquement, si $R_0 > 1$ une épidémie peut avoir lieu, tandis que si $R_0 < 1$, la transmission de l'agent pathogène va finir par cesser. Santmand-Berends et al. (2013) ont estimé le R_0 à partir de la taille finale de l'épizootie mesurée par sérologie. Les autres auteurs ont dérivé des expressions analytiques des R_0 à partir de modèles de transmission. Le cadre

développé par De Koeijer et al. (2011) pour l'étude de l'épizootie de 2007 en Europe a par ailleurs été adapté pour l'étude de l'épizootie de 2008 qui s'est déclarée dans une population déjà partiellement immunisée. Dans la seconde étude ce n'est plus un R_0 mais un nombre de reproduction effectif qui a été estimé (Boender et al., 2014).

Les valeurs de R_0 constituent des outils diagnostiques permettant : (i) de caractériser l'ampleur de la transmission du BTV lors d'épizooties passées (Santman-Berends et al., 2013), et (ii) d'évaluer l'impact de mesures de restriction (de Koeijer et al., 2011 ; Boender et al., 2014). Ces indicateurs constituent aussi des outils prédictifs permettant d'anticiper les conséquences d'éventuelles incursions et d'identifier les zones les plus à risque de transmission, sous différents scénarios (Gubbins et al., 2012 ; Bessell et al., 2016). La cartographie des R_0 a permis d'étudier l'impact de divers facteurs environnementaux sur le risque d'émergence (Hartemink et al., 2009 ; Guis et al., 2012), et d'identifier la variation dans le temps et l'espace de la distribution des zones à risque (Racloz et al., 2008 ; Hartemink et al., 2009 ; Guis et al., 2012 ; Brugger et Rubel, 2013).

2.1.6. Paramétrisation et confrontation aux données d'observation

La description mathématique des processus dynamiques décrits ci-dessus repose sur des paramètres dont il faut renseigner la valeur. Dans la plupart des modèles étudiés, des intervalles de variation plausibles ont été apportés pour chacun de ces paramètres à partir des données issues de la littérature ou d'enquêtes de terrain. Des valeurs ont ensuite été échantillonnées dans ces intervalles, puis des analyses de sensibilité ont été menées pour évaluer l'influence relative des différents paramètres sur la propagation de la FCO. Quand les premiers modèles ont été développés, il n'y avait encore que peu d'informations disponibles sur le contexte épidémiologique européen et certains paramètres ont été informés à partir de données concernant d'autres espèces de vecteurs, d'autres sérotypes, ou générées sous d'autres climats (Gubbins et al., 2008). La quantité de données spécifiques à l'épizootie de 2006/09 a augmenté au cours de la dernière décennie, apportant notamment une meilleure compréhension du comportement des espèces de vecteurs présentes en Europe (Carpenter et al., 2011) et de la dynamique d'infection par le BTV-8 chez différents hôtes. Ces nouvelles informations ont été utilisées pour actualiser certaines analyses (Gubbins et al., 2012 ; Bessell et al., 2016 ; Figure 3).

Pour valider les modèles, il est possible d'évaluer leur adéquation à la réalité en comparant des données observées et simulées, ce qui n'est évidemment possible que pour les modèles développés pour l'étude d'épizooties passées. Les indicateurs utilisés pour l'ajustement des modèles étaient principalement le nombre d'élevages infectés détectés suite à des suspicions cliniques pendant l'épizootie de BTV-8 en 2006/09 dans plusieurs pays (Tableau 2), et pendant l'épizootie de BTV-1 dans le sud de la France en 2008 (Ducheyne et al., 2011). Ces indicateurs restaient tout de même

limités par la présence d'une grande majorité d'infections asymptomatiques. Des corrections ont parfois été apportées pour tenir compte de la probabilité qu'un animal infecté présente des signes cliniques (Szmaragd et al., 2009 ; Turner et al., 2012), et de la probabilité qu'un tel animal soit détecté (Turner et al., 2012). Seuls Sumner et al. (2017) et Santman-Berends et al. (2013) ont utilisé les résultats d'enquêtes sérologiques permettant de détecter tous les animaux ayant séroconverti, qu'il y ait ou non une expression clinique. Santman-Berends et al. (2013) se sont servis de données mensuelles de la surveillance sérologique de troupeaux laitiers sentinelles, tandis que Sumner et al. (2017) ont utilisé six indicateurs d'infection différents provenant de sources variées (surveillance active, passive, tests à l'export) et de natures différentes (sérologiques, cliniques, virologiques), qui ont toutes été intégrées dans une méthode sophistiquée d'estimation de paramètres : l'ABC-SMC (*approximate Bayesian computation* avec échantillonnage par méthodes de Monte Carlo séquentielles).

Le nombre important de données générées lors des épizooties de FCO en Europe, selon des protocoles différents, dans des contextes temporels et géographiques variés, souligne l'importance de développer des méthodes d'estimation des paramètres permettant d'intégrer des indicateurs hétérogènes, et de surmonter les limites associées à chaque source de données prise individuellement. Cependant, ces techniques requièrent de grandes quantités d'observations et ne peuvent donc pas être développées dès le début d'une épizootie.

2.2. Enseignements épidémiologiques et considérations pratiques

En permettant de répliquer les dynamiques de transmission, les modèles constituent des cadres d'analyse des épizooties passées et d'exploration d'éventuels scénarios d'incursion, de propagation et de contrôle. Leurs principaux enseignements sont résumés dans les paragraphes suivants.

2.2.1. Dynamique de transmission de la FCO lors des épizooties de 2006/09

L'épizootie européenne de FCO à BTV-8 de 2006/09 a été étudiée en Europe du nord-ouest, dans l'est de l'Angleterre, en Belgique, dans le sud de la France et aux Pays-Bas (Tableau 2) ; apportant de précieuses informations sur les facteurs de risque de transmission, le rôle épidémiologique des différentes espèces, et l'efficacité des stratégies de vaccination et autres mesures de contrôle.

En Europe du nord-ouest, le BTV-8 semble avoir émergé en un seul endroit en 2006, à partir duquel il s'est propagé dans une population complètement naïve (de Koeijer et al., 2011). Un R_0 inter-élevage d'environ quatre a été estimé à la fin de l'été 2006 (de Koeijer et al., 2011). Par contraste, l'épizootie de 2007 a réémergé après la pause hivernale en de multiples sites, le long de la zone où la

progression du BTV-8 s'était arrêtée fin 2006 (Boender et al., 2014). Malgré ces situations initiales contrastées, les modalités de transmission inter-élevage étaient similaires lors des vagues épidémiques de 2006 et de 2007. Cette transmission a en effet pu être reproduite par la même fonction mathématique dans les deux cas. Au cours des premiers mois de propagation du BTV-8 à l'été 2007, un R_0 intra-élevage moyen de 3,7 a été estimé aux Pays-Bas (Santman-Berends et al., 2013).

La température est apparue comme un facteur clé permettant le déclenchement d'épizooties en Europe du nord-ouest (Gubbins et al., 2008). Une température seuil, définie comme la température sous laquelle le risque de transmission du BTV serait limité à un tel niveau que l'épizootie s'éteindrait d'elle-même, a été estimée autour de 15°C à la fois en 2006 (de Koeijer et al., 2011) et en 2007 (Boender et al., 2014), alors que ces deux années présentaient des régimes de températures contrastés. Comme discuté précédemment (chap.1§1.2.2), la dépendance à la température peut être expliquée par son influence sur de multiples processus impliqués dans la transmission du BTV, particulièrement sur la présence, la survie et l'activité des vecteurs.

Dans l'ensemble, les vecteurs semblent avoir joué un plus grand rôle que les hôtes dans la transmission de la FCO : (i) leur seule dispersion permettait d'expliquer entièrement la propagation des BTV-8 et BTV-1 dans le sud de la France en 2006 et 2007 respectivement (Ducheyne et al., 2011) ; (ii) la taille de l'épizootie modélisée dans le sud de l'Angleterre en 2007 dépendait essentiellement de paramètres associés aux vecteurs et cette épizootie n'aurait *a priori* pas pu se maintenir en l'absence de transmission vectorielle inter-élevages (Turner et al., 2012). Le rôle respectif de la dispersion des vecteurs et des mouvements de ruminants dans la transmission inter-élevage ont été étudiés et quantifiés en Grande-Bretagne en 2007 (Sumner et al., 2017). 90 % de cette transmission a été attribuée à la dispersion des vecteurs et le nombre moyen d'élevages infectés à partir d'un même élevage par dispersion de vecteurs était > 1 , mais < 1 par mouvements de bétail.

2.2.2. Impact des mesures de contrôle

Les mesures de restriction de mouvements d'animaux se sont révélées globalement efficaces pour ralentir la progression spatiale du BTV-8 en Europe du nord-ouest en 2006 et 2007 (de Koeijer et al., 2011 ; Boender et al., 2014). Elles ont aussi permis de réduire le nombre de foyers en Angleterre en 2007 (Turner et al., 2012), ainsi qu'en Belgique en 2006 (Ensoy et al., 2013) où elles semblent avoir évité l'infection de 200 élevages (sur un total de 582 élevages infectés) et empêché la diffusion du BTV à l'ouest et l'est de la Flandre. Des approches ciblées pourraient être de bonnes alternatives à l'interdiction des mouvements sur l'ensemble du territoire : en Europe du nord-ouest la transmission semble avoir eu lieu dans la plupart des cas dans un rayon de 20 km (de Koeijer et al., 2011 ; Boender et al., 2014). Des restrictions de mouvements sur 10 - 15 km et 20 km autour des élevages infectés en Belgique (Ensoy et al., 2013) et dans l'est de l'Angleterre (Turner et al., 2012) respectivement,

auraient permis de réduire le nombre de foyers aussi bien qu'une interdiction totale des mouvements. Cependant, la dispersion des vecteurs par le vent n'a pas été prise en compte dans ces modèles. Or, ce mode de dispersion peut permettre aux vecteurs de couvrir de longues distances, justifiant donc la définition de zones de restriction plus larges. Des résultats plus nuancés ont été apportés par Sumner et al. (2017), selon lesquels l'efficacité des mesures de restriction dépendait de la date d'incursion du virus et variait en fonction des hypothèses de modélisation concernant la représentation de la dispersion des vecteurs.

La vaccination des ruminants domestiques est la mesure de lutte qui a été considérée comme la plus efficace lors de l'épizootie de 2006/07. En Grande-Bretagne, plus de 80 % du bétail a été vacciné à partir de mai 2008 et aucun foyer n'a été détecté cette année-là. Szmaragd et al. (2010b) et Gubbins et al. (2012) ont tenté d'évaluer l'efficacité de cette campagne en envisageant des scénarios alternatifs de vaccination, de conditions météorologiques et de couverture vaccinale. Ils ont prédit que de graves épizooties auraient eu lieu en l'absence de vaccination, d'autant plus si les températures avaient été élevées (Szmaragd et al., 2010b). D'après Gubbins et al. (2012), la vaccination aussi bien réactive que préventive permet de réduire l'incidence de la maladie et sa progression spatiale. D'après Szmaragd et al. (2010b), la vaccination permet de réduire la gravité de l'épizootie avec de meilleures performances pour des couvertures vaccinales élevées (95 %).

2.2.3. Orientations pratiques découlant de ces modèles

La transmission du BTV dépend fortement du contexte local, notamment des conditions climatiques, des espèces en présence, de leur densité et distribution, mais aussi des types d'élevage et pratiques de gestion. Ainsi, la plupart des modèles ont été conçus afin d'identifier des zones à risque dans un pays donné, d'explorer la possibilité d'épizootie dans certaines populations, et d'évaluer l'efficacité de mesures mises en place localement. Les résultats de ces études ne permettent pas de fournir des recommandations de bonnes pratiques applicables indistinctement à tous les contextes, même si certaines tendances se dégagent. C'est pourquoi, la partie suivante est dédiée aux résultats d'analyses de risque spécifiques à certains pays, qui illustrent les apports potentiels de la modélisation pour informer la décision publique. Les enseignements tirés de ces modèles pourraient permettre d'éviter de futures épizooties, de calibrer les systèmes de surveillance, et d'allouer au mieux les ressources en matière de contrôle au cours d'épizooties.

2.2.3.a. Cartographie des zones à risque

Certains auteurs ont superposé des informations sur la distribution de facteurs de risque variés pour construire des cartes de risque permettant de faire ressortir de grandes tendances dans la

propagation de la FCO, d'identifier des zones à risque et d'estimer leur évolution dans le temps. Hartemink et al. (2009) ont développé une méthodologie intégrative pour cartographier le R_0 à partir des données de systèmes d'information géographiques, en utilisant le BTV-8 aux Pays-Bas en 2006 comme cas d'étude. Ils ont ainsi produit des cartes de risque spécifiques à différentes espèces de vecteurs et des séries de cartes de R_0 à différentes dates de l'année. Cette méthodologie a ensuite été déclinée dans d'autres pays : la prédiction de la distribution des vecteurs en Autriche a révélé des conditions favorables à la propagation du BTV-8 à l'ensemble du pays entre juin et août, excepté dans les zones montagneuses (Brugger et Rubel, 2013) ; de même, le rôle des Alpes en tant que barrière à la transmission a été souligné en Suisse (Racloz et al., 2008) ; Guis et al. (2012) ont prédit une augmentation globale du risque de transmission de la FCO en Europe de l'ouest entre 1960 et 2050. Racloz et al. (2008) ont produit séparément des cartes d'abondance de vecteurs (à partir des caractéristiques de leurs niches écologiques) et des cartes de R_0 (à partir de données de piégeage), interprétées respectivement comme des proxys de la présence et de l'activité des *Culicoides*. La comparaison de ces cartes a permis de mettre en évidence des zones à risque favorables à la présence et à l'activité des vecteurs, et également d'identifier, à certaines périodes de l'année, des contrastes entre la capacité de survie des *Culicoides* et le potentiel de propagation du BTV.

2.2.3.b. Évaluation du risque d'introduction puis de propagation sous diverses stratégies de contrôle

D'éventuelles introductions ainsi que leurs conséquences ont été explorées pour le BTV-8 en Écosse et au Danemark, ainsi que pour le BTV-1 en Grande-Bretagne et en Belgique. En Écosse, Gubbins et al. (2010) ont identifié un ensemble de scénarios plausibles d'incursion et Szmargd et al. (2010a) ont évalué les probabilités de transmission après introduction en fonction de cinq stratégies de vaccination (Szmargd et al., 2010a). Plus récemment, Bessell et al. (2016) ont réévalué le risque d'introduction en intégrant d'autres modalités de vaccination. Le scénario d'incursion le plus à risque semblait être l'introduction de *Culicoides* infectés disséminés par le vent, en provenance d'un éventuel foyer dans le nord de l'Angleterre (Gubbins et al., 2010). Tous les auteurs s'accordaient sur la faible probabilité de propagation du BTV-8 en Écosse après introduction dans la plupart des scénarios envisagés. Bessel et al. (2016) ont tout de même identifié un scénario extrême permettant une importante propagation du BTV-8 sous réserve de températures plus élevées qu'à l'habitude, d'un virus adapté aux faibles températures, et seulement pour quelques dates et zones d'introduction. D'après Szmargd et al. (2010a), la vaccination permettrait un contrôle efficace de toutes les épizooties considérées, qui s'éteindraient alors au maximum deux ans après introduction du BTV-8. Cette vaccination ne permettrait pas de réduire la probabilité d'occurrence d'une épizootie, mais de réduire le nombre de foyers et l'ampleur de la propagation, et d'accélérer l'extinction de l'épizootie.

La vaccination préventive semblait préférable à la vaccination réactive : (i) en permettant un meilleur contrôle du nombre de foyers (Szmaragd et al., 2010a), et (ii) en étant la seule à pouvoir assurer un contrôle efficace de la FCO (Bessell et al., 2016). Ces derniers ont aussi montré que la vaccination ciblée d'une petite partie du cheptel bovin dans les comtés frontaliers avec l'Angleterre serait presque aussi efficace et bien moins coûteuse que la vaccination généralisée des bovins et ovins.

Au Danemark, Graesbøll et al. (2012) ont évalué le risque de propagation de la FCO avec une grande précision spatiale : ils ont représenté la transmission entre zones de pâtures où les animaux de plusieurs élevages peuvent être mélangés, et non pas seulement entre bâtiments d'élevages. Dans une première étude, ils ont identifié un scénario extrême permettant une épizootie à grande échelle sous réserve d'une introduction du BTV-8 au sud du Jutland avant septembre 2009, de températures élevées et de fortes densités de vecteurs. Dans une seconde étude, ils ont exploré différentes stratégies de vaccination dont l'efficacité variait fortement en fonction du scénario d'introduction et des conditions de mises en pâture. Dans l'ensemble, la stratégie de vaccination la moins onéreuse avec un profil de risque modéré (moins de 1 000 bovins infectés) consistait à vacciner uniquement les bovins mis en pâture. Une vaccination limitée à certaines régions donnait également de bons résultats en cas d'introduction dans ces régions, mais un schéma de vaccination national restait tout de même préférable compte tenu de l'incertitude liée au potentiel de propagation à grande distance du BTV.

Suite à l'épizootie de BTV-1 de 2008 dans le sud de la France, deux articles ont exploré le risque d'introduction du BTV-1 par dispersion de vecteurs de la France vers la Belgique (Ducheyne et al., 2011) et vers la Grande-Bretagne (Sumner et al., 2013). L'étude de Ducheyne et al. (2011) a permis de prédire que si l'épizootie de BTV-1 se poursuivait en France en 2009, la zone infectée resterait loin de la frontière belge, résultant en un faible risque d'introduction dans ce pays. Cette étude était limitée au risque d'introduction *via* les *Culicoides* portés par le vent, tandis que Sumner et al. (2013) ont étudié à la fois le risque d'introduction et le risque de propagation après introduction en fonction de diverses stratégies de vaccination. Ils ont mis en évidence que tous les comtés de la côte sud de l'Angleterre, et plus particulièrement du sud-est, étaient à risque d'introduction du BTV-1. Sans vaccination, le BTV pourrait se propager au-delà du site d'infection initiale, d'autant plus en cas d'introduction tôt dans l'année. La vaccination, aussi bien réactive que préventive, permettrait de réduire la progression spatiale et le nombre de foyers, bien que l'efficacité de la vaccination réactive dépende de la date d'introduction. Seule la vaccination préventive pourrait réduire la probabilité d'occurrence d'une épizootie.

2.2.3.c. Utilisation des analyses de risque dans la prise de décision

Les enseignements tirés de la modélisation mathématique de la FCO peuvent s'avérer utiles aux autorités compétentes en matière de santé animale. Les prédictions de propagation du BTV-1

issues du modèle de Ducheyne et al. (2011) ont été utilisées à des fins opérationnelles au printemps 2009, confortant la décision de ne pas vacciner le bétail belge. Le modèle de Racloz et al. (2008) a servi de base à la conception d'un programme de surveillance national tenant compte à la fois des facteurs de risque spatiaux et temporels. L'impact effectif des résultats était rarement documenté dans les articles eux-mêmes, mais ils ont pu être utilisés par la suite. C'est notamment le cas de l'analyse de risque menée en Écosse par Gubbins et al. (2010) et Szymaragd et al. (2010a) à la demande du gouvernement écossais, qui a ensuite été assortie de considérations économiques pour évaluer l'impact global de différents scénarios d'introduction, et comparer les ratios coûts-efficacité de plusieurs stratégies de contrôle.

2.3. Dépendance des enseignements tirés aux hypothèses de modélisation

Dans les modèles étudiés, l'abondance, l'activité et la dispersion des vecteurs sont représentés de façon plus ou moins détaillée : (i) les ratios vecteurs/hôtes ont parfois été informés par des données de piégeage ou à partir d'images à haute résolution ; (ii) toutes les espèces de *Culicoïdes* ont souvent été considérées indistinctement alors qu'elles diffèrent probablement dans leur phénologie et compétence à transmettre le BTV ; (iii) les dynamiques de population et cycles d'infection n'ont généralement pas été représentés explicitement mais simplement conditionnés à la température. Or, chaque choix de modélisation peut impacter les conclusions tirées de ces modèles. Cela a été souligné par Brand et Keeling (2017) qui ont mis en évidence de très fortes différences dans l'estimation des valeurs de R_0 et de l'efficacité des mesures de contrôle vectoriel en fonction des hypothèses portant sur la distribution de l'EIP et la durée du cycle gonotrophique (déterminant l'intervalle de temps entre deux piqûres infectieuses). La façon dont la dépendance à la température est prise en compte semble également cruciale et les méthodes utilisées pour ce faire peuvent être remises en question. En effet, la valeur des paramètres dépendant de la température est généralement estimée à un moment donné, en fonction de la température moyenne à cette date. Cela revient à négliger les fluctuations au cours d'une même journée, qui peuvent être importantes en Europe du nord ; ainsi que les fluctuations locales, alors que les températures microclimatiques dans les fermes peuvent ne pas être les mêmes que celles mesurées aux stations météo les plus proches (Haider et al., 2017).

La plupart des auteurs n'ont que peu détaillé les mécanismes de dispersion des vecteurs, à l'exception de Ducheyne et al. (2011) qui ont distingué le vol actif et passif. Pourtant, la diversité de ces mécanismes a été soulignée par des modèles statistiques décrivant de façon poussée le rôle du transport atmosphérique des *Culicoïdes* dans la propagation du BTV-8 en Europe du nord-ouest en 2006 (Hendrickx et al., 2008 ; Sedda et al., 2012). Hendrickx et al. (2008) ont combiné des cartes de trajectoires des vents afin de différencier la propagation à moyenne et grande distance (5 - 31 km,

> 31 km), principalement due au vent, et celle à courte distance (< 5 km), principalement due au vol actif des *Culicoïdes*. Sedda et al. (2012), qui ont représenté la dispersion des *Culicoïdes* par cinq types de mouvements, ont estimé une valeur modale de moins d'1 km pour toutes les infections combinées. Ces modèles ont remis en question certaines hypothèses largement répandues. En effet, Sedda et al. (2015) ont montré que les mouvements de vecteurs dans le sens du vent et dans le sens contraire contribuaient aussi efficacement à la transmission de la FCO, alors que seuls les mouvements dans le sens du vent sont généralement pris en compte.

Les modèles sont par définition des représentations simplifiées de phénomènes complexes. La question de l'arbitrage entre exactitude, simplicité et temps de calcul est inévitable. L'augmentation du niveau de détail conduit à faire des hypothèses supplémentaires qui peuvent impacter les résultats de modélisation. Nous avons illustré cela par l'exemple de la représentation des populations de vecteurs, qui est une étape critique compte tenu du rôle clé assuré par les vecteurs dans la transmission tant intra- qu'inter-élevages. Le niveau de détail requis dépend de la question de recherche : si certaines d'entre elles peuvent être explorées en l'absence de représentation explicite des dynamiques de population des vecteurs ou de leur dispersion ; d'autres, concernant par exemple les mesures de lutte anti-vectorielle, ne peuvent s'en passer. Les résultats des modèles sont à prendre avec précaution, sans perdre de vue que les hypothèses sur lesquelles ils reposent peuvent conduire à exacerber l'importance de certains processus et à en négliger d'autres.

2.4. Processus épidémiologiques négligés

Dans l'ensemble, les cadres mathématiques développés dans les 21 articles étudiés se sont avérés utiles pour : (i) intégrer des informations de natures et de sources variées ; (ii) accroître la compréhension des processus impliqués dans la transmission de la FCO, le rôle relatif des hôtes et des vecteurs, l'efficacité de plusieurs stratégies de contrôle, l'impact potentiel de l'introduction du BTV en différents endroits ; et (iii) informer la prise de décision en santé animale. Cependant, certains processus épidémiologiques susceptibles d'impacter la propagation du BTV, mais restant peu ou pas documentés, ont été systématiquement négligés.

2.4.1. Hivernage du BTV-8

Comme expliqué en introduction la souche de BTV-8 qui circule en Europe depuis 2006 a surpris par sa capacité à survivre aux mois les plus froids. La contribution relative des différents mécanismes d'hivernage envisagés reste inconnue. Pourtant, aucune des études passées en revue n'a exploré ces mécanismes. La plupart d'entre elles ne se sont focalisées que sur une unique saison d'activité vectorielle, sans étudier la persistance du virus jusqu'à la saison suivante, ni la survie du

BTV sur le long terme. Ces mécanismes ont été étudiés par ailleurs dans un simple modèle mathématique d'analyse de risque développé pour estimer le risque de transmission du BTV en Allemagne entre 2006 et 2007 (Napp et al., 2011b). Dans ce modèle, la persistance d'une virémie infectieuse chez l'hôte ruminant jusqu'à la fin de la période de faible activité vectorielle n'a pas été jugée plausible. En revanche, une partie de l'hivernage a pu être expliquée : (i) par la présence de vecteurs restant infectés pendant la période de faible activité vectorielle et infectant les hôtes dès la fin de cette période, et (ii) par la présence de vecteurs dans les bâtiments d'élevages, pouvant infecter les ruminants pendant la période de faible activité vectorielle. Néanmoins, les mécanismes étudiés dans cet article (Napp et al., 2011b) ne suffisaient pas à expliquer la reprise de circulation en 2007. Des études empiriques sont nécessaires pour identifier où se cache le BTV pendant les mois les plus froids. Les résultats de ces études pourront ensuite être intégrés dans des modèles mathématiques.

2.4.2. Stratégies de contrôle vectoriel

Seule la transmission vectorielle a été prise en compte dans les modèles étudiés, pourtant aucun des auteurs n'a exploré l'impact potentiel de mesures de lutte anti-vectorielle visant à contrôler les populations de vecteurs pour réduire la transmission de la FCO. Il est possible que de telles mesures aient été jugées infaisables du fait de la grande aire de répartition des *Culicoïdes* et de la diversité d'habitats colonisés (Carpenter et al., 2013). De même, aucune mesure visant à réduire les contacts entre hôtes et vecteurs n'a été explorée ; l'application de traitements insecticides, de répulsifs, ou l'installation de moustiquaires dans les étables étaient probablement plus difficiles à mettre en place et moins efficaces que la vaccination.

2.4.3. Transmission directe

Aucune voie de transmission directe n'a été prise en compte dans les modèles étudiés. D'éventuelles infections par voies sexuelle ou transplacentaire ont tout de même été étudiées par ailleurs (Charron et al., 2011 ; Napp et al., 2011a). Napp et al. (2011a) ont estimé le risque de transmission du BTV suite à son introduction dans une banque de sperme bovin. Les résultats dépendaient largement de la capacité, peu documentée, du BTV à être excrété dans le sperme. Même dans le pire scénario, le risque d'épizootie restait limité et facilement contrôlable par la prise de mesures de contrôle peu contraignantes. Charron et al. (2011) ont tenu compte de la transmission verticale (transplacentaire) et pseudo-verticale (juste après la naissance, du fait de la proximité entre la mère et le nouveau-né) dans une population hypothétique de bovins, mais sans évaluer la contribution respective de chaque voie de transmission à la propagation de la FCO.

2.4.4. Mouvements d'animaux sur de petites distances

Certains modèles ont représenté séparément la dispersion des vecteurs et les mouvements d'hôtes, ce qui a permis d'évaluer la contribution respective de ces deux voies à la transmission de la FCO et d'attribuer un rôle prépondérant aux vecteurs. Les mouvements d'hôtes étaient principalement informés par les échanges commerciaux et tous les animaux d'un même élevage étaient géolocalisés au niveau du centroïde de leur élevage, voire de leur commune d'élevage. Ainsi, seuls les mouvements d'animaux sur de longues distances étaient pris en compte et toute la transmission sur de courtes distances était attribuée aux vecteurs. Pourtant, les élevages ne sont pas des entités ponctuelles et les animaux d'un même élevage peuvent être mis en pâture sur différentes parcelles ; de plus, les animaux de différents élevages peuvent partager les mêmes lieux de pâture. Les mouvements d'animaux entre pâtures peuvent s'effectuer à une échelle comparable à celle de la dispersion des *Culicoïdes*, si bien qu'une partie du rôle attribué à la dispersion des vecteurs pourrait être imputable aux mouvements d'animaux entre pâtures. Graesboll et al. (2012) sont les seuls à avoir pris en considération les déplacements d'hôtes entre pâtures, mais sans pouvoir quantifier la contribution relative de ces mouvements et de la dispersion des vecteurs sur de courtes distances du fait de la forte sensibilité de leur modèle aux valeurs des paramètres, du peu de connaissance sur le vol des *Culicoïdes*, et du manque d'information sur la distribution des hôtes sur les pâtures.

2.4.5. Autres hôtes potentiels

Dans la plupart des modèles, les hôtes potentiels étaient les bovins et les ovins, voire seulement les bovins si ceux-ci étaient largement majoritaires ou s'ils faisaient davantage l'objet d'échanges commerciaux. D'autres ruminants ont pourtant été identifiés comme hôtes potentiels du BTV, notamment les caprins ou ongulés sauvages (Falconi et al., 2011 ; Rossi et al., 2014). Ils n'étaient pas inclus dans ces modèles, sûrement à cause du manque de traçabilité des caprins et du peu d'information sur la distribution et le déplacement des animaux sauvages. Cependant, les ongulés sauvages et principalement le cerf élaphe pourraient jouer un rôle, qui reste à clarifier, dans le maintien ou la propagation du BTV en Europe (intro.§1.3). Ces populations peuvent difficilement être représentées explicitement dans des modèles mécanistes. Leur rôle pourrait tout de même être exploré par l'utilisation de paramètres relatifs à la faune sauvage (présence de zones de contact entre ruminants sauvages et domestiques, niveau de séroprévalence chez le cerf élaphe) en tant qu'éventuels facteurs de risque de FCO dans une région donnée.

3. Conclusion

Par cette étude bibliographique nous avons souligné l'apport des modèles statistiques pour l'identification de facteurs favorisant l'émergence et la propagation de la FCO, et de facteurs associés à une sévérité accrue en cas d'épizootie. Cela nous a permis d'accroître notre compréhension de la FCO et de ses déterminants. La revue systématique de la littérature en matière de modèles mathématiques a souligné la grande diversité des approches développées pour reconstruire la dynamique de transmission de la FCO. Celles-ci ont évolué à mesure que croissaient l'expertise collective et le pool de données disponibles. Nous avons également identifié les limites des diverses stratégies et choix de modélisation et identifié les questions non traitées dans les études existantes. Nous avons pu tirer un certain nombre d'enseignements sur l'épidémiologie de la FCO, sur la pertinence de ces modèles en tant qu'outils de cartographie des risques et sur leur utilité potentielle pour la conception de systèmes de surveillance et de contrôle.

Les modèles mathématiques mécanistes simples sont intéressants pour synthétiser l'ensemble des données disponibles car ils fournissent des cadres flexibles facilement adaptables au contexte étudié. Ce sont des outils puissants permettant de faciliter la prise de décision en santé animale et d'éclairer la conception des mesures de surveillance et de contrôle. Néanmoins, les enseignements en matière de dynamique de propagation de la FCO et d'efficacité des mesures de contrôle sont en grande partie spécifiques aux zones géographiques et aux périodes d'étude. Ils restent de plus sensibles aux hypothèses de modélisation. Nous avons constaté que les modèles déjà développés au sujet de la FCO n'avaient pas abordé précisément les questions de recherche soulevées en introductions, dont la plupart étaient spécifiques au contexte français. Au bilan, cette étape était un préalable essentiel à la conduite de nos propres travaux. Nous avons mieux ciblé les points à aborder et identifié les méthodes à disposition ainsi que leurs limites, ce qui nous a ensuite guidé dans l'analyse des données de la FCO.

CHAPITRE 2. DESCRIPTION DU CONTEXTE DE LA RÉÉMERGENCE DANS LE CHEPTEL BOVIN FRANÇAIS

1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est de décrire le contexte de la réémergence par l'analyse des données de deux enquêtes sérologiques rétrospectives conduites dans le cheptel bovin français. La détection de la réémergence a conduit à des enquêtes de proximité, révélant que l'infection était déjà bien présente dans la zone (Bournez et al., 2016). Il est donc probable que le virus y ait circulé avant le 25 août 2015, sans être détecté. La date de la reprise virale, si la circulation a jamais été interrompue, reste donc inconnue. Par ailleurs, l'épizootie actuelle diffère de celle de 2007/09 par l'absence de progression visible en vague épidémique et la quasi-absence de signes cliniques. La capacité d'un agent pathogène à circuler au sein d'une population est étroitement liée au statut immunitaire de cette population ; il a d'ailleurs été montré que la majorité des épisodes de FCO pourraient ne pas être détectés dans des populations non naïves (Mellor et al., 2008 ; Méroc et al., 2008). Le cheptel était entièrement naïf lors de l'émergence du BTV-8 en 2007. Ce n'était probablement plus le cas en 2015 car une part des bovins présents a pu être infectée lors de la première épizootie et/ou vaccinée entre 2008 et 2012. Le niveau d'immunité résiduelle au moment de la réémergence reste inconnu compte tenu du manque d'information sur la mise en œuvre effective de la vaccination facultative et du renouvellement rapide du cheptel bovin. Par ailleurs, si l'on peut considérer que l'infection naturelle procure une protection à vie (Ward et al., 1994), l'immunité vaccinale n'a pas été démontrée au-delà de quatre ans et l'on peut s'interroger sur sa persistance au long terme (Batten et al., 2013).

Afin de décrire le contexte de la réémergence, nous avons donc cherché à explorer l'hypothèse d'une circulation antérieure à la date de détection du premier foyer (*i.e.* avant août 2015), et à caractériser la proportion de bovins sensibles dans le cheptel français à cette date. Pour cela, une enquête sérologique rétrospective a été lancée en 2015 au sein du labEx IBEID, en vue d'exploiter les sérums stockés par les laboratoires vétérinaires départementaux dans le cadre de la prophylaxie annuelle. Cette enquête a été conduite dans sept départements affectés plus ou moins précocement par la réémergence, et incluant l'Allier où la réémergence a été détectée. Deux protocoles distincts ont été mis en place dans ces départements afin : (*i*) de mettre en évidence une éventuelle circulation avant la détection du BTV-8 en août 2015 ; et (*ii*) de caractériser le statut immunitaire du cheptel bovin à l'hiver précédant la date officielle de réémergence et d'en identifier les principaux déterminants.

En réponse au point (i), une enquête a été menée chez de jeunes bovins non vaccinés, chez lesquels une sérologie positive ne pouvait *a priori* que résulter d'une infection récente. Ceux-ci ont été prélevés aux hivers précédant et suivant la réémergence (2014/15 et 2015/16) afin de mettre en évidence une éventuelle circulation du BTV-8 chez les bovins : avant sa détection dans les zones affectées par la réémergence, et dans certaines zones encore considérées comme indemnes à la fin de l'hiver 2015/16. Ce premier volet a fait l'objet d'une publication sous la forme d'une communication courte dans *Transboundary and Emerging diseases* (Courtejoie et al., 2018a).

Le point (ii) a été traité par l'étude de la séroprévalence individuelle et par classe d'âge dans ces mêmes départements à l'hiver précédant la réémergence (2014/15), et par l'identification des principaux déterminants de la séropositivité. Ces résultats nous ont ensuite permis de reconstruire la proportion d'animaux sensibles dans l'ensemble du cheptel français métropolitain, et d'en estimer l'évolution entre l'arrêt de la vaccination contre le BTV-8 et la réémergence. Ce second volet a fait l'objet d'une publication sous la forme d'un article de recherche dans *Transboundary and Emerging diseases* (Courtejoie et al., 2018b).

2. Matériel et méthodes

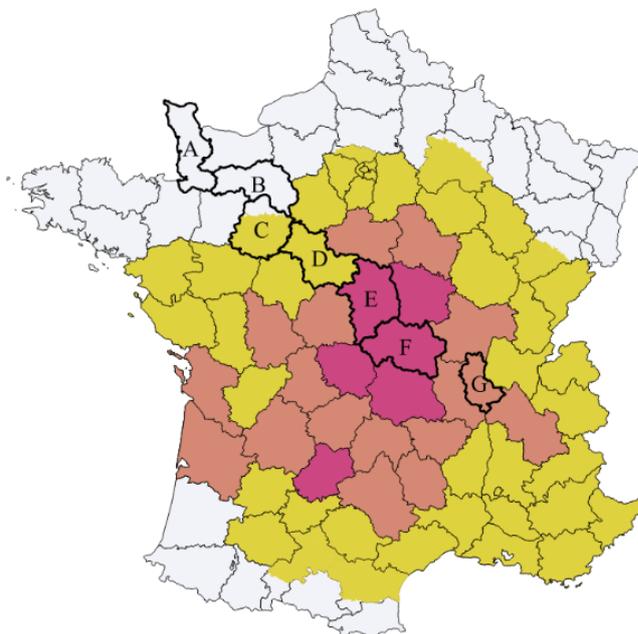
2.1. Enquêtes sérologiques rétrospectives

2.1.1. Zone d'étude

Les enquêtes sérologiques ont été menées dans un transect de sept départements formant une bande traversant la France du nord-ouest au centre-est en passant par l'Allier où la résurgence a été détectée en premier (Figure 4) ; et désignés par la suite par les lettres de A à G : A, Manche ; B, Orne ; C, Sarthe ; D, Loir-et-Cher ; E, Cher ; F, Allier ; G, Rhône. Ces départements ont été sélectionnés afin d'apporter une variété de situations épidémiques à l'hiver 2015/16. En février 2016, trois d'entre eux avaient déclaré des foyers de BTV-8 (E, F, G) et étaient donc en zone dite infectée (IZ) ; deux d'entre eux (C et D) étaient situés dans la zone réglementée (RZ) mise en place dans un périmètre de 150 km autour des foyers, sans qu'aucun foyer n'ait été déclaré dans les limites du département ; tandis que les deux derniers (A et B) étaient dans la zone encore considérée comme indemne de BTV-8 (FZ pour *disease free zone*).

Figure 4. Situation épidémique en France continentale à l'hiver 2015/16 suite à la réémergence du BTV-8 en août 2016 dans le département F.

Échelle : 1 / 5 000 000. FZ, zone indemne (A, Manche ; B, Orne) ; RZ : zone réglementée (C, Sarthe ; D, Loir-et-Cher) ; IZ : zone infectée (E, Cher ; F, Allier ; G, Rhône).



Département :

- avec au moins un foyer détecté par surveillance événementielle (signes cliniques) (IZ)
- avec au moins un foyer détecté par surveillance active ou test à l'export (IZ)
- sans foyer détecté mais situé en zone réglementée, donc à moins de 150 km de foyers (RZ)
- encore considéré comme indemne de BTV-8 (FZ)
- départements où ont été conduites les enquêtes sérologiques rétrospectives (transect)

2.1.2. Population cible et plan d'échantillonnage

L'échantillonnage a été réalisé à partir des sérums collectés lors des hivers 2014/15 et 2015/16, stockés à -20°C dans chacun des laboratoires vétérinaires départementaux (LVD) des sept départements d'étude. À l'origine, ces prélèvements avaient été effectués dans le cadre de la surveillance de la brucellose et de la rhinotrachéite infectieuse bovine (IBR). Dans le cas de la brucellose, la surveillance est obligatoire chez les bovins allaitants de plus de deux ans avec un taux d'échantillonnage de 20 % par an (Directive 64/432/CEE) ; tandis que pour l'IBR, celle-ci est obligatoire pour tous les bovins de plus de deux ans, ainsi que pour ceux de plus d'un an récemment déplacés ou détenus dans des élevages ayant notifié des cas d'IBR.

2.1.2.a. Mise en évidence d'une éventuelle circulation virale

Pour le premier volet de l'étude, qui visait à mettre en évidence une éventuelle circulation virale parmi les bovins, nous avons ciblé une population dont le statut sérologique ne pouvait résulter

que d'une infection naturelle locale récente. Nous avons ainsi sélectionné de jeunes bovins : (i) nés après la fin des campagnes de vaccination, donc non vaccinés ; (ii) âgés de plus d'un an, donc non protégés par des anticorps colostraux dont la durée médiane de persistance est de quatre mois (Vitour et al., 2011) ; et (iii) n'ayant jamais quitté leur département de naissance, pour s'assurer du caractère local d'une éventuelle infection.

Des sérums correspondant à la population cible ont ensuite été sélectionnés aléatoirement pour chaque zone, parmi ceux stockés par les LVD en 2014/15 et 2015/16. Au total, nous avons obtenu 2 565 sérums : 1 266 sérums en 2014/15 (IZ = 511, RZ = 384, FZ = 371) et 1 299 en 2015/16 (IZ = 257, RZ = 535, FZ = 507). De plus, en vue de mettre en évidence d'éventuelles séroconversions au cours de l'année 2015, l'échantillon comprenait 414 prélèvements réalisés sur les mêmes animaux lors des deux années consécutives (IZ = 158, RZ = 146, FZ = 110).

2.1.2.b. Caractérisation de l'immunité résiduelle en population générale

Le deuxième volet de l'étude a été réalisé en population générale dans le but d'estimer : (i) la proportion de bovins séropositifs parmi ceux testés dans le département (séroprévalence individuelle) ; (ii) la proportion d'élevages avec au moins un animal séropositif (séroprévalence inter-élevage) ; puis (iii) dans ces élevages, la séroprévalence intra-élevage. La base d'échantillonnage était donc l'ensemble des sérums stockés dans les LVD et l'échantillonnage a eu lieu en deux temps : d'abord au niveau des élevages dans chaque département, puis au niveau des animaux dans chaque élevage. La taille de l'échantillon a été calculée afin de pouvoir estimer : (i) dans chaque département, une séroprévalence inter-élevage de 50 % avec un degré de confiance de 95 % et une précision absolue de 15 % (*i.e.* N = 43 élevages par département, arrondi à 50) ; (ii) dans chaque élevage, une séroprévalence intra-élevage de 20 % avec un degré de confiance de 95 % et une précision absolue de 15 % (N = 28 animaux par élevage, arrondi à 30). Ainsi, dans chaque département, 50 élevages ont d'abord été sélectionnés aléatoirement à partir des listes disponibles dans les LVD. Puis, parmi ces élevages, les sérums de 30 animaux ont été sélectionnés aléatoirement.

Le protocole d'échantillonnage a été correctement mis en place, sauf dans le département G où peu de sérums avaient été conservés : nous n'avons pu en obtenir que 1 057, provenant de 144 élevages différents. Cependant, dans l'ensemble, on a bien obtenu un nombre médian d'élevages échantillonnés de 50 par département, et un nombre médian d'animaux échantillonnés de 30 par élevage.

2.1.3. Analyses de laboratoires

Tous les sérums sélectionnés dans le cadre des plans d'échantillonnage décrits ci-dessus ont été testés par les LVD pour la présence d'anticorps anti-BTV, avec le même test ELISA de compétition (IDVet, 2014) reconnaissant de manière spécifique les anticorps anti-VP7 et permettant de reconnaître le sérotype du BTV avec une sensibilité de 100 % (IC_{95%} : 99,49 - 100 %) et une spécificité de 99,96 % (IC_{95%} : 99,77 – 99,99 %) (IDVet, 2014).

Pour limiter le risque de faux positifs dans l'enquête visant à mettre en évidence une éventuelle circulation virale, ainsi que pour confirmer ou non la présence du sérotype 8, des analyses complémentaires ont été menées quand les sérums ayant des résultats de tests ELISA positifs ou douteux étaient encore disponibles en quantités suffisantes. Ceux-ci ont alors été envoyés au laboratoire national de référence pour la FCO (LNR FCO) où ils ont été testés par séroneutralisation (SNT) : une technique ciblant les anticorps neutralisants anti-VP2 spécifiques d'un sérotype du BTV, ceux du sérotype 8 dans le cas présent (MacLachlan, 2004).

2.1.4. Analyses descriptives

La séroprévalence individuelle a été calculée par zone (IZ, RZ, FZ) chez les bovins non vaccinés, et par département ou par classe d'âge en population générale. Ces classes d'âge ont été définies afin de regrouper les animaux en fonction de leur exposition à la vaccination et à l'infection naturelle (Tableau 7). Pour tous ces calculs, les résultats ELISA douteux ont été considérés comme négatifs, sauf ceux testés et confirmés par SNT. Les caractéristiques du test ELISA utilisé, bien que presque parfait, ont été prises en compte pour corriger le calcul des séroprévalences et de leurs intervalles de confiance (Blaker, 2000).

En population générale, les séroprévalences inter-élevage et intra-élevage ont également été calculées. L'échantillonnage n'a pas été parfaitement mis en place et très peu d'animaux ont été testés dans certains élevages, essentiellement dans le département G. Les élevages avec moins de cinq animaux testés ont été exclus pour le calcul de la séroprévalence inter-élevage et de la séroprévalence intra-élevage dans les élevages positifs. Enfin, le coefficient de corrélation intra-classe, dénommé par la suite « coefficient de corrélation intra-élevage », a été estimé afin de détecter une éventuelle corrélation entre résultats sérologiques au sein d'un même élevage.

2.2. Bases de données utilisées

Des données additionnelles ont été nécessaires pour mener à bien les deux volets de l'enquête rétrospective de séroprévalence.

2.2.1. Base de données nationale d'identification des bovins (BDNI)

Nous avons utilisé les données de la base de données nationale d'identification (BDNI) dans laquelle tous les bovins présents sur le territoire français sont identifiés par un numéro unique. Celle-ci est maintenue par le Ministère de l'Agriculture (DGAI) et renseignée par les éleveurs qui sont tenus d'y déclarer chaque naissance, mouvement ou mort dans les sept jours suivant l'événement. Cette base de données permet également de suivre toutes les exploitations par lesquelles les bovins sont passés et tous les lieux par lesquels ils ont transité (centres de collecte, marchés, abattoirs, etc.). Nous avons à disposition les numéros d'identification de tous les bovins prélevés et nous avons donc pu renseigner les informations suivantes pour chacun d'entre eux : type de production (laitier ou allaitant), sexe, race, date de naissance, élevage(s) visité(s) entre les dates de naissance et de prélèvement.

2.2.2. Situation géographique

Les cinq premiers chiffres du numéro d'identification des élevages correspondent à leur commune de rattachement, ce qui permet de les géoréférencer à l'échelle de la commune. La nomenclature évoluant régulièrement, tous les codes de communes ont été convertis en leur valeur de 2011 (INSEE). La cartographie a pu être effectuée à partir des fonds de cartes de l'Institut national géographique (IGN, GEOFLA 2011).

2.2.3. Historique de la FCO et des mesures de contrôle

2.2.3.a. Notifications de foyers à BTV-8

La liste des foyers à BTV-8 notifiés lors des épizooties de 2007/09 et 2015/16, avec leurs dates de notification, nous a été transmise par le Ministère de l'agriculture (DGAI). Celles de 2007/09 ont été préparées par Pioz et al. (2011). Un foyer était défini comme un élevage avec détection d'au moins un animal infecté, l'infection étant confirmée par détection du génome viral (ou d'anticorps anti-BTV au début de la circulation en 2007, quand l'essentiel de la population était encore naïf). En 2007/09, nous n'avons conservé que les foyers cliniques (90 % des détections), *i.e.* dont l'infection a été détectée sur la base d'une suspicion clinique. Dans les départements d'étude, les premiers et derniers foyers cliniques de 2007/09 ont été notifiés en septembre 2007 et février 2009 respectivement. Lors de l'épizootie de 2015/16, caractérisée par un très faible nombre de suspicions cliniques, nous avons gardé tous les foyers quel qu'ait été le type de surveillance à l'origine de leur détection (tests à l'export dans plus de 90 % des cas).

2.2.3.b. Vaccination contre le BTV-8

Le nombre de bovins vaccinés dans chaque département par campagne de vaccination nous a été communiqué par le Ministère de l'agriculture (DGAI) pour la vaccination en urgence de 2008 et pour les campagnes de vaccination obligatoires aux hivers 2008/09 et 2009/10. Dans les départements du transect, les premiers vaccins ont été distribués en quantités limitées à partir de juin/juillet 2008. Cette première campagne de vaccination partielle a été complétée à l'hiver 2008/09. Nous avons regroupé ces deux campagnes sous le terme commun de « campagne de 2008/09 », tandis que le terme de « campagne de 2010 » désigne celle menée à l'hiver 2009/10. Nous n'avons malheureusement pas d'information sur le nombre de vaccins administrés en 2011 et 2012, qui n'a pas été consigné de manière exhaustive quand la vaccination est devenue facultative et à la charge des éleveurs.

2.2.3.c. Données sérologiques additionnelles

Dans le cadre de l'enquête en population générale à l'hiver 2014/15, et à titre de comparaison, nous avons utilisé les résultats d'une enquête similaire menée dans les départements D et E à l'hiver 2007/08 (Durand et al., 2010). À l'époque, les 4 498 sérums testés par ELISA (N = 1 500 et N = 2 998 dans les départements D et E respectivement) avaient été prélevés sur des animaux exposés à l'infection naturelle mais pas à la vaccination. Par contraste, tous les animaux du transect de 2014/15 suffisamment âgés pour avoir été exposés à l'infection ont également été exposés à la vaccination.

2.3. Analyses statistiques

Afin d'analyser l'impact de divers facteurs de risque sur le fait d'être séropositif, nous avons utilisé des modèles de régression logistique multiple. Ceux-ci permettent d'étudier l'association entre une variable à expliquer binaire (être séropositif ou non), et de multiples variables explicatives. Ce type de modèle suppose l'indépendance des observations de la variable à expliquer. Or, ce n'est pas forcément le cas pour les animaux prélevés dans un même élevage. Pour tenir compte du plan d'échantillonnage, nous avons donc utilisé des modèles mixtes de régression logistique qui incluaient l'élevage comme effet aléatoire. Les autres variables explicatives ont été introduites comme des effets fixes, dont l'effet global a pu être quantifié indépendamment de l'effet élevage.

2.3.1. Chez les bovins non vaccinés

Chez les bovins non vaccinés, un modèle mixte de régression logistique multiple généralisé a permis d'étudier les différences de séroprévalences en fonction de la zone d'étude (trois niveaux,

référence : IZ) et de l'hiver de prélèvement (deux niveaux, référence : hiver 2014/15). Un potentiel effet d'interaction entre ces deux variables a également été introduit dans le modèle.

2.3.2. En population générale

En population générale, un modèle mixte de régression logistique multiple généralisé a permis d'étudier l'association entre la séropositivité et de multiples variables d'exposition. Les effets fixes ainsi identifiés comme significatifs ont ensuite été utilisés dans un second modèle afin d'estimer l'évolution de la séroprévalence en France métropolitaine entre 2013 et 2015. Cela a été rendu possible par la connaissance des valeurs des variables explicatives en dehors des départements du transect et à d'autres dates que celles des prélèvements.

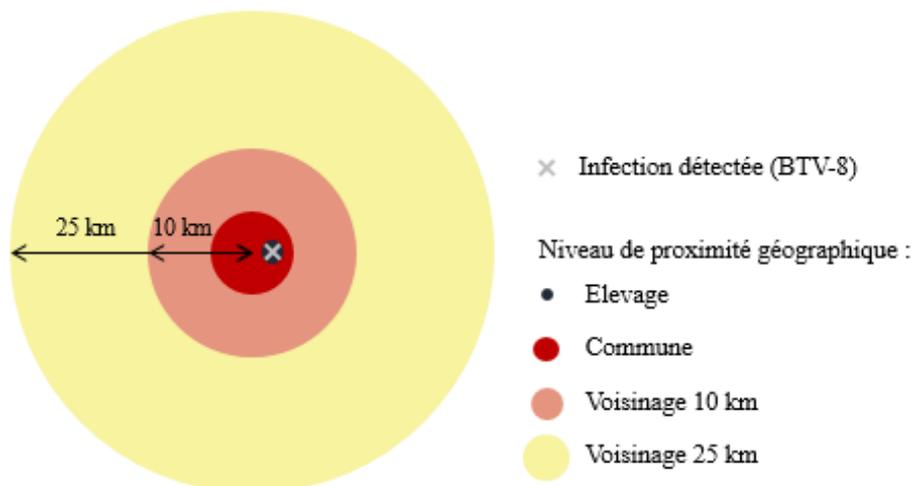
2.3.2.a. Variables d'exposition

Les variables explicatives comprenaient : deux variables catégorielles mesurant respectivement le degré d'exposition à l'épizootie de 2007/09 et à la vaccination, décrites dans les paragraphes suivant ; le département (sept niveaux, référence : département B) ; le sexe (référence : femelle), le type de production (laitier ou allaitant, référence : allaitant) ; et une variable binaire indiquant si les animaux ont été changés d'élevage entre l'émergence du BTV-8 en France (ou leur date de naissance s'ils sont nés après) et leur date de prélèvement, avec zéro comme valeur de référence, correspondant à une absence de mouvement.

Pour tenir compte de l'exposition des bovins à l'épizootie de 2007/09, nous avons construit une variable catégorielle à partir de la liste des foyers et de la liste des élevages où se trouvaient, à l'époque, les bovins échantillonnés (extraction de la BDNI). Les six catégories mutuellement exclusives de cette variable décrivent la proximité géographique entre les foyers cliniques notifiés lors de l'épizootie de 2007/09 et l'endroit où se trouvaient les bovins échantillonnés. Ceux-ci ont pu *(i)* être hébergés dans des élevages eux-mêmes foyers ; ils ont pu être exposés à des foyers *(ii)* dans la même commune, *(iii)* dans un rayon de 10 km ou *(iv)* de 25 km ; *(v)* à aucun foyer notifié dans le voisinage < 25 km ; enfin, ils pouvaient *(vi)* ne pas être nés avant la fin de l'épizootie (catégorie de référence) (Figure 5).

Figure 5. Variable catégorielle tenant compte de l'exposition des bovins à l'épizootie de 2007/09.

Cette variable a été construite en fonction de la proximité géographique entre les foyers cliniques notifiés lors de l'épizootie de 2007/09 et de l'endroit où se trouvaient les bovins échantillonnés. Ceux qui étaient nés avant la fin de l'épizootie ont pu (i) être hébergés dans des élevages eux-mêmes foyers ; être exposés à des foyers (ii) dans la même commune, (iii) dans un rayon de 10 km ou (iv) 25 km ; (v) n'être exposés à aucun foyer notifié dans le voisinage < 25 km (catégories mutuellement exclusives : en cas d'expositions multiples, seul le plus haut niveau de proximité géographique était considéré).



Pour tenir compte de l'exposition des bovins à la vaccination, nous avons utilisé leurs dates de naissance et considéré que tous les animaux nés au moment d'une campagne de vaccination donnée y avaient été exposés. La majorité des bovins exposés aux campagnes de vaccination obligatoire ont probablement été vaccinés : les couvertures vaccinales étaient comprises entre 74 et 100 % en 2008/09 et entre 77 et 100 % en 2010 dans les départements du transect. En revanche, on ignore le niveau de mise en œuvre effective de la vaccination facultative. Une variable catégorielle a été construite pour résumer cette information, comprenant quatre catégories mutuellement exclusives pour différencier les bovins exposés à : (i) toutes les campagnes de vaccination (obligatoires en 2008/09 et 2010, puis facultative en 2011 et 2012), (ii) la seconde campagne de vaccination obligatoire (2010) et la vaccination facultative (catégorie de référence), (iii) la vaccination facultative uniquement, et (iv) à aucune vaccination.

Il existe d'autres facteurs de risque que nous aurions pu prendre en compte (chap.1§1.2) : (i) des conditions locales associées à la présence, persistance, abondance et dispersion des *Culicoïdes* vecteurs (température, précipitations, humidité, vents, couvert végétal ou occupation des sols ; Wittmann et al., 2001 ; Purse et al., 2005 ; Wilson et Mellor, 2009 ; Sanders et al., 2011) ; ou (ii) des indicateurs associés à la persistance et propagation locale du BTV parmi les hôtes (densité locale de bovins, de petits ruminants, probabilité de contact avec la faune sauvage ; Allepuz et al., 2010 ; Durand et al., 2010 ; Pascual-Linaza et al., 2014). Ces indicateurs ont été identifiés en tant que facteurs de risque lors d'épisodes épidémiques ayant lieu sur de courts intervalles de temps (souvent

moins d'un an). Par contraste, la plupart des animaux échantillonnés dans le cadre de notre étude ont pu séroconvertir sur plusieurs années, au cours desquelles leur exposition aux facteurs de risque a fluctué, et ce d'autant plus pour les bovins qui ont changé d'élevage sur la période. Nous avons ainsi choisi de ne pas inclure de variable environnementale dans le modèle. Par contre, le département a été ajouté parmi les variables explicatives afin de capturer tout effet local non expliqué par les autres variables et pouvant être lié notamment aux conditions environnementales, aux pratiques d'élevage, ou encore à une circulation locale du BTV-8 en dehors des dates connues de l'épizootie.

2.3.2.b. Identification des facteurs de risque de séropositivité

Toutes les variables explicatives ont été incluses dans un modèle mixte de régression logistique multiple. La sélection de variables a ensuite été effectuée par élimination descendante. Le calcul des facteurs d'inflation de la variance a permis de vérifier l'absence de multicolinéarité. La log-vraisemblance a été approximée à l'aide de la quadrature de Gauss-Hermite adaptative. Les *odds ratio* (rapports de cotes) ont été calculés pour les variables à effet fixe, et les intervalles de confiance à 95 % (IC_{95%}) ont été obtenus par *bootstrap*. Le pouvoir prédictif a été évalué par le calcul de l'aire sous la courbe ROC (AUC). Pour validation interne, le modèle a été ajusté à dix reprises sur 90 % des observations sélectionnées aléatoirement et utilisé pour prédire les 10 % restant, puis le pouvoir prédictif obtenu dans ces conditions et moyenné sur les dix itérations a été comparé à l'AUC global. L'autocorrélation spatiale a été vérifiée graphiquement afin d'évaluer la capacité du modèle à capter les variations locales de séropositivité.

Le calcul des fractions de risque attribuables (Eide et Gefeller, 1995) a permis d'estimer la proportion d'animaux séropositifs en 2014/15 attribuable à l'exposition à au moins une campagne de vaccination (par opposition aux animaux non vaccinés) et à l'exposition à l'épizootie de 2007/09 (par opposition aux animaux nés après).

2.3.2.c. Prédiction de l'évolution de la séoprévalence

Afin d'étudier l'évolution de la séoprévalence dans le temps et dans l'espace, nous avons reconstruit la séoprévalence individuelle à différentes dates, et dans tous les départements de France aux caractéristiques similaires à celles des départements du transect. Pour cela, nous avons développé un second modèle également ajusté aux données du transect. Ce modèle était quasiment identique à celui décrit précédemment, sauf que la variable département n'y était pas incluse car l'effet de cette variable sur la séropositivité était inconnu en dehors des départements du transect. Le biais associé à la non prise en compte des effets locaux a pu être évalué dans les départements du transect en 2014/15.

Pour cela, nous y avons reconstruit la séroprévalence à l'aide des deux modèles, avec et sans la variable département, et nous avons comparé le pouvoir prédictif de ces deux modèles.

Nous avons inclus les départements de France métropolitaine où le BTV-8 (mais pas ou très peu de BTV-1) avait circulé en 2007/09, et qui comptaient plus de 500 bovins à la date du 1^{er} janvier 2015. Dans chacun de ces départements, nous avons sélectionné aléatoirement 500 bovins de plus d'un an à partir de la BDNI, puis nous avons extrait les informations permettant de renseigner les variables explicatives pour chacun de ces bovins. Les effets fixes du second modèle nous ont permis de calculer la probabilité d'être séropositif pour chacun des animaux tirés au sort, et ainsi d'estimer les séroprévalences individuelles dans chaque département au cours de trois hivers consécutifs : à partir de l'interdiction de la vaccination (hiver 2012/13), un an après (hiver 2014/15), puis à l'hiver précédent la réémergence (2015/16).

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (R Core Team, 2013).

3. Résultats

3.1. Circulation virale antérieure à la date officielle de réémergence

Les résultats de l'enquête sérologique chez les jeunes bovins sont résumés dans le Tableau 4 et représentés en Figure 6. Dans les départements où des foyers ont été notifiés entre septembre 2015 et février 2016 (IZ), des anticorps anti-BTV ont été détectés par ELISA chez 14 animaux dès l'hiver 2014/15 (N = 511). Seuls deux de ces sérums positifs ont pu être également testés par SNT, mais ils étaient tous deux positifs pour BTV-8. 17 des sérums prélevés à l'hiver 2015/16 étaient positifs au test ELISA (N = 257). La plupart d'entre eux ont également pu être testés et confirmés par SNT (11 SNT+/12 ELISA+). La séroprévalence a ainsi augmenté entre 2014/15 et 2015/16, passant de 2,4 % (IC_{95%} : 1,2 - 4,1 %) à 6,2 % (IC_{95%} : 3,5 - 10 %) respectivement. Ces résultats mettent en évidence une circulation du BTV-8 antérieure à l'hiver 2014/15 en IZ, avec une augmentation de cette circulation au cours de l'année 2015.

Dans les départements sans notification de foyers, mais situés en zone réglementée (RZ), des anticorps anti-BTV ont été détectés par ELISA chez 13 animaux dès l'hiver 2014/15 (N = 384). La présence de BTV-8 a été confirmée dans l'unique sérum qui a pu être testé par SNT. En 2015/16, les sept résultats positifs en ELISA (N = 535) ont tous pu être confirmés par SNT. Il convient de préciser que tous les animaux positifs en ELISA, sauf un en 2014/15, provenaient du département C, où la séroprévalence atteignait 7,6 % (IC_{95%} : 4,0 - 13,1 %, N = 12/150) en 2014/15 et 14,2 % (IC_{95%} : 6,2 - 27,4 %, N = 7/48) en 2015/2016. Ces résultats suggèrent une circulation hétérogène du BTV-8 antérieure à l'hiver 2014/15 en ZR, celle-ci étant *a priori* limitée au département C.

Tableau 4. Résultats des tests ELISA et SNT pour les sérums de jeunes bovins non vaccinés.

Nb, nombre de ; ELISA+, sérums positifs au test ELISA ; SNT+, sérums positifs par SNT ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95 % ; NA, sérum non disponible pour un test par SNT.

Zone de prélèvement *	Hiver de prélèvement	Nb sérums	Nb ELISA+	Prévalence apparente (%) [IC _{95%}]	Prévalence corrigée (%) [IC _{95%}]	Nb SNT+ / Nb ELISA+ testés
Zone infectée (IZ)	2014/15	511	14	2,74 [1,59 - 4,52]	2,35 [1,19 - 4,14]	2/2
	2015/16	257	17	6,61 [3,91 - 10,37]	6,24 [3,52 - 10,01]	11/12
Zone réglementée (RZ)	2014/15	384	13	3,39 [1,83 - 5,64]	3,00 [1,44 - 5,26]	1/1
	2015/16	535	7	1,31 [0,59 - 2,64]	0,91 [0,19 - 2,25]	7/7
Zone indemne (FZ)	2014/15	371	1	0,27 [0,01 - 1,49]	0,00 [0,00 - 1,10]	NA
	2015/16	507	14	2,76 [1,60 - 4,56]	2,37 [1,20 - 4,18]	12/14

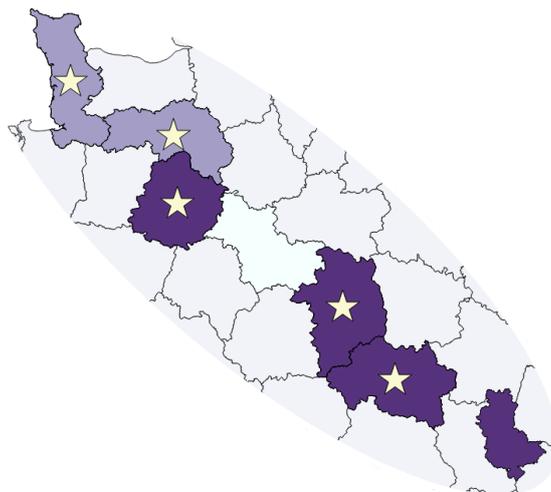
* le statut des zones de prélèvement a été défini en fonction de la situation épidémique en février 2016

Dans les départements situés dans la zone toujours considérée comme indemne en février 2016 (FZ), le seul sérum au résultat ELISA positif parmi ceux prélevés en 2014/15 (N = 371) n'a pas pu être testé par SNT. Cependant, en 2015/16, nous avons obtenu 14 résultats positifs en ELISA (N = 507) et 12 d'entre eux ont été confirmés par SNT. La séroprévalence qui était nulle en 2014/15 (IC_{95%} : 0 - 1,1 %) a augmenté en 2015/16 (2,4 %, IC_{95%} : 1,2 - 4,2 %). Le BTV-8 semble donc avoir circulé en FZ, avant l'hiver 2015/16, sans qu'aucun foyer n'ait été détecté à moins de 150 km des départements de cette zone.

Le modèle mixte de régression logistique multiple appliqué à ces données a permis de mettre en évidence un effet significatif de la zone d'étude ($p = 0,005$) et de la période de prélèvement ($p = 0,01$) sur la séroprévalence. Une augmentation globale de la circulation virale entre les deux hivers de prélèvements a été observée (OR = 3,6, IC_{95%} : 1,3 - 10,8 ; où OR désigne l'*odds ratio*), mais les niveaux de séroprévalences sont restés globalement inférieurs en zone indemne (FZ) qu'en zone infectée (IZ) (OR = 0,04, IC_{95%} : 0 - 0,4). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la zone réglementée (RZ) et la zone infectée (IZ). L'effet d'interaction entre la zone d'étude et la période de prélèvement n'était pas significatif non plus ($p = 0,1$).

L'analyse des sérums prélevés sur les mêmes animaux lors des deux hivers a permis de détecter la séroconversion de 15 animaux (N = 414) au cours de l'année 2015 : huit d'entre eux en IZ (N = 158) ; cinq en ZR, tous dans le département C (N = 44) ; et un dans chacun des départements de FZ, encore considérés comme indemnes (département A : N = 1/42, département B : N = 1/58). Tous les résultats ELISA positifs ont été confirmés par SNT, sauf les deux provenant du département E (IZ) qui n'ont pas pu être testés. Ces séroconversions révèlent une exposition locale au BTV-8 au cours de l'année 2015, et ce, dans chacune des trois zones.

Figure 6. Résultats de l'enquête sérologique rétrospective chez les jeunes bovins non vaccinés dans les sept départements du transect (échelle : 1 / 3 000 000).



Département

- avec mise en évidence de circulation de BTV-8 avant l'hiver 2014/15
- avec mise en évidence de circulation de BTV-8 entre les hivers 2014/15 et 2015/16
- sans mise en évidence de circulation de BTV-8
- ☆ Départements avec mise en évidence de séroconversion au cours de l'année 2015

3.2. Caractérisation de l'immunité résiduelle à l'hiver précédant la réémergence

3.2.1. Résultats descriptifs

Au total, 10 066 sérums ont été inclus dans l'étude réalisée en population générale (Tableau 5), tous collectés entre décembre 2014 et mars 2015 dans des élevages bovins. Conformément aux protocoles de surveillance active de la brucellose et de l'IBR, la population d'étude comprenait une majorité de vaches allaitantes et présentait un âge moyen supérieur à celui du cheptel bovin des départements, défini comme l'ensemble des bovins présents dans les départements d'étude au 1^{er} janvier 2015. La majorité des animaux prélevés (77 %) n'avaient jamais quitté leur élevage de naissance.

Tableau 5. Caractéristiques des bovins prélevés à l'hiver 2014/15 dans les sept départements du transect.

Dpt, département ; A, Manche ; B, Orne ; C, Sarthe ; D, Loir-et-Cher ; E, Cher ; F, Allier ; G, Rhône ; Nb, nombre de.

Dpt	Nb animaux	Nb élevages	% de bovins allaitants	% de femelles	% de bovins non déplacés ¹	Date moyenne de prélèvement	Âge moyen (population d'étude)	Âge moyen (cheptel bovin)	Taille du cheptel bovin ²
A	1 499	50	86,7	94,4	75,5	10/12/2014	5,2	3,6	769 897
B	1 500	50	59,4	96,9	79,5	22/03/2015	4,9	3,5	464 956
C	1 557	50	95,5	96,5	76,4	19/02/2015	5,4	3,8	328 737
D	1 480	52	94,5	97,2	80,8	24/01/2015	5,0	3,6	52 686
E	1 500	48	99,8	96,4	79,9	26/12/2014	5,7	4,1	173 563
F	1 473	50	96,8	97,0	79,8	25/02/2015	5,8	3,9	552 098
G	1 057	144	82,6	96,1	60,5	11/01/2015	6,1	4,3	111 168
Total	10 066	444	88,1	96,4	76,7	04/02/2015	5,4	3,8	2 453 105

¹ Entre janvier 2007 (ou leur date de naissance si postérieure) et leur date de prélèvement² Nombre de bovins présents dans chaque département en janvier 2015 (Idele, 2016)

Les 53 élevages du département G et l'unique élevage du département D pour lesquels nous disposons de moins de cinq prélèvements de bovins ont été exclus pour le calcul des séroprévalences inter et intra-élevage. Dans l'ensemble, la séroprévalence inter-élevage était très élevée avec au moins un sérum positif en ELISA dans 97 % des élevages inclus dans cette enquête (Tableau 6) ; elle ne présentait pas de variation significative entre départements, bien qu'elle semble légèrement plus faible dans le département A (90 %). La séroprévalence individuelle atteignait la valeur moyenne de 44 %, variant de 30,7 % (département B) à 55 % (département G). Elle était distribuée de façon similaire : (i) dans les départements E, F et G (Tableau 6), qui présentaient les niveaux de séroprévalence les plus élevés (53 % en moyenne) ; et (ii) dans les départements A, C et D, qui présentaient des niveaux intermédiaires (40 % en moyenne). Le niveau le plus bas n'a été observé que dans le département B (30,7 %). Bien que les séroprévalences individuelles soient proches des séroprévalences intra-élevages médianes, le coefficient de corrélation intra-élevage était de 22,4 % en moyenne, variant de 11,3 % (département B) à 32,3 % (département A).

Tableau 6. Résultats des tests ELISA et estimation des séroprévalences (individuelle, inter-élevage et intra-élevage) à l'hiver 2014/15, dans les sept départements du transect.

Dpt, département ; A, Manche ; B, Orne ; C, Sarthe ; D, Loir-et-Cher ; E, Cher ; F, Allier ; G, Rhône. ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95 %.

Dpt	Animaux positifs / Animaux testés	Séroprévalence individuelle (%) [IC _{95%}]	Élevages positifs ¹ / Élevages testés	Séroprévalence inter-élevage ² (%) [IC _{95%}]	Coefficient de corrélation intra-élevage	Séroprévalence intra-élevage ² (%) [min - max]
A	595/1 499	39,7 [37,2 - 42,2]	45/50	90,0 [78,2 - 96,7]	32,3	43,3 [3,0 - 97,1]
B	462/1 500	30,7 [28,3 - 33,1]	49/50	98,0 [89,4 - 100]	11,3	29,9 [3,0 - 73,6]
C	646/1 557	41,5 [39,0 - 44,0]	50/50	100,0 [92,9 - 100]	13,7	40,0 [6,3 - 90,4]
D	582/1 480	39,3 [36,8 - 41,8]	50/51	98,0 [89,6 - 100]	14,4	39,0 [6,1 - 77,6]
E	803/1 500	53,6 [51,0 - 56,2]	47/48	97,9 [88,9 - 100]	22,1	56,8 [3,0 - 97,1]
F	763/1 473	51,9 [49,3 - 54,4]	49/50	98,0 [89,4 - 100]	24,0	53,4 [3,0 - 100]
G	580/1 057	55,0 [51,9 - 58,0]	89/90	98,9 [94,0 - 100]	17,4	62,7 [8,0 - 100]
Total	4 431/10 066	44,0 [43,0 - 45,0]	379/389	97,4 [95,5 - 98,8]	22,4	46,7 [3,0 - 100]

¹ Elevages avec au moins un animal positif au test ELISA.

² Obtenues après avoir exclu les 55 élevages pour lesquels on disposait de moins de cinq prélèvements de bovins.

Le calcul de la séroprévalence a également été effectué par classe d'âge et d'importantes différences ont ainsi été mises en évidence. Ces classes d'âge avaient été définies pour tenir compte d'une exposition différentielle à l'infection naturelle et à la vaccination (Tableau 7, Figure 7). Une forte augmentation de la séroprévalence avec l'âge a été observée aussi bien dans l'ensemble de la population d'étude (Figure 7) que dans chaque département (Annexe 1). En moyenne, des anticorps anti-BTV étaient encore détectables chez plus de 90 % des animaux nés avant avril 2009 (classes age5 et age6, Tableau 7). Cette proportion a progressivement diminué avec l'âge, jusqu'à atteindre moins de 50 % chez ceux nés entre avril 2009 et 2010 (classe age4), et 3 % chez les animaux les plus jeunes, nés après 2013 (classe age1). Malgré le peu de contrastes entre départements, les quelques différences observées provenaient principalement des résultats obtenus chez les jeunes bovins nés après avril 2010 (Annexe 1, classes age1, 2 et 3).

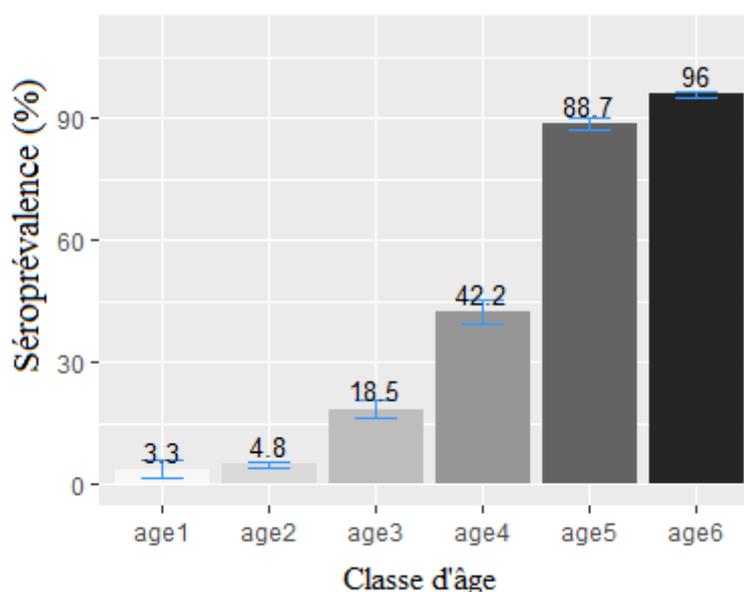
Tableau 7. Séroprévalence individuelle par classe d'âge à l'hiver 2014/15 parmi les bovins de la population d'étude des sept départements du transect.

Les classes d'âge ont été définies pour tenir compte d'une exposition différentielle à l'infection naturelle et à la vaccination. IC_{95%}, intervalle de confiance à 95 %.

Classe d'âge	Dates de naissance	Exposition des animaux à			Animaux positifs / Animaux testés	Séroprévalence individuelle (%) [IC _{95%}]
		Épizootie de 2007/09	Vaccination obligatoire	Vaccination facultative		
age1	≥ 01/01/2013	non	non	non	14/377	3,3 [1,8 - 5,8]
age2	[01/04/2011 - 31/12/2012]	non	non	1 campagne	176/3 378	4,8 [4,1 - 5,7]
age3	[01/04/2010 - 31/03/2011]	non	non	2 campagnes	263/1 405	18,5 [16,5 - 20,6]
age4	[01/04/2009 - 31/03/2010]	non	1 campagne	2 campagnes	467/1 105	42,2 [39,3 - 45,2]
age5	[01/07/2007 - 31/03/2009]	oui	2 campagnes	2 campagnes	1 450/1 643	88,7 [87,0 - 90,2]
age6	< 01/07/2007	oui	2 campagnes	2 campagnes	2 061/2 158	96,0 [95,0 - 96,8]
Total					4 431/10 066	44,0 [43,0 - 45,0]

Figure 7. Séroprévalence individuelle par classe d'âge à l'hiver 2014/15 parmi les bovins de la population d'étude des sept départements du transect.

Dates de naissance pour chaque classe d'âge : age1, ≥ 01/01/2013 ; age2, [01/04/2011 - 31/12/2012] ; age3, [01/04/2010 - 31/03/2011] ; age4, [01/04/2009 - 31/03/2010] ; age5, [01/07/2007 - 31/03/2009] ; age6, < 01/07/2007.



3.2.2. Facteurs de risque associés à la séropositivité

Après sélection des variables significatives par élimination descendante, nous avons conservé dans le modèle final : la variable d'ajustement département, ainsi que les deux variables catégorielles mesurant respectivement le degré d'exposition à la vaccination et à l'épizootie de 2007/09 ($p < 0,001$, test de Wald de type II). Les différentes modalités de ces deux dernières étaient toutes

significativement associées à la séropositivité, ce qui a permis de mettre en évidence une gradation dans le risque de séroconversion (Tableau 8). L'exposition à la vaccination était un facteur de risque : en comparaison avec la catégorie de référence (exposition à la seconde campagne de vaccination obligatoire (2010) et à la vaccination facultative), le risque d'être séropositif était 25 fois plus faible chez les animaux jamais vaccinés, 5,0 fois plus faible chez ceux uniquement exposés à la vaccination facultative et 4,8 fois plus élevé chez ceux également exposés à la première campagne de vaccination obligatoire (Tableau 8).

Tableau 8. Résultats du modèle mixte de régression logistique expliquant la séroprévalence à l'hiver 2014/15 dans sept départements en fonction de l'exposition à la vaccination et à l'épizootie de 2007/09.

A, Manche ; B, Orne ; C, Sarthe ; D, Loir-et-Cher ; E, Cher ; F, Allier ; G, Rhône ; IC, intervalle de confiance calculé par *bootstrap*.

Variable	Modalité	Odds ratio [IC]	p-value (test de Wald)
Exposition à la vaccination	Non vaccinés	0,04 [0,0 - 0,1]	< 0,001
	Facultative uniquement	0,2 [0,1 - 0,2]	< 0,001
	Obligatoire (2010) et facultative	Référence	
	Obligatoire (2008/09, 2010) et facultative	4,8 [3,4 - 6,8]	< 0,001
Exposition à l'épizootie de 2007/09	Pas nés ¹	Référence	
	Pas détectée ²	2,2 [1,7 - 2,9]	< 0,001
	Voisinage 25 km ³	5,9 [3,3 - 10,8]	< 0,001
	Voisinage 10 km ⁴	7,8 [5,1 - 12,1]	< 0,001
	Commune ⁵	15,6 [10,2 - 23,9]	< 0,001
	Elevage ⁶	18,1 [11,6 - 28,4]	< 0,001
Département⁷	A	1,4 [0,8 - 2,4]	0,3
	B	Référence	
	C	1,6 [0,9 - 2,9]	0,09
	D	1,7 [1,0 - 2,8]	0,06
	E	3,3 [2,0 - 5,6]	< 0,001
	F	2,2 [1,3 - 4,0]	< 0,001
	G	2,8 [1,7 - 4,8]	< 0,001

¹ Bovins qui n'étaient pas nés avant la fin de l'épizootie de 2007/09

Ceux qui étaient nés lors de l'épizootie de 2007/09 ont pu résider dans des élevages :

² Sans notification de foyers cliniques dans les 25 km autour

³ Avec notifications de foyers cliniques dans les 25 km autour

⁴ Avec notifications de foyers cliniques dans les 10 km autour

⁵ Avec notifications de foyers cliniques dans la commune

⁶ Eux-mêmes notifiés en tant que foyers cliniques

⁷ Variable d'ajustement servant à capturer un éventuel effet local

Le fait d'avoir été exposé à l'épizootie de 2007/09 s'est également avéré être un facteur de risque, avec des *odds ratios* plus élevés dans toutes les catégories d'exposition que chez les animaux

nés avant la fin de l'épizootie (référence). L'effet de cette exposition semble avoir progressivement augmenté avec la proximité géographique entre les foyers cliniques notifiés lors de l'épizootie de 2007/09 et l'endroit où se trouvaient les bovins de l'enquête à l'époque. L'augmentation du risque est passée de 2,2 chez les animaux nés avant la fin de l'épizootie pour lesquels aucun foyer n'avait été notifié dans le voisinage < 25 km, à 18,1 chez ceux qui étaient hébergés dans des élevages où la présence d'animaux infectieux présentant des signes cliniques avait été confirmée (Tableau 8).

Nous avons observé une augmentation du risque d'être séropositif dans tous les départements en comparaison avec le département B, pris comme référence car étant celui avec la plus faible séroprévalence. Cependant, cette augmentation n'était significative que pour les départements E, F et G (Tableau 8). Il convient de noter que ces départements sont aussi les seuls où des foyers de BTv-8 ont été notifiés dans l'année suivant le prélèvement. Plus précisément, en mars 2016, de l'ARN viral avait été détecté par RT-PCR chez des bovins se trouvant dans un rayon de 10 km autour des élevages où 780 (département E), 1 120 (département F) et 226 (département G) prélèvements avaient été effectués en 2014/15.

Le modèle mixte de régression logistique multiple généralisé nous a aussi permis de calculer la fraction de risque attribuable, indiquant que 67,4 % de la séropositivité pouvait être attribuée à la vaccination et 24,2 % à l'infection naturelle pendant l'épizootie de 2007/09.

Le modèle a permis de reproduire correctement les résultats de l'enquête rétrospective de 2014/15, avec une aire sous la courbe ROC (AUC) de 96,1 % (IC_{95%}: 95,8 - 96,5 %). Il a pu être validé par l'utilisation de 90 % des données pour prédire les 10 % restant : nous avons obtenu un AUC moyen de 94,9 %, variant de 94,2 % à 96,0 % sur les dix itérations. Les facteurs d'inflation de la variance étaient tous en dessous du seuil limite de quatre utilisé pour évaluer la multicollinéarité. Aucune agrégation spatiale des résidus de déviance n'a été observée, ni sur les diagrammes à bulles, ni sur les variogrammes.

3.2.3. Reconstruction de l'évolution spatiale et temporelle de la séroprévalence

Des *odds ratios* similaires ont été obtenus avec les modèles construits avec ou sans la variable département (Tableau 8 et Annexe 2). Ils ont tous deux permis de reconstruire correctement les séroprévalences observées dans les départements du transect en 2014/15 car des AUC similaires ont été obtenues dans les deux cas ($p = 0,06$ par test de Delong).

Les séroprévalences ont été reconstruites dans 74 départements de France métropolitaine aux hivers 2012/13, 2013/14 et 2014/15 à partir de bovins sélectionnés aléatoirement dans la BDNI. Les séroprévalences ainsi estimées en 2014/15 dans les départements du transect étaient plus faibles que celles observées (Tableau 9), car les bovins échantillonnés par les LVD étaient en moyenne plus âgés que ceux du cheptel de ces départements (Tableau 5). Les reconstructions à différentes dates ont

permis de mettre en évidence une forte diminution des séroprévalences dans le temps, à la fois dans le transect (Tableau 9) et plus globalement dans les 74 départements étudiés (Figure 8), où les séroprévalences sont passées d'une moyenne de 52,8 % en 2012/13 (min - max : 42,7 - 74,1 %), à 40,9 % (min - max : 29,0 - 63,0 %) en 2013/14 et 31,0 % (min - max : 21,1 - 51,2 %) en 2014/15.

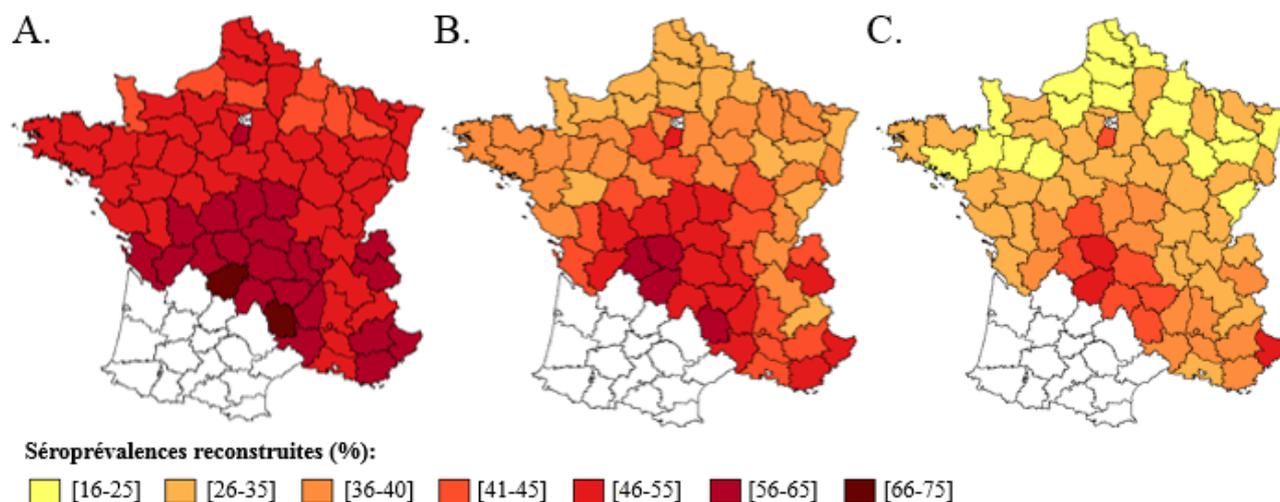
Tableau 9. Séroprévalences individuelles reconstruites dans sept départements aux hivers 2012/13, 2013/14 et 2014/15.

Les séroprévalences ont été reconstruites avec le modèle tenant compte de l'exposition à la vaccination et à l'épizootie de 2007/09. A, Manche ; B, Orne ; C, Sarthe ; D, Loir-et-Cher ; E, Cher ; F, Allier ; G, Rhône.

Hiver	Séroprévalence individuelle (%)							Total
	A	B	C	D	E	F	G	
2014/15	24,0	27,3	24,4	26,5	37,8	35,1	33,4	29,8
2013/14	31,6	35,5	36,2	37,5	45,8	47,3	44,4	39,8
2012/13	44,9	47,6	52,1	48,6	60,4	59,9	61,2	53,5

Figure 8. Reconstruction des séroprévalences en France aux hivers 2012/13, 2013/14 et 2014/15.

Les séroprévalences individuelles ont été reconstruites dans la population de bovins des départements de France métropolitaine où des cas de FCO à BTV-8 (et pas ou peu de cas à BTV-1) ont été notifiés entre 2007 et 2009. La reconstruction a été effectuée à l'aide du modèle tenant compte de l'exposition à la vaccination et à l'épizootie de 2007/09, aux hivers 2012/13 (A), 2013/14 (B), et 2014/15 (C),



4. Discussion

L'enquête sérologique rétrospective réalisée à partir des sérums stockés dans sept LVD a été mise en place en vue de décrire et de mieux comprendre la réémergence du BTV-8, détectée dans l'Allier (département F) en août 2015. Le premier volet de cette enquête avait pour but de détecter une éventuelle circulation du BTV-8 parmi les bovins de ces départements avant que des foyers y aient été notifiés ; tandis que le second volet visait à caractériser le statut immunitaire du cheptel bovin à l'hiver précédant la date officielle de la réémergence.

4.1. Circulation virale antérieure à la date officielle de réémergence

Le premier volet de l'enquête sérologique réalisée dans les départements du transect ciblait les jeunes bovins non vaccinés, prélevés aux hivers précédant et suivant la réémergence (2014/15 et 2015/16). Dans la zone dite infectée, ainsi que dans la zone réglementée, nos résultats mettent en évidence un faible niveau de circulation du BTV-8 antérieur à l'hiver 2014/15, donc au moins plusieurs mois avant la date officielle de réémergence. En zone réglementée, cette circulation semblait hétérogène et *a priori* limitée au département C. Les séroconversions détectées parmi les animaux prélevés lors des deux hivers consécutifs révèlent une exposition locale au BTV-8 au cours de l'année 2015, y compris dans des zones où aucun cas n'avait encore été notifié dans les départements d'étude à la fin de l'hiver 2015/16 (RZ), ni même dans les 150 km autour (FZ). Une augmentation globale et significative du niveau de circulation virale a été constatée au cours de l'année 2015. Les séroprévalences restaient tout de même plus faibles en zone indemne que dans les autres zones.

4.2. Caractérisation de l'immunité résiduelle à l'hiver précédant la réémergence

Le second volet de cette enquête sérologique rétrospective visait à estimer et expliquer l'immunité dans le cheptel bovin français quelques mois avant que le BTV-8 n'y soit de nouveau détecté. Nous avons détecté des bovins porteurs d'anticorps anti-BTV dans la grande majorité des élevages testés à l'hiver 2014/15. Le contexte immunologique au moment de la réémergence était donc très différent de celui de 2007, quand tous les animaux étaient encore immunologiquement naïfs. À l'hiver 2007/08, les séroprévalences inter-élevage très contrastées (0 - 100 %) observées le long d'un transect est-ouest (Durand et al., 2010) illustraient bien la progression rapide du virus d'est en ouest. Par contre, à l'hiver 2014/15, il y avait peu de différences entre séroprévalences par département, mais beaucoup plus par classe d'âge : la séroprévalence augmentait fortement avec l'âge. Un effet similaire de l'âge avait déjà été observé dans une région d'Australie enzootique pour la FCO, où l'âge reflétait le cumul de l'exposition des bovins à la FCO au cours de leur vie (Ward et

al., 1994). Dans la présente étude, le fort effet de l'âge est plus complexe et reflète l'exposition cumulée à la vaccination ainsi qu'à l'infection.

L'analyse multivariée a mis en évidence une forte association entre la séropositivité en 2014/15 et le fait d'avoir été exposé à la vaccination, ainsi qu'à l'infection en 2007/09. La majeure partie de la séropositivité a été attribuée à la vaccination. Nous avons montré une forte gradation du risque de séropositivité qui augmentait avec l'intensité de l'exposition à la vaccination : plus le nombre de campagnes de vaccination auxquelles les animaux avaient été exposés était important, plus ils étaient susceptibles d'être encore séropositifs au moment du prélèvement. En cas de forte exposition, les bovins ont vraisemblablement moins de chance d'avoir échappé à la vaccination et leur immunité a pu être stimulée à plusieurs reprises. Par ailleurs, la séroprévalence était plus faible chez les animaux uniquement exposés à la vaccination (classe age4) que chez ceux également exposés à l'infection naturelle (classes age5 et age6). Cela suggère une plus grande persistance des anticorps de l'immunité naturelle, mais également que les anticorps vaccinaux restaient détectables jusqu'à cinq ans après la vaccination car la séroprévalence restait élevée chez les animaux de la classe age4.

Un gradient spatial a également été mis en évidence. Le risque de séropositivité augmentait avec la proximité aux foyers cliniques notifiés en 2007/09. Durand et al. (2010) avaient déjà observé que le risque de séropositivité à l'hiver 2007/08 était plus fort lorsque des foyers avaient été notifiés à proximité immédiate. Les *odds ratios* restaient supérieurs chez les animaux sans notification dans un rayon de 25 km que chez ceux qui n'étaient pas nés à l'époque. Il semble donc qu'une partie de la circulation virale de 2007/09 n'ait pas été captée par notre proxy de la présence du virus, *i.e.* par les foyers cliniques notifiés. Cela peut s'expliquer par la forte proportion d'asymptomatiques (Durand et al., 2010), mais également par une éventuelle sous-déclaration des signes cliniques auxquels les acteurs de terrain n'étaient pas tous familiarisés à l'époque, et dont la notification aux autorités compétentes aurait eu des conséquences économiques (Elbers et al., 2008).

La variable d'ajustement département a permis de capter des effets locaux résiduels et les principaux contrastes entre départements ont été observés parmi les plus petites classes d'âges. Ces effets pourraient refléter des différences locales dans la propension à mettre en place la vaccination facultative, ce qui n'a pas été documenté. Par ailleurs, les départements avec les plus fortes séroprévalences sont aussi ceux qui ont été le plus précocement affectés par la réémergence, et dans lesquels le premier volet de la présente enquête sérologique a mis en évidence une circulation du BTV-8 antérieure à l'hiver 2014/15. Une part de l'effet local pourrait ainsi être expliquée par la circulation récente, hétérogène et à bas bruit du BTV-8. Cette éventuelle circulation antérieure à la réémergence serait plus visible chez les jeunes animaux peu susceptibles d'avoir été vaccinés.

Les déterminants de la séropositivité ont été analysés à l'aide d'un modèle mixte tenant compte de la corrélation entre observations provenant d'animaux du même élevage. Les coefficients de

corrélation intra-élevage étaient en moyenne de 20 %. Cette valeur est élevée au regard de la littérature (Otte et Gumm, 1997 ; Dohoo et al., 2009), mais elle reste plus faible que celle observée en Belgique (45 %) lors de l'épizootie de 2006/09 (Méroc et al., 2009), où la transmission du BTV semble avoir été favorisée par la concentration d'hôtes et de vecteurs au sein des élevages. Dans notre cas, il est possible que l'effet élevage ait été atténué sur le long terme du fait des campagnes de vaccination généralisées et des échanges d'animaux entre élevages. Nos résultats pourront être utiles pour le calcul des tailles d'échantillons lors de la conception de futures études similaires.

Nous avons enfin reconstruit l'évolution de la séroprévalence dans le temps et dans l'espace en utilisant le modèle de régression n'incluant pas la variable département. Au préalable, nous avons vérifié que ce modèle permettait de reconstruire correctement les résultats de l'enquête sérologique. Nous ne cherchions pas à estimer avec précision les séroprévalences dans les 74 départements métropolitains où le BTV-8 (mais pas ou peu de BTV-1) avait circulé lors de l'épizootie de 2007/09, mais plutôt à illustrer les tendances d'évolution temporelle, ainsi que les contrastes géographiques. Nous avons estimé que plus de la moitié de la population de bovins était séropositive lorsque la vaccination a été interdite (2013), même si en réalité la situation était probablement plus contrastée. En effet, par cette approche, nous avons négligé l'hétérogénéité des pratiques de gestion locales, notamment les contrastes dans la mise en place de la vaccination volontaire. Par la suite, la forte baisse de séroprévalence dans le temps peut s'expliquer par le renouvellement de la population qui a conduit à une augmentation de la proportion de jeunes bovins non vaccinés. L'hétérogénéité spatiale pourrait, quant à elle, être attribuée à la variabilité des pratiques d'élevages, impactant différemment les taux de renouvellement. Une reconstruction plus complète de l'évolution de la séroprévalence parmi les bovins du transect entre l'émergence et la réémergence est présentée au chapitre suivant (chap.3§2).

4.3. Limites des deux enquêtes sérologiques rétrospectives

Ces enquêtes sérologiques présentent certaines limites, provenant principalement du protocole d'échantillonnage et des tests utilisés. Les populations d'étude ont été construites à partir des banques de sérums prélevés dans le cadre de la détection de la brucellose et de l'IBR, ciblée préférentiellement sur les bovins de plus d'un an. Pour l'enquête de séroprévalence en 2014/15, notre échantillon était représentatif de la population de vaches allaitantes, mais pas laitières, et les bovins y étaient en moyenne plus âgés que dans le cheptel bovin des départements. De plus, l'objectif de sélection aléatoire de 1 500 sérums dans 50 élevages n'a pas été respecté dans le département G où la plupart des sérums avaient déjà été éliminés. Tous les sérums utilisés pour ces enquêtes provenaient de bovins recensés dans la BDNI, ce qui a permis de ne conserver que ceux de plus d'un an et ainsi d'exclure

la présence d'anticorps colostraux qui disparaissent généralement dans les quatre mois suivant la naissance et au plus tard avant six mois (Vitour et al., 2011). Pour l'enquête chez les jeunes bovins, les critères d'inclusion visaient à garantir autant que possible qu'une sérologie positive reflète une circulation locale et récente du BTV-8. Nous avons donc vérifié que les bovins étaient également nés après la fin de la vaccination et n'avaient jamais quitté leur département de naissance.

Les séroprévalences ont été corrigées pour tenir compte des caractéristiques du test ELISA qui était quasiment parfait. Pour une sensibilité minimale de 99,5 % (borne inférieure de l'intervalle de confiance de la sensibilité), les séroprévalences n'auraient été réduites que de 0,6 % en moyenne. La présence de faux positifs restait tout de même possible et le test ELISA est spécifique du sérotype mais pas du sérotype. Cependant, nous avons obtenu au moins un résultat positif par SNT dans tous les départements où la séroprévalence chez les jeunes bovins non vaccinés était non nulle, confirmant ainsi la circulation du sérotype 8. Il aurait tout de même été souhaitable de disposer de prélèvements sanguins pour confirmer la présence du BTV-8 par détection d'ARN viral chez les animaux infectés récemment. Par ailleurs, comme dans toute étude, des erreurs humaines peuvent avoir eu lieu, notamment au moment de la transcription des identifiants bovins. La probabilité d'occurrence de tels événements est vraisemblablement faible, mais demeure inconnue. D'éventuelles erreurs de classements ainsi générées seraient surtout problématiques dans le volet de l'enquête visant à mettre en évidence la circulation virale. Elles pourraient remettre en question les résultats positifs détectés en zone indemne où la présence du virus était la moins probable. Cependant, nous avons obtenu suffisamment de résultats positifs dans cette zone pour exclure qu'ils soient tous des erreurs de classement ou des faux positifs : 12 sérums positifs en ELISA et confirmés par SNT en 2015/16.

5. Conclusion

Dans l'ensemble, et compte tenu des limites discutées ci-dessus, les protocoles ont été mis en place de façon satisfaisante et les résultats obtenus peuvent être considérés comme fiables. Le premier volet de l'enquête sérologique rétrospective suggère que le BTV-8 était déjà présent dans les départements du transect avant la détection de la réémergence en août 2015. Le BTV-8 a également pu se propager au cours de l'année 2015 dans la zone encore considérée comme indemne, sans y être détecté. Ces résultats ne permettent tout de même pas de savoir si le BTV-8 a jamais quitté le territoire français, et soulèvent la question d'un unique ou de multiples sites de persistance dans l'hypothèse d'une circulation continue et à bas bruit entre les deux épizooties.

Le second volet de l'enquête visait à caractériser l'état immunitaire du cheptel bovin vis-à-vis du BTV-8 au moment de la réémergence. La seule présence d'anticorps ne garantit pas la protection au niveau individuel, mais la séroprévalence est un indicateur du niveau de protection dans la

population. Dans l'hypothèse d'une circulation continue et à bas bruit dans le cheptel bovin entre les deux épizooties, l'augmentation progressive de la proportion d'animaux sensibles pourrait avoir entraîné le passage d'une situation où les *Culicoides* maintenaient simplement l'infection localement, à une réelle amplification de la transmission du virus à l'origine de la situation épidémique.

Chacune de ces études a permis de caractériser une situation à un moment donné, de façon transversale. Nous avons ainsi décrit le contexte de la réémergence et émis des hypothèses sur ses déterminants, sans pour autant pouvoir conclure. Pour approfondir ces questions, il serait intéressant : (i) de combiner les résultats de plusieurs enquêtes sérologiques afin d'ajouter une dimension temporelle et comprendre plus précisément l'évolution des séroprévalences dans le temps sous l'influence de processus distincts ; et (ii) d'explorer le rôle qu'auraient pu jouer d'autres voies de transmission, plus particulièrement la transmission verticale. Dans le chapitre suivant, nous avons ainsi utilisé des modèles plus complexes, intégrant une dimension temporelle, afin de reconstruire l'évolution de divers indicateurs de l'infection et/ou de son contrôle par vaccination (présence d'ARN viral, séroprévalence). Cela nous a permis d'identifier la part relative de différents mécanismes de séroconversion à différentes dates (infection naturelle vs vaccination) et d'estimer une probabilité de transmission verticale.

CHAPITRE 3. ANALYSE DES MODES DE TRANSMISSION ET DE L'IMPACT DES MESURES DE CONTRÔLE

1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est de reconstituer l'historique de circulation du BTV-8 dans le cheptel bovin en tenant compte de l'impact des campagnes de vaccination ; et également de dissocier et de quantifier la contribution relative de différentes voies de séroconversion et d'infection. Nous nous sommes d'abord focalisés sur l'analyse de données sérologiques couvrant l'ensemble de la période entre l'émergence et la réémergence du BTV-8, puis sur l'analyse des données virologiques (résultats de RT-PCR) collectées dans le cadre de la surveillance mise en place après la résurgence.

Dans un premier temps, nous avons étudié la contribution de différents mécanismes de séroconversion (infection et vaccination). Pour cela, nous avons poursuivi l'analyse des données sérologiques présentées au chapitre précédent. Nous avons alors mis en évidence de fortes hétérogénéités dans les séroprévalences calculées par âge chez les bovins. L'âge n'est pas un facteur connu de risque d'infection par le BTV, mais il pourrait être un indicateur de l'effet cumulé des différentes expositions auxquelles les animaux ont été soumis. Pour ajouter une dimension temporelle à ces analyses, nous avons combiné les résultats des deux enquêtes sérologiques décrites au chapitre précédent avec ceux d'une enquête similaire conduite par Durand et al. (2010) à partir des sérums collectés à l'hiver 2007/08. Nous avons ensuite analysé ces données à l'aide de modèles catalytiques.

Ces modèles sont issus de l'étude des processus catalytiques en chimie, qui reposent sur la conversion d'une fraction de molécules réactives à chaque intervalle de temps (Burrows, 1960). Ils ont ensuite été adaptés en épidémiologie avec l'idée qu'une fraction de la population sensible séroconvertit à chaque intervalle de temps. Un cadre méthodologique a ainsi été développé pour l'analyse de données sérologiques stratifiées par âge. Il a permis de reconstituer l'historique de circulation de certains pathogènes dans la population humaine (rougeole, dengue, chikungunya), d'estimer l'ampleur d'épidémies passées, et de remédier aux limites des systèmes de surveillance des maladies infectieuses (Ferguson et al., 1999 ; Rodríguez-Barraquer et al., 2015 ; Metcalf et al., 2016 ; Salje et al., 2016). Dans notre cas, et sachant que l'infection naturelle et la vaccination induisent la production d'anticorps anti-BTV similaires chez les bovins, nous avons étendu le cadre existant pour : (i) reconstruire l'historique de circulation du BTV dans le cheptel bovin français compte tenu des différentes campagnes de vaccination, et (ii) déterminer sur chaque intervalle de temps la part de séroconversion pouvant être attribuée soit à l'infection, soit à la vaccination. Cette étude a fait l'objet d'une publication sous la forme d'un article de recherche dans *Epidemics* (Courtejoie et al., 2018c).

Dans un second temps, nous avons étudié la contribution de différents modes d'infection (vectorielle et transplacentaire). Nous nous sommes intéressés à la transmission du BTV-8 d'une vache infectée en cours de gestation à sa descendance. Nous avons montré précédemment que cette voie de transmission est généralement considérée comme secondaire et n'est que rarement intégrée aux modèles mathématiques de transmission de la FCO (chap.1§2.4.3). Pourtant, la souche de BTV-8 circulant depuis 2006 semble davantage capable d'infecter le fœtus en traversant la barrière placentaire des ruminants que les souches de BTV ayant circulé par le passé (intro.§2.2.1). Certaines études ont permis de quantifier la proportion d'infection parmi les veaux ou fœtus dont les mères étaient virémiques, estimée entre 16 et 51 % dans des contextes variés : des infections expérimentales conduites sur de petits nombres d'animaux ($N < 10$ observations pour van der Sluijs et al., 2012), ou des observations de terrain reposant sur l'analyse d'échantillons appariés mère/descendance ($N < 110$ observations pour Desmecht et al., 2008 ; Menzies et al., 2008 ; Darpel et al., 2009 ; Zanella et al., 2012 ; et $110 < N < 230$ observations pour De Clercq et al., 2008 ; Santman-Berends et al., 2010c). La transmission verticale pourrait donc avoir joué un rôle non négligeable dans la propagation, l'hivernage et éventuellement la réémergence du BTV-8 en Europe. Par ailleurs, les anticorps développés par les veaux ainsi infectés, dont la persistance au long terme n'a encore jamais été étudiée, pourraient influencer les patterns de circulation virale.

Toutes les études visant à quantifier la transmission verticale reposaient sur des protocoles mis en place spécifiquement, souvent coûteux en temps et en ressources, basés sur des nombres plutôt faibles d'observations. Nous avons quantifié la probabilité de transmission verticale (*i*) à partir d'un large ensemble d'observations de terrain non collectées spécifiquement dans ce but (les données issues de la surveillance nationale), et (*ii*) sans disposer de prélèvements appariés de veaux et de vaches, mais en extrapolant le statut infectieux des mères. Nous disposions pour cela des résultats des tests de RT-PCR collectés en 2016 afin de permettre l'export des bovins sous divers protocoles. La forte proportion de résultats RT-PCR positifs (6,7 % de positifs en Saône-et-Loire, $N = 69/1\ 023$) parmi les veaux de moins de trois mois nés de mères non vaccinées et prélevés lors de la saison de circulation virale de 2016, suggérait une exposition cumulée à la transmission verticale et vectorielle. Pour explorer cette hypothèse, nous avons construit un modèle catalytique permettant de séparer ces deux modes de transmission. Il nous a fallu adapter le cadre méthodologique présenté en première partie de chapitre à l'analyse de données non sérologiques. En effet, contrairement aux anticorps qui peuvent persister au long terme, le génome viral n'est généralement détectable que sur un court intervalle de temps après infection. Cette étude a fait l'objet d'un article de recherche publié dans *Veterinary Research* (Courtejoie et al., 2019).

2. Évolution temporelle de la séroprévalence dans le cheptel bovin sous l'effet de la vaccination et de l'infection

Nous avons développé un cadre méthodologique permettant de combiner les résultats de trois enquêtes sérologiques stratifiées par âge pour reconstruire les forces semestrielles de séroconversion s'étant exercées sur les bovins de la zone d'étude au cours d'une période de dix ans (de 2007 à 2016). Nous avons pu estimer l'évolution de la proportion de bovins sensibles dans cette population et dissocier la contribution respective de la vaccination et de l'infection aux séroconversions, apportant ainsi des éléments de réponses aux questions posées sur la dynamique de circulation et l'efficacité des mesures de contrôle de la FCO. Notre étude s'applique au BTV-8 qui était le seul à circuler dans la zone d'étude entre 2007 et 2016. Dans ce qui suit, « BTV » désigne donc le sérotype 8.

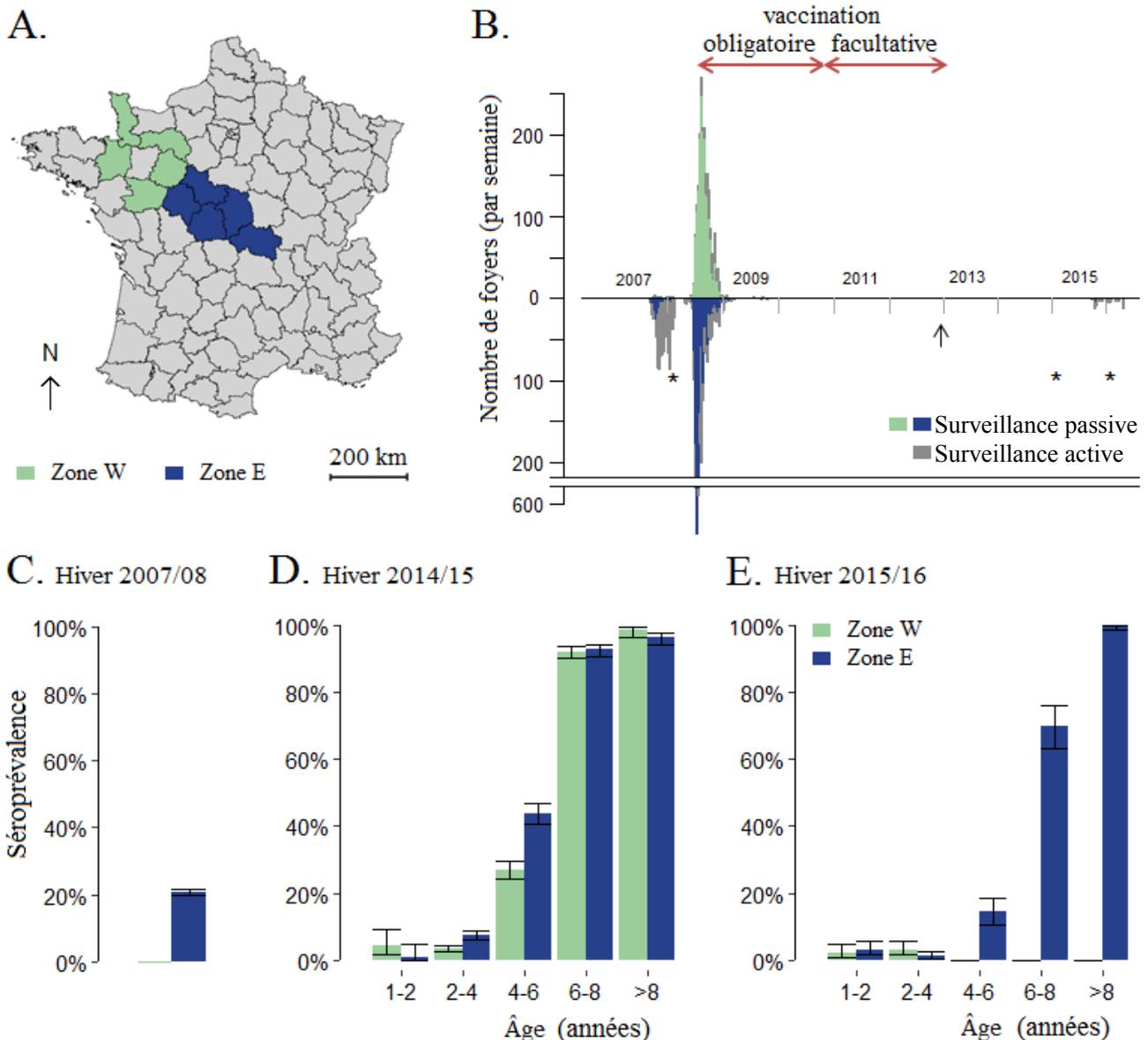
2.1. Matériel et méthodes

2.1.1. Zone d'étude

Nous avons combiné les résultats sérologiques d'enquêtes rétrospectives conduites sur la base des sérums collectés par les LVD au cours des hivers 2007/08 (Durand et al. 2010), 2014/15 et 2015/16 (chap.2). Ces données couvraient dix départements, formant une bande traversant la France du nord-ouest au centre-est (Figure 9), et apportant une variété de situations épidémiques au cours des deux épizooties de BTV-8. Quatre départements avaient fait l'objet de prélèvements uniquement à l'hiver 2007/08, quatre autres en 2014/15 et 2015/16 et deux au cours des trois hivers. Afin d'étudier les contrastes régionaux sur l'ensemble de la période allant de 2007 à 2016, nous avons regroupé les départements en deux zones géographiques ayant toutes deux fait l'objet de prélèvements au cours des trois hivers : la zone W, composée des cinq départements les plus à l'ouest (Ille-et-Vilaine, Maine-et-Loire, Manche, Orne, Sarthe), et la zone E, composée des cinq départements les plus à l'est (Allier, Cher, Indre, Indre-et-Loire, Loir-et-Cher). Les départements de chacune de ces zones présentaient une situation épidémique similaire ; ceux de la zone E avaient été affectés plus précocement que ceux de la zone W au cours des deux épizooties (Figure 9).

Figure 9. Zone d'étude et contexte épidémiologique à chaque hiver de prélèvement.

A. Carte de France faisant apparaître les dix départements de la zone d'étude, regroupés en deux zones (W et E). B. Nombre de foyers infectieux notifiés chaque semaine dans la zone W (panneau du haut), et dans la zone E (panneau du bas), par surveillance événementielle (suspicion clinique) ou surveillance active (y compris tests à l'export), au cours des épizooties de 2007/09 et 2015/16 ; *, hiver de prélèvement ; la flèche indique la date de recouvrement du statut indemne de FCO. C. Séroprévalence à l'hiver 2007/08 dans les zones W et E, non stratifiée par âge du fait de l'absence de dates de naissance. D, E. Séroprévalences stratifiées par âge aux hivers 2014/15 (D) et 2015/16 (E) dans les zones W et E. Aucun animal > 3 ans n'a été prélevé dans la zone W en 2015/16. Comme les âges ont été calculés à la date de prélèvement, les bovins de 4-6 ans prélevés en 2014/15 étaient plus susceptibles d'avoir été exposés à la vaccination que ceux de 4-6 ans prélevés en 2015/16.



2.1.2. Sélection des sérums et analyses de laboratoires

Tous les sérums avaient été collectés et stockés par les LVD. Les plans d'échantillonnage dans les banques de sérums ont été décrits précédemment (chap.2§2.1.2), sauf pour l'enquête de 2007/08,

détaillée dans l'article correspondant (Durand et al., 2010). Il s'agissait d'une enquête de séroprévalence dans le cheptel bovin, similaire à celle menée en 2014/15 et avec la même taille d'échantillon : 30 élevages par département et 50 bovins par élevage. Dans chacune de ces études, les sérums avaient été testés par ELISA de compétition (Se : 100 %, IC_{95%} : 99,49 - 100 % ; Sp : 99,96 %, IC_{95%} : 99,77 - 99,99 %, IDVet, 2014).

898 animaux parmi ceux prélevés en 2014/15 et 2015/16 avaient résidé hors de la zone d'étude entre l'émergence du BTV-8 en 2007, ou leur date de naissance si postérieure, et leur date de prélèvement. Ils ont été exclus étant donné qu'ils auraient pu séroconvertir ailleurs. Nous disposions des dates de naissance des bovins (BDNI), hormis ceux prélevés dans le cadre de l'enquête de 2007/08 dont nous savons cependant qu'ils étaient âgés de plus d'un an lors du prélèvement du fait du protocole d'échantillonnage. Nous avons donc considéré que ces animaux étaient présents dans la zone d'étude depuis début 2007, et qu'ils étaient encore sensibles à cette date puisque la circulation du BTV en 2006 n'est restée qu'anecdotique en France.

2.1.3. Reconstruction de l'historique d'exposition

2.1.3.a. Reconstruction de la probabilité semestrielle de séroconversion

Nous avons développé un cadre méthodologique, appelé par la suite « modèle de base », afin d'estimer les forces (ou taux) de séroconversion à partir des données sérologiques stratifiées par âge. La force de séroconversion au temps t , notée $\lambda(t)$, correspond au risque instantané qu'un animal sensible séroconvertisse au temps t après infection ou vaccination. Nous avons étudié la période allant de 2007 à 2016 en tenant compte des différentes zones géographiques (zones E et W). Les animaux étaient considérés comme exposés aux risques de séroconversion propres à chaque zone géographique entre janvier 2007 ou leur date de naissance si postérieure, jusqu'à leur date de prélèvement.

La fonction de vraisemblance (V) était la suivante :

$$V = \prod_{i \in Pos} P(\text{séro}+) * \prod_{i \in Neg} 1 - P(\text{séro}+)$$

où Pos et Neg sont les ensembles d'animaux séropositifs et séronégatifs de l'échantillon.

La probabilité qu'un animal j ait séroconverti avant sa date de prélèvement $t_p^{(j)}$, et soit de ce fait séropositif, était :

$$P(\text{séro}+) = \int_{\max(t_0, t_N^{(j)})}^{t_p^{(j)}} \lambda(\tau) \exp\left(-\int_{t_N^{(j)}}^{\tau} \lambda(t) dt\right) d\tau$$

où t_0 est le début de la période d'étude (*i.e.* janvier 2007) et $t_N^{(j)}$, la date de naissance de l'animal j .

En pratique, nous avons pris comme pas de temps le semestre et nous avons modélisé la force de séroconversion par une fonction en escalier prenant la valeur de λ_i au cours du semestre $i = 1 \dots N$,

avec N le nombre de semestres dans la période d'étude. L'exposition de chaque animal était calculée au prorata du temps passé dans la zone d'étude au cours de chaque semestre i . La distribution *a priori* des paramètres λ_i était log-normale ($\mu = 0$, $\sigma^2 = 4$) et donc peu informative. Nous avons estimé la moyenne *a posteriori* et l'intervalle de crédibilité à 95 % des λ_i en ajustant ce modèle dans un contexte Bayésien avec une méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC). Nous en avons déduit la probabilité de séroconversion par semestre, c'est-à-dire la proportion de la population de bovins sensibles séroconvertissant à chaque semestre, et ce dans chaque zone géographique. L'inférence a été réalisée à l'aide du package Rstan du logiciel R (package RStan version 2.14.2, Stan Development Team, 2017). Nous avons utilisé les réglages suivant : trois chaînes, 5 000 itérations par chaîne avec une période de chauffe de 2 500 et un paramètre d'épaisseur (*thin*) de un.

2.1.3.b. Évolution de la proportion de bovins sensibles sur la période d'étude

Les résultats de l'inférence nous ont permis d'estimer la proportion d'animaux sensibles dans la population d'étude à chaque semestre. Celle-ci ne contenait aucun animal de moins d'un an et n'était donc pas complètement représentative du cheptel bovin des départements. Nous avons utilisé la BDNI afin d'estimer la proportion d'animaux sensibles parmi l'ensemble des bovins de la zone d'étude présents dans les départements concernés lors de ces mêmes semestres (en moyenne 1 100 000 têtes de bétail dans la région E et 2 700 000 dans la région W).

2.1.3.c. Évaluation et validation du modèle *in silico*

Nous avons réalisé une étude *in silico* afin d'évaluer la capacité du modèle de base à reconstruire correctement des forces de séroconversion connues. Pour cela, nous sommes partis d'une population synthétique à la structure de naissances et de prélèvements identique à celle de la population d'étude, à laquelle nous avons appliqué des forces de séroconversion semestrielles arbitraires mais réalistes. Nous avons ainsi calculé la probabilité pour chaque animal d'être séropositif au moment du prélèvement. Nous avons ensuite procédé à des tirages binomiaux successifs sur la base de ces probabilités, et généré des résultats de tests ELISA (positifs/négatifs) pour chaque bovin de la population synthétique. Vingt jeux de données sérologiques ont ainsi été construits pour chaque zone, puis analysés par notre modèle. Nous avons comparé les distributions *a posteriori* obtenues après inférence bayésienne aux forces de séroconversions utilisées en entrée. Nous avons également mené une analyse de sensibilité afin de comparer quatre distributions *a priori* pour les paramètres λ_i . Enfin, nous avons exploré la capacité de détection du modèle pour de faibles niveaux de circulation entre la date de recouvrement du statut indemne de FCO et la réémergence de 2015. Les différents aspects de l'étude *in silico* sont décrits plus en détail en Annexe 5.

2.1.3.d. Contribution relative de l'infection et de la vaccination

Nous avons développé deux approches visant à dissocier la contribution relative de l'infection et de la vaccination à la force de séroconversion à chaque semestre. Par une première approche, nous avons utilisé les dates connues d'épizooties et de campagnes de vaccination pour identifier les périodes temporelles où les séroconversions prédites par le modèle de base pouvaient être sans ambiguïté attribuées soit à l'infection, soit à la vaccination. Par une seconde approche, nous avons construit un modèle alternatif représentant explicitement ces deux mécanismes et intégrant des données sur l'incidence et la vaccination. Nous avons fait l'hypothèse que la force de séroconversion due à l'infection était proportionnelle au nombre de foyers par zone et par semestre, et nous avons modélisé la force de séroconversion au cours du semestre i comme suit :

$$\lambda_i = \gamma I_i + \lambda_i^{vacc}$$

avec I_i , le nombre de notifications de foyers au cours du semestre i ; γ , un coefficient de proportionnalité ; λ_i^{vacc} , la force de séroconversion due à la vaccination au cours du semestre i .

Nous avons également fait l'hypothèse que λ_i^{vacc} était nulle avant juillet 2008 et après janvier 2013 car : (i) les doses vaccinales destinées aux bovins de la zone d'étude ont été délivrées au compte-gouttes à partir de juin/juillet 2008 (DGAL/SDSPA, 2008) et il faut compter environ deux mois pour la mise en place de l'immunité vaccinale (Merial BTVPUR®, Intervet Bovilis®) ; et (ii) la vaccination a été interdite à partir de 2013. La distribution *a priori* des paramètres était normale ($\mu = 0,5$, $\sigma^2 = 0,5$) pour γ et log-normale ($\mu = -2$, $\sigma^2 = 2$) pour les λ_i^{vacc} (afin de donner plus de poids aux petites valeurs $< 0,5$).

2.1.3.e. Performance du modèle et adéquation aux données

Pour évaluer la performance du modèle, nous avons séparé le jeu de données en deux ensembles : l'un d'apprentissage, composé de 80 % des données sélectionnées aléatoirement, et l'un de validation, composé des 20 % restant. Le modèle de base et le modèle alternatif ont été ajustés sur les données d'apprentissage, puis utilisés pour prédire la séroprévalence dans l'ensemble de validation. En complément, afin d'étudier l'adéquation de chaque modèle aux données, nous avons divisé le jeu de données en cohortes de naissances annuelles, constituées par l'ensemble des animaux nés au cours de la même année. Connaissant les dates de prélèvement, nous avons comparé les séroprévalences estimées et observées, dans chaque cohorte, aux dates de prélèvement.

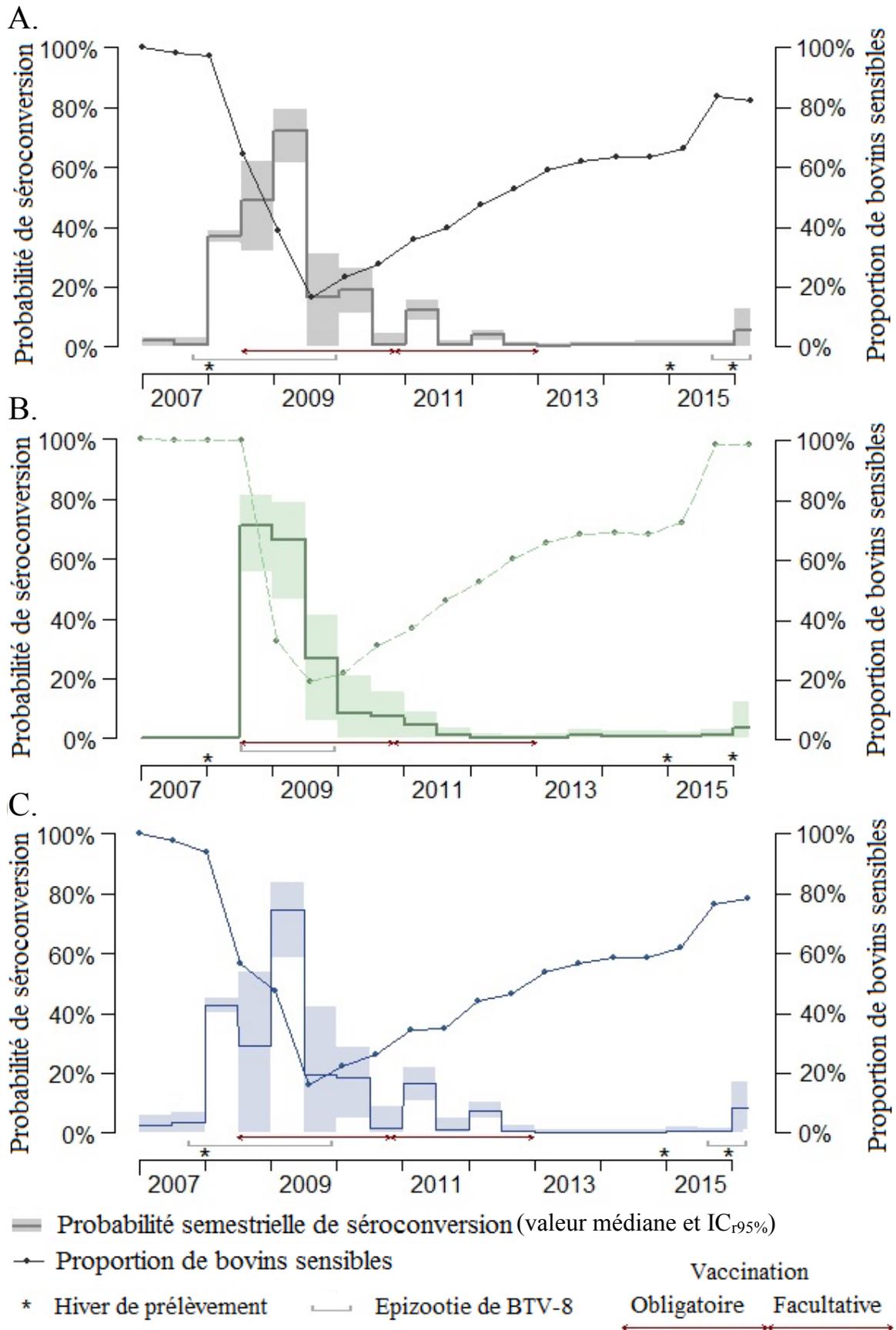
2.2. Résultats

Nous avons obtenu les résultats des tests ELISA sur 22 342 sérums: 11 248 prélevés en 2007/08, 8 761 en 2014/15 et 2 333 en 2015/16 (Figure 9). À l'hiver 2007/08, 13,5 % des animaux prélevés étaient séropositifs ($N = 1\,549/11\,248$) avec une forte hétérogénéité géographique : 20,5 % ($N = 1\,547/7\,468$) des bovins prélevés dans la région E étaient séropositifs et moins de 0,1 % ($N = 2/3\,780$) de ceux prélevés dans la région W. À l'hiver 2014/15, nous avons observé une forte augmentation de la séroprévalence avec l'âge dans les deux régions. Dans l'ensemble, 96,7 % ($N = 879/910$) des bovins de plus de huit ans présentaient des niveaux détectables d'anticorps anti-BTV, contre 5,5 % ($N = 220/4\,030$) de ceux de moins de quatre ans. Un pattern similaire a été observé en 2015/16, mais seulement dans la région E puisqu'aucun des bovins de la région W prélevés à cette date avait plus de trois ans.

Nous avons combiné les résultats de ces trois études pour reconstruire l'évolution des probabilités de séroconversion par semestre dans l'ensemble de la zone d'étude (Figure 10.A). Nous avons montré une forte augmentation de la probabilité de séroconversion sur la période 2008/09, passant de 37,0 % ($IC_{r95\%} : 35,1 - 38,9 \%$) au premier semestre 2008 à 72,0 % ($IC_{r95\%} : 61,7 - 79,5 \%$) au premier semestre 2009. La plupart des foyers avaient été notifiés à cette date et une forte baisse de la probabilité de séroconversion s'en est suivie. Nous avons observé des pics saisonniers aux premiers semestres de toutes les années entre 2009 et 2012, qui correspondent aux périodes propices à la vaccination. Si celle-ci était encore obligatoire en 2010, elle est devenue facultative en 2011 et 2012. La probabilité de séroconversion a alors chuté, passant de 18,9 % ($IC_{r95\%} : 11,3 - 26,1 \%$) au premier semestre 2010, à 3,9 % ($IC_{r95\%} : 2,1 - 5,5 \%$) au premier semestre 2012. Nous n'avons estimé qu'une très faible probabilité de séroconversion entre l'interdiction de la vaccination (2013) et la détection de la réémergence du BTV-8 (2015) (0,5 % en moyenne par semestre, $IC_{r95\%} : 0,0 - 1,8 \%$, Figure 10.A). Pourtant, les données sérologiques de 2014/15 issues de l'enquête chez les bovins non vaccinés (chap.2§3.1) mettent en évidence des séroconversions sur cette période. L'expérience *in silico* visant à explorer la capacité du modèle à identifier un très faible niveau de circulation sur cette période a permis de montrer qu'une probabilité de séroconversion semestrielle $\leq 1,25 \%$ donnerait des résultats similaires à ceux obtenus à partir des données observées (Annexe 5).

Figure 10. Reconstruction de la probabilité semestrielle de séroconversion et de la proportion de bovins sensibles entre 2007 et 2016 dans la population d'étude.

Ces résultats ont été obtenus pour toute la zone d'étude (A), dans la zone W (B) et dans la zone E (C). $IC_{r95\%}$, intervalle de crédibilité.



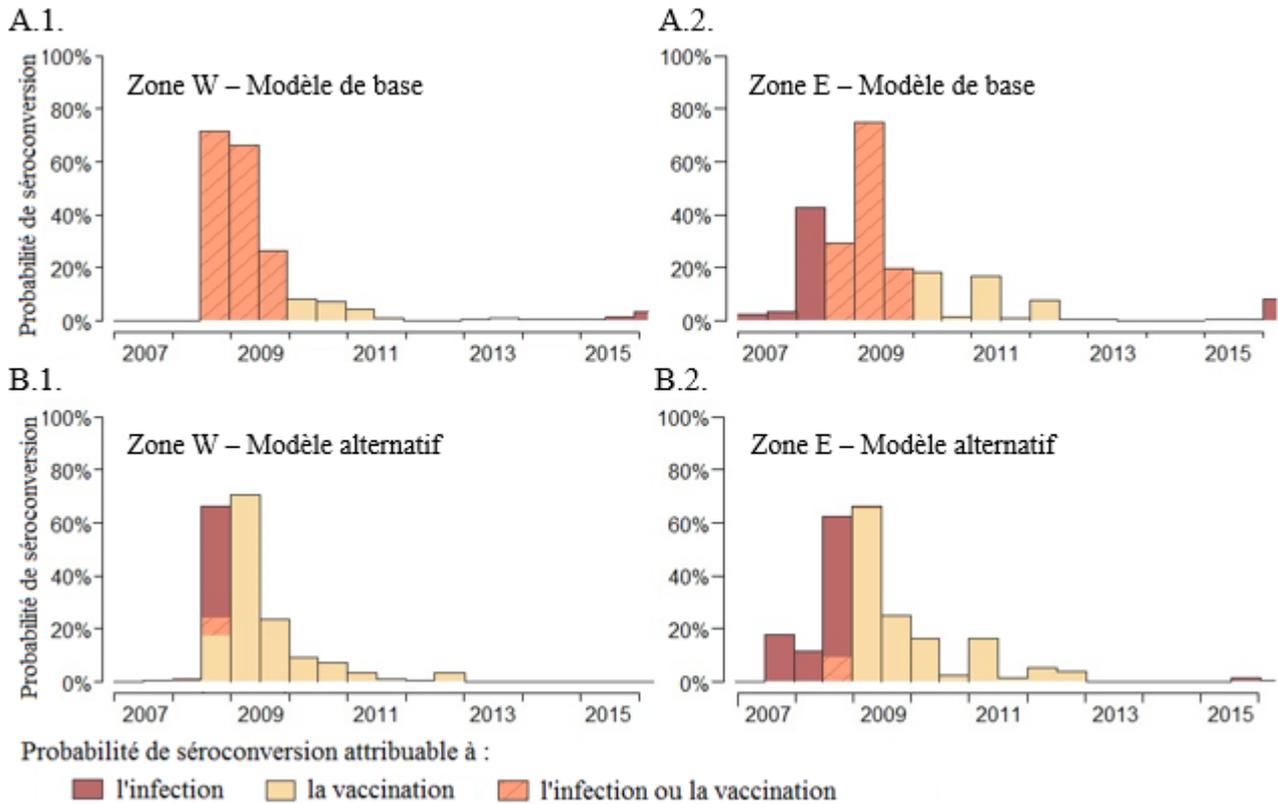
Nous avons reconstruit la proportion d'animaux sensibles dans l'échantillon de population sur la période d'étude (Figure 10.A). Nous avons estimé que 64,3 % (IC_{95%} : 61,8 - 66,8 %) de la population était encore sensible quand la vaccination a été mise en place dans la zone (juillet 2008). En juillet 2009, cette proportion avait chuté à 16,5 % (IC_{95%} : 13,8 - 19,7 %), avant de réaugmenter jusqu'à atteindre 83,6 % (IC_{95%} : 82,3 - 84,7 %) quand le BTV-8 a réémergé en août 2015. L'évolution de la proportion d'animaux sensibles suivait des tendances similaires dans la population d'étude et dans l'ensemble du cheptel bovin de la zone d'étude (Annexe 3).

Des contrastes régionaux ont été observés (Figure 10.B, C). Aucune séroconversion n'a été mise en évidence dans la zone W avant la mise en place de la vaccination (Figure 10.B), alors que l'on estime qu'environ 500 000 bovins de la zone E avaient séroconverti à cette même date (42,7 % de l'ensemble des bovins de la zone, Annexe 3). Au moment des campagnes de vaccination volontaire, les probabilités de séroconversion étaient plus faibles dans la zone W (4,3 % en 2011, IC_{r95%} : 0,04 - 9,0 % ; et environ zéro en 2012 : 0,3 %, IC_{r95%} : 0,0 - 1,5 %) que dans la zone E (16,8 % en 2011, IC_{r95%} : 10,8 - 21,9 % ; et 7,6 % en 2012, IC_{r95%} : 4,9 - 10,1 %). Presque tous les animaux de la zone W étaient sensibles quand le BTV-8 a réémergé en août 2015 (98,3 %, IC_{95%} : 95,6 - 100 %), contre 78,6 % (IC_{95%} : 76,8 - 80,3 %) dans la zone E (Figure 10.B, C).

Nous avons ensuite cherché à allouer les forces de séroconversion ainsi reconstruites soit à l'infection, soit à la vaccination (Figure 11.A). En se référant aux dates connues d'épizooties et de campagnes de vaccination dans la zone d'étude, nous avons pu attribuer toutes les séroconversions à l'infection jusqu'en juillet 2008 et à partir de 2013 ; et à la vaccination entre 2010 et 2013 (Figure 11.A). Cependant, cette première approche ne permettait pas de dissocier ces deux processus sur la période où ils avaient lieu simultanément, c'est-à-dire entre mi-2008 et 2010. Le modèle alternatif a permis de représenter explicitement ces deux mécanismes en intégrant des données d'incidence (Figure 11.B). Dans cette seconde approche, nous avons obtenu des distributions *a posteriori* pour le paramètre de proportionnalité entre forces d'infection et incidence ($\gamma = 2,3$, IC_{r95%} : 2,2 - 2,4), ainsi que pour les forces de séroconversion dues à la vaccination. Cela nous a permis d'estimer que l'essentiel des séroconversions ayant eu lieu juste après la mise en place de la vaccination (mi-2008) était encore dû à l'infection (Figure 11.B), et ce davantage dans la zone E que dans la zone W, où la vaccination semble avoir joué un rôle plus important qu'en zone E (Figure 11.B).

Figure 11. Estimation de la contribution relative de l'infection et de la vaccination entre 2007 et 2016.

Les dates connues d'épizooties et de campagnes de vaccination ont été utilisées pour attribuer les séroconversions prédites par le modèle de base soit à l'infection, soit à la vaccination dans la zone W (A.1) et dans la zone E (A.2), par semestre. L'incidence de foyers de FCO à BTV-8 ainsi que les dates de campagnes de vaccination ont été incorporées dans le modèle alternatif en vue de représenter séparément les séroconversions dues à l'infection et à la vaccination y compris sur la période où ces deux processus avaient lieu simultanément, dans la zone W (B.1) et dans la zone E (B.2).



Dans l'ensemble, les probabilités de séroconversion estimées par les deux modèles étaient similaires (Figure 11) bien que le modèle alternatif suggère une forte probabilité de séroconversion au second semestre 2008, plutôt qu'au premier semestre comme dans le modèle de base. Les deux modèles permettaient de prédire correctement la proportion de bovins séropositifs après séparation des données en sous-ensembles d'apprentissage et de validation (Annexe 4). Les proportions d'animaux séropositifs estimés dans chacune des cohortes de naissance coïncidaient avec les proportions observées dans chaque zone d'étude (Annexe 4). L'étude *in silico* a permis de valider le cadre méthodologique en confirmant la capacité du modèle de base à estimer correctement des paramètres de séroconversion connus (Annexe 5). Les résultats se sont avérés robustes aux choix des distributions *a priori* des paramètres à estimer (Annexe 5).

2.3. Discussion

Nous avons analysé les données de trois enquêtes sérologiques stratifiées par âge à l'aide de modèles catalytiques, afin de reconstruire l'histoire complexe de la propagation du BTV-8 dans le cheptel bovin et de son contrôle par la vaccination, entre l'émergence de 2007 et la réémergence de 2015. La compréhension des dynamiques de séroconversion n'avait pas été possible auparavant du fait de l'évolution des protocoles de surveillance (en cours d'épizootie et après le recouvrement du statut indemne de FCO), de la fréquence des infections asymptomatiques, et du peu de documentation concernant l'observance de la vaccination facultative.

Nous n'avons pas mis en évidence d'infection dans l'échantillon d'étude avant 2008 bien que le virus ait circulé dans la zone E à partir de septembre 2007 (Figure 9). Les premières séroconversions ont été observées plus tôt dans la zone E que dans la zone W. Nous avons estimé que plus de 40 % de tout le cheptel bovin de la région E avait déjà séroconverti avant la mise en place de la vaccination (ce qui correspond à environ 500 000 bovins infectés), alors que seuls 155 foyers cliniques (approximativement deux ou trois mille animaux présentant des signes cliniques ; Mounaix et al., 2008 ; Figure 9) avaient été notifiés dans la zone à cette date. Ces résultats confirment que l'infection naturelle de grande ampleur s'est propagée d'est en ouest en 2007/08, avec une grande majorité de cas asymptomatiques (Méroc et al., 2008 ; Durand et al., 2010). Notre reconstruction apporte une estimation de l'ampleur de l'épizootie en termes de nombre de bovins infectés, indépendamment de l'expression clinique. Ceci complète les résultats de la surveillance en place en 2007/09 qui permettait une détection à l'échelle de l'élevage et principalement sur la base de suspicions cliniques.

Nous avons été en mesure de reconstruire les probabilités semestrielles de séroconversion sur une période de dix ans à partir de résultats sérologiques, mais la contribution relative de l'infection et de la vaccination à la séroconversion ne pouvait pas être estimée sans information supplémentaire. Deux approches ont alors été envisagées. Premièrement, avec le modèle de base, la connaissance de la chronologie des épizooties et campagnes de vaccination nous a permis d'identifier des périodes où les séroconversions pouvaient être attribuées sans ambiguïté à l'un ou l'autre des mécanismes. Nous ne pouvons cependant pas exclure qu'une part des séroconversions ayant eu lieu juste après l'épizootie de 2007/09 et que nous avons toutes allouées à la vaccination, soient en réalité dues à de l'infection non détectée. Deuxièmement, nous avons développé un modèle alternatif permettant une attribution probabiliste à chacun des mécanismes, même pendant les périodes où ils avaient lieu simultanément. Néanmoins, ce modèle reposait sur l'hypothèse forte de proportionnalité de la force d'infection à l'incidence observée, ce qui est discutable étant donné que la probabilité de détection des foyers a probablement varié dans le temps et dans l'espace.

Nos estimations indiquent que la grande majorité des animaux avait séroconverti fin 2009 sous l'effet cumulé de la vaccination obligatoire et de l'infection naturelle. L'épizootie était alors considérée comme terminée dans la zone d'étude, où aucun foyer n'a été détecté par la suite (avant la réémergence). Nous avons mis en évidence que toutes les campagnes de vaccination entre 2009 et 2012 semblent avoir été essentiellement menées au cours des premiers semestres de chaque année. Ces observations coïncident avec les pratiques locales rapportées par les acteurs de terrain, sans jamais avoir été précisément documentées dans le cas de la FCO. Cependant, nous avons montré que seule une faible proportion des bovins semble avoir été vaccinée après 2010, quand la vaccination est devenue facultative. Ces informations sont essentielles sachant que le nombre de doses délivrées à cette période n'a pas été consigné et encore moins les dates et lieux où elles ont été administrées. À l'avenir, ces résultats pourront informer les gestionnaires au moment d'une éventuelle transition entre vaccination obligatoire et facultative.

Les contrastes géographiques de séroconversion peuvent être interprétés en fonction du contexte épidémique et des pratiques locales. Ils apportent ainsi d'importantes informations pour l'élaboration et l'évaluation de stratégies de contrôle. Par exemple, le BTV-8 a d'abord circulé dans la zone E, avant d'atteindre la zone W. De ce fait, la vaccination en 2008 dans la zone E a été largement menée sur des animaux qui avaient déjà été infectés. La gestion du stock de vaccin aurait pu être optimisée en ciblant préférentiellement des zones encore indemnes. La zone E ne fait pourtant pas partie des zones de France les plus fortement touchées par l'épizootie avant la mise en place de la vaccination (Figure 2) ; on peut donc s'interroger sur le nombre de vaccins administrés à des animaux déjà immuns dans ces zones. Les divergences observées entre les zones E et W au moment de la vaccination volontaire reflètent probablement les contextes locaux propres à chaque zone. La vaccination était alors à la charge des éleveurs et la décision de vacciner ou non a pu être prise en fonction des messages délivrés par les groupements d'éleveurs locaux et de l'expérience personnelle des éleveurs : ceux de la zone E ont notamment été plus durement affectés par l'épizootie de 2007/09, que ceux de la zone W.

Cette étude n'a pas mis en évidence de circulation virale notable dans l'échantillon de population entre le recouvrement du statut indemne de FCO en décembre 2012 et la réémergence de 2015, malgré la détection de quelques séroconversions sur la période (chap.2§3.1). Malheureusement, cette période est aussi la moins couverte par nos données qui comptent peu d'animaux nés après l'interdiction de la vaccination : il y aurait donc pu avoir une circulation du BTV-8 à bas bruit sous le seuil de détection de notre modèle. Bien que ce soit peu probable, les séroconversions observées avant la réémergence pourraient aussi être dues à une réintroduction depuis l'étranger, ou à une transmission *via* d'autres espèces de ruminants assurant un rôle de réservoir. Dans l'échantillon, la circulation du BTV-8 semble avoir atteint un niveau non négligeable au début de l'année 2016.

Davantage de sérums provenant d'animaux nés après 2013 et prélevés à l'hiver 2015/16, ainsi que des sérums prélevés sur d'autres espèces d'hôtes potentiels (ovins, cerfs élaphe) auraient été utiles pour mieux comprendre les facteurs ayant permis la réémergence.

Notre analyse a été menée sur la base de résultats sérologiques provenant d'enquêtes qui avaient été menées à d'autres fins. Les protocoles correspondant ont été suivis de manière satisfaisante (Durand et al., 2010 ; chap.2). Ainsi, compte tenu de l'objectif propre à chaque étude, l'échantillon de population a pu être considéré comme représentatif du cheptel bovin soumis à prophylaxie (essentiellement allaitant et de plus d'un an), dans la zone d'étude. Nous avons corrigé le déficit en jeunes animaux dans l'échantillon afin d'estimer la proportion de bovins sensibles dans l'ensemble du cheptel de cette zone. Nous avons pour cela extrapolé les résultats obtenus essentiellement chez les bovins allaitants aux bovins laitiers. Le risque d'infection par la FCO pourrait pourtant ne pas être similaire pour les deux types d'élevage (chap.1§1.2.1).

Les deux modèles catalytiques reposent sur un certain nombre d'hypothèses. Nous avons caractérisé les diverses expositions auxquelles les bovins ont été soumis depuis leur naissance jusqu'à leur date de prélèvement, à partir de données sérologiques. Pour cela, nous avons fait l'hypothèse d'une persistance au long terme de la signature sérologique, aussi bien de l'infection par le BTV-8, que de la vaccination. Si l'on s'attend effectivement à ce que l'infection naturelle procure une immunité à vie (Ward et al., 1994; Eschbaumer et al., 2012), l'immunité vaccinale pourrait diminuer plus rapidement. Nous avons montré au chapitre précédent qu'il était encore possible de détecter des anticorps anti-BTV jusqu'à cinq ans après la vaccination. Cela suggère que la diminution progressive des anticorps vaccinaux peut être ignorée du fait de la faible espérance de vie du bétail : environ cinq ans pour les vaches laitières (15 % du jeu de données) et de deux à six ans pour les vaches allaitantes (85 % du jeu de données) (Ellies, 2014). Comme dans le second chapitre, la présence d'anticorps colostraux a pu être exclue puisque tous les bovins prélevés avaient plus d'un an (Vitour et al., 2011). Nous avons aussi considéré que les bovins n'avaient pas pu être exposés au BTV-8 avant 2007, sachant que la France a été principalement affectée par l'épizootie en 2007/08, avec seulement deux foyers cliniques déclarés en 2006.

Dans l'ensemble, notre approche permet la reconstruction de l'historique de la circulation virale et de l'impact de la vaccination à partir d'études sérologiques. La séparation des effets de la vaccination et de l'infection a été possible car nous disposons par ailleurs de bonnes connaissances sur leur occurrence respective. Nous proposons ici une façon innovante d'exploiter des données déjà présentes dans des banques de sérums, et qui pourrait à l'avenir venir en complément des méthodes classiques de surveillance des agents infectieux. Enfin, notre approche est plus complète que celle menée au second chapitre sur la base des mêmes données sérologiques, car nous ajoutons ici une dimension temporelle. Cependant, nos résultats sont cohérents entre eux, étant donné que l'on prédit

une évolution similaire des séroprévalences entre les hivers 2012/13 et 2014/15, avec des niveaux comparables reconstruits à chaque hiver : (i) dans la zone W et dans les départements A, B, C (inclus dans la zone W), et (ii) dans la zone E et dans les départements D, E, F (inclus dans la zone E).

3. Quantification de la transmission verticale chez les bovins

Nous avons développé un cadre méthodologique afin de quantifier la probabilité de transmission verticale chez les bovins à partir des données de la surveillance nationale collectées en 2016. Nous disposons des résultats des tests de RT-PCR réalisés pour permettre l'export des bovins sous divers protocoles (intro.§3.2.2.b). La vaccination était la principale mesure rendant possible les mouvements d'animaux hors zones réglementées, mais les tests par RT-PCR étaient utilisés en complément, après primo-vaccination, afin de réduire le temps d'attente avant l'envoi d'animaux vers d'autres pays de l'Union Européenne. Les veaux, ici définis comme des bovins de moins d'un an, étaient surreprésentés dans ce jeu de données car faisant l'objet d'un protocole d'export spécifique avec l'Espagne, le plus gros importateur de broutards français. L'import de bovins français non vaccinés était autorisé sous réserve qu'ils aient été protégés des piqûres de *Culicoides* 14 jours avant de quitter la zone réglementée et testés négativement par RT-PCR (DGAL/SDSPA/2016-281). Sans ce protocole, les veaux n'auraient pas pu quitter la zone réglementée avant l'âge de cinq mois et demi, du fait de l'âge minimal de dix semaines à respecter avant vaccination (permettant de limiter le risque que des anticorps colostraux altèrent l'efficacité du vaccin), et du délai de 60 jours suivant la primo-vaccination.

Afin d'explorer et de quantifier la probabilité de transmission verticale du BTV-8 de la mère au veau viable, nous avons construit un modèle catalytique permettant de séparer transmission verticale et vectorielle. Nous avons mené une série d'expériences *in silico* afin (i) de tester notre cadre méthodologique dans une population synthétique entièrement connue, sous différentes hypothèses de transmission verticale et avec différents patterns de circulation virale vectorielle ; et (ii) d'identifier par ce biais un ensemble de conditions permettant d'obtenir des estimations fiables. Nous avons ensuite sélectionné une zone d'étude remplissant ces conditions et quantifié la transmission verticale du BTV-8 parmi les bovins de cette zone en 2016.

3.1. Matériel et méthodes

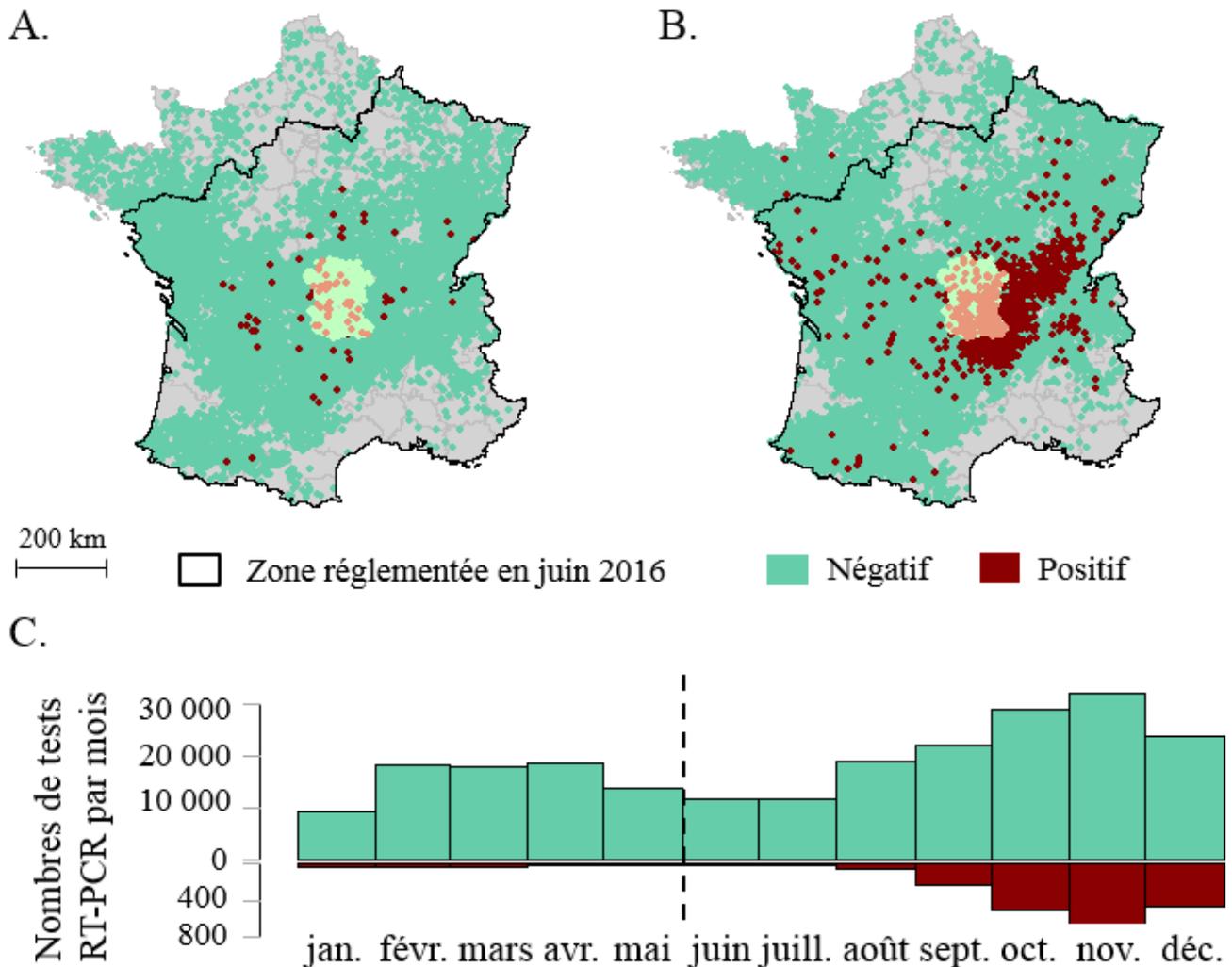
3.1.1. Données et zone d'étude

Les résultats de tous les tests de RT-PCR réalisés en France en 2016 ont été fournis par le Ministère de l'agriculture (N = 229 765) (Figure 12). Les LVD ont d'abord réalisé des tests de

RT-PCR permettant la détection du BTV tous sérotypes confondus (RT-PCR pan-BTV), puis les résultats positifs ont été spécifiquement testés pour le BTV-8 (Sailleau et al., 2017b). Une valeur seuil de 40 cycles (ou Ct) a été utilisée par tous les laboratoires. Les résultats douteux (positifs par RT-PCR pan-BTV, mais négatifs pour le test spécifique au BTV-8, ou avec Ct > 35) ont été envoyés au LNR FCO (ANSES, Maisons-Alfort) pour confirmation.

Figure 12. Carte des résultats des tests de détection d'ARN de BTV-8 réalisés en 2016.

Résultats des tests de RT-PCR réalisés dans le cadre de l'autorisation des mouvements de bovins hors de la zone réglementée : entre janvier et mai 2016 (N = 78 074) (A) ; entre juin et décembre 2016 (N = 151 691) (B). Les résultats positifs et négatifs sont représentés par des couleurs plus claires dans l'Allier et le Puy-de-Dôme où le BTV-8 avait déjà substantiellement circulé en 2015. C. Distributions mensuelles des tests par RT-PCR obtenus en 2016, hors Allier et Puy-de-Dôme.



Tous les bovins prélevés étaient référencés par un numéro d'identification dans la BDNI (chap.2§2.2.1), ce qui nous a permis de récupérer également le numéro de leurs mères. Nous avons ensuite extrait de la BDNI : les dates de naissance de tous les bovins prélevés et de leurs mères, la liste des élevages visités par les bovins jusqu'à leur date de prélèvement et visités par leurs mères

jusqu'à leur date de mise-bas. Nous ne savons pas si les mères avaient été infectées par le BTV-8 ou vaccinées. Celles nées après juillet 2011 avaient peu de chance d'avoir été vaccinées, n'ayant été exposées qu'à la campagne de vaccination volontaire de 2012 qui n'a été que peu suivie (Bournez et al., 2018 ; Courtejoie et al., 2018c) et suite à quoi la vaccination a été interdite. Nous n'excluons pas la possibilité d'une circulation à bas bruit entre 2011 et 2015 compte tenu des résultats des parties précédentes (chap.2, chap.3§2), mais celle-ci serait *a priori* restée négligeable jusqu'à fin 2015 (chap.3§2). Nous avons ainsi fait l'hypothèse que les mères nées après juillet 2011 et n'ayant pas résidé dans des zones où la FCO circulait en 2015 (*i.e.* Allier et Puy-de-Dôme) étaient probablement encore séronégatives en juin 2016. Par la suite, celles-ci sont considérées comme « immunologiquement naïves ».

3.1.2. Sélection et nettoyage des données

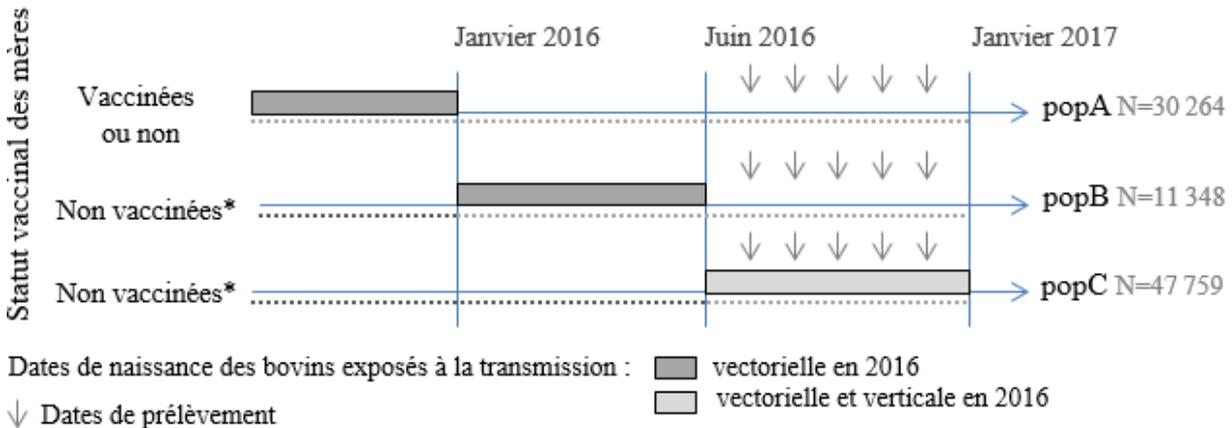
Nous avons pour objectif d'identifier plusieurs populations parmi les bovins testés par RT-PCR, séparant ceux exposés au BTV uniquement par les piqûres de vecteurs pendant la saison de circulation virale de 2016, de ceux également exposés par voie transplacentaire en cette même saison. Cette « saison de circulation virale » est incluse dans la saison d'activité vectorielle, mais limitée à la période temporelle pendant laquelle les populations de *Culicoïdes* sont suffisamment actives et abondantes pour transmettre le BTV. Elle a donc été définie en combinant les données entomologiques du suivi des populations de *Culicoïdes* et celles de la surveillance du BTV-8 dans les zones ayant déclaré des foyers. Le système de surveillance des populations de *Culicoïdes* mis en place en France à partir de l'automne 2015 a mis en évidence une reprise progressive de l'activité vectorielle sur le territoire français entre fin mars et mi-mai (Garros et al., 2018). La circulation du BTV-8 semble pourtant n'avoir sensiblement repris qu'à partir de l'été, ce qui est illustré par l'accroissement conjoint (*i*) du nombre de détections d'élevages infectés et (*ii*) des charges virales chez les animaux positifs par RT-PCR, à partir de septembre (Bournez et al., 2016a). Nous faisons ainsi l'hypothèse que la saison de circulation virale de 2016 n'a pas, ou peu, commencé avant le 1^{er} juin. Nous nous sommes focalisés sur cette saison et avons exclu tous les prélèvements antérieurs (N = 78 074, Figure 12). Les 96 prélèvements positifs par RT-PCR (0,1 %) parmi ceux collectés avant juin 2016 sont probablement des reliquats d'infections lors de la saison précédente. Il pourrait néanmoins s'agir des premières infections de l'année 2016, sachant qu'une activité vectorielle reste possible pendant l'hiver du fait notamment de la persistance de *Culicoïdes* dans les bâtiments d'élevage (Magliano et al., 2018).

Nous avons ensuite identifié trois sous-populations dans le jeu de données (Figure 13), en utilisant les dates de naissance des bovins restants, le statut vaccinal des mères déduit de leurs dates de naissance, ainsi que la liste de tous les élevages où les bovins et leurs mères avaient été hébergés. Les deux populations de bovins uniquement exposés aux piqûres de vecteurs (popA, popB) étaient

constituées des animaux nés avant juin 2016 et considérés comme dépourvus d'anticorps anti-BTV (acquis ou colostraux) au début de la saison de circulation virale de 2016 : (i) pour limiter l'éventualité que les animaux soient protégés par des anticorps acquis lors de la saison précédente, nous avons exclu tous les bovins ayant résidé dans des zones où le BTV-8 avait déjà substantiellement circulé en 2015, *i.e.* dans l'Allier et le Puy-de-Dôme (N = 2 539, popA ; N = 2 032, popB) ; (ii) nous avons ensuite gardé tous ceux nés avant janvier 2016 (popA, Figure 13) puisque d'hypothétiques anticorps colostraux auraient probablement disparu avant juin 2016 (Vitour et al., 2011) ; (iii) puis, pour limiter l'éventualité que les veaux nés entre janvier et mai 2016 (popB, Figure 13) soient protégés par des anticorps colostraux, nous n'avons gardé que ceux nés de mères considérées comme immunologiquement naïves (N = 25 015 veaux exclus de la popB). La population de veaux exposés à la transmission verticale avant leur naissance, puis à la transmission vectorielle (popC, Figure 13), était constituée des veaux nés après juin 2016 de mères considérées comme immunologiquement naïves au début de la saison de circulation virale de 2016 (N = 28 040 veaux exclus de la popC). Nous avons exclu les veaux de la popC ayant résidé dans l'Allier ou le Puy-de-Dôme avant leur date de prélèvement (N = 4 542). Au bilan, nous avons inclus 30 264, 11 348 et 47 759 échantillons pour les populations A, B et C respectivement (Figure 13).

Figure 13. Sélection de sous-populations de bovins différemment exposés à la transmission verticale.

Nous avons identifié trois populations de bovins sur la base de leurs dates de naissance et d'hypothèses sur le statut vaccinal de leurs mères, séparant ainsi : les bovins (popA) et veaux (popB) uniquement exposés au BTV par piqûres de *Culicoides*, des veaux (popC) également exposés par transmission verticale.



Exclusion des mères et des veaux déjà exposés au BTV :

- Mères ayant résidé dans l'Allier ou le Puy-de-Dôme entre 2015 et la date de mise bas (N=53 055)
- Veaux ayant résidé dans l'Allier ou le Puy-de-Dôme entre leurs dates de naissance et de prélèvement (N=9 113)

* Exclusion des mères nées avant juillet 2011, ayant pu être vaccinées

3.1.3. Estimation de la transmission verticale et vectorielle

Nous avons développé un cadre méthodologique pour séparer la transmission vectorielle et verticale. Celui-ci visait à estimer des probabilités mensuelles d'infection vectorielle de juin à décembre 2016, et une unique probabilité de transmission verticale, considérée comme constante au cours des sept mois de l'étude. Nous avons repris les modèles catalytiques présentés dans l'introduction de cette partie, initialement construits pour l'analyse de données sérologiques stratifiées par âge, que nous avons adaptés à l'étude de données de RT-PCR stratifiées par âge. Nous avons fait l'hypothèse que les animaux infectés par transmission verticale ou vectorielle pendant la période d'étude seraient positifs en RT-PCR s'ils étaient prélevés au cours de la période de détectabilité par RT-PCR (supposée identique quel que soit le mode d'infection) suivant la piqûre infectante en cas de transmission vectorielle, et à partir de l'infection de la mère en cas de transmission verticale. Par simplification, les tests de RT-PCR ont été considérés comme parfaits pour la détection du BTV-8 (Hoffmann et al., 2009).

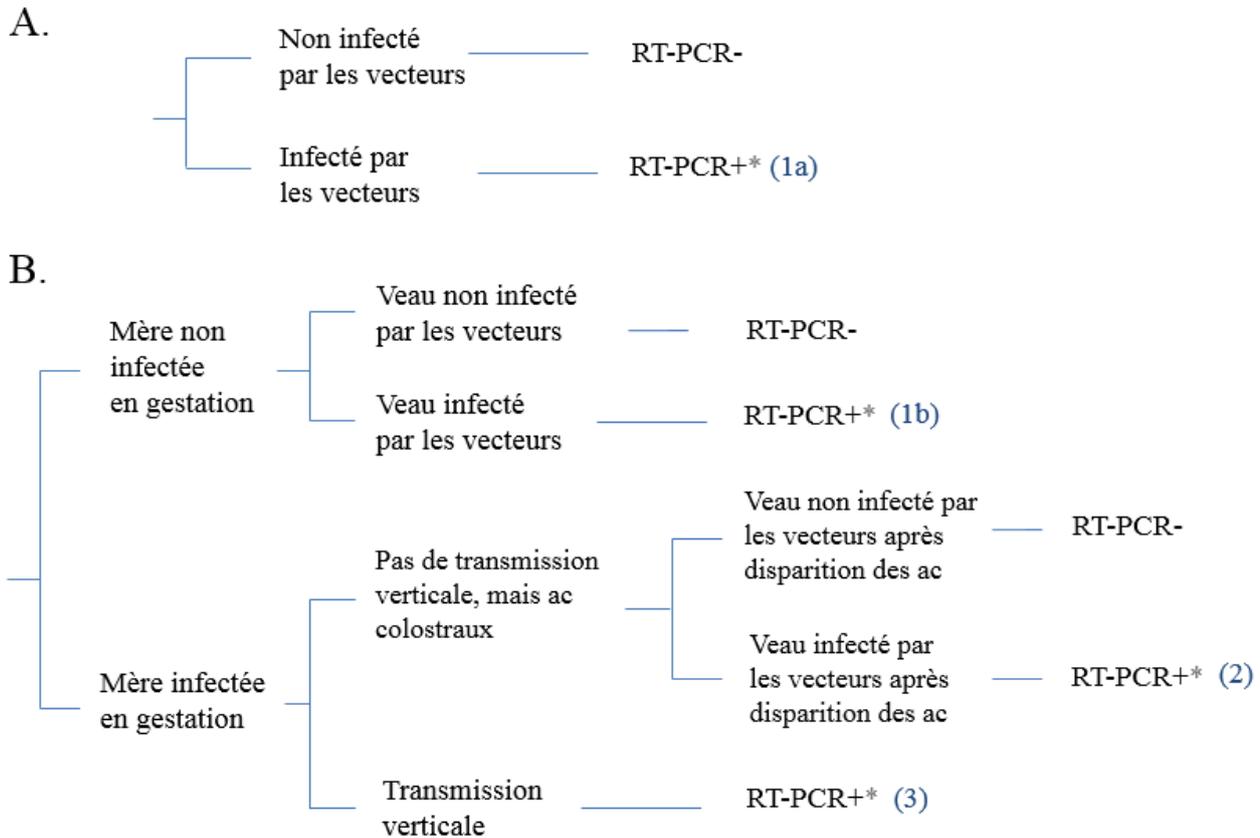
Nous avons noté $\lambda(t)$, la force d'infection vectorielle au temps t , *i.e.* le risque instantané qu'un animal sensible s'infecte par piqûre infectante au temps t . Tous les animaux ont été considérés comme directement exposés aux forces d'infection vectorielle sur différentes périodes : (i) de juin 2016 ou depuis leur date de naissance (si postérieure) jusqu'à leur date de prélèvement pour les bovins prélevés, et (ii) de juin 2016 à la date de mise bas pour les mères de veaux nés après juin 2016 (popC, Figure 13). Ces derniers étaient également exposés à la transmission verticale entre juin 2016 et leur date de naissance (sous réserve que leur mère soit infectée par voie vectorielle sur cette période), avec γ , la probabilité constante de transmission du BTV-8 par une vache infectée en cours de gestation.

Nous avons identifié trois voies d'infection possibles (Figure 14) : (1a, 1b) vectorielle, chez les bovins exposés aux piqûres infectantes entre juin 2016 (ou leur date de naissance) et leur date de prélèvement ; (2) vectorielle, chez les veaux nés de mères infectées en cours de gestation, leur ayant transmis des anticorps colostraux mais pas le BTV, exposés aux piqûres infectantes entre la disparition des anticorps colostraux et leur date de prélèvement ; (3) transplacentaire, chez les veaux nés de mères infectées en cours de gestation. La voie 1a s'applique à tous les bovins uniquement exposés aux vecteurs (popA, popB, Figure 13), et la voie 1b s'applique à ceux également exposés à la transmission verticale, sous réserve que leur mère n'ait pas été infectée en cours de gestation (popC, Figure 13).

Figure 14. Voies d'infection chez les bovins différemment exposés aux piqûres infectantes et à la transmission verticale.

Voies d'infection : pour les veaux exposés uniquement à la transmission vectorielle (A, popA et popB) ; pour les veaux exposés à la transmission vectorielle et également à la transmission verticale (B, popC).

ac, anticorps ; *, dans la durée de détection de l'ARN du BTV après infection.



La fonction de vraisemblance était le produit des vraisemblances de chaque population :

$$V = V_A * V_B * V_C$$

avec V_A , V_B et V_C , les vraisemblances pour popA, popB et popC respectivement.

Les vraisemblances pour popA et popB étaient les mêmes, c'est-à-dire :

$$V_{A,B} = \prod_{i \in Pos} P(vecteur) * \prod_{i \in Neg} 1 - P(vecteur)$$

où Pos et Neg indiquent les ensembles d'animaux positifs et négatifs par RT-PCR.

La probabilité qu'un animal i de popA ou popB soit infecté par des vecteurs dans la durée de détection de l'ARN du BTV dans le sang (*i.e.* voie d'infection $1a$, Figure 14) était :

$$P(vecteur) = \int_{\max(t_0, t_p^{(i)} - t_D)}^{t_p^{(i)}} \lambda(\tau) \exp\left(-\int_{t_0}^{\tau} \lambda(t) dt\right) d\tau$$

avec $t_p^{(i)}$, la date de prélèvement de l'animal i ; $\lambda(t)$, la force d'infection au temps t ; t_0 , le début de la saison de circulation virale (*i.e.* le 1^{er} juin 2016) ; et t_D , l'intervalle de temps pendant lequel un animal infecté reste positif par RT-PCR.

La vraisemblance pour popC, où les veaux peuvent être infectés par transmission vectorielle ou verticale était :

$$V_C = \prod_{i \in Pos} [P(\text{vecteur, mère non infectée}) + P(\text{vecteur, mère infectée}) + P(\text{verticale})] \\ * \prod_{i \in Neg} 1 - [P(\text{vecteur, mère non infectée}) + P(\text{vecteur, mère infectée}) + P(\text{verticale})]$$

La probabilité qu'un animal i de popC naisse d'une mère non infectée et soit infecté par les vecteurs dans la durée de détection de l'ARN viral (*i.e.* voie d'infection 1b, Figure 14) était :

$$P(\text{vecteur, mère non infectée}) = \exp\left(-\int_{t_0}^{t_N^{(i)}} \lambda(t) dt\right) * \int_{\max(t_N^{(i)}, t_P^{(i)} - t_D)}^{t_P^{(i)}} \lambda(\tau) \exp\left(-\int_{t_N^{(i)}}^{\tau} \lambda(t) dt\right) d\tau$$

avec $t_N^{(i)}$, la date de naissance de l'animal i .

La probabilité qu'un animal i de popC naisse d'une mère infectée sans être infecté verticalement, et soit infecté par les vecteurs après disparition des anticorps colostraux et dans la durée de détection de l'ARN viral (*i.e.* voie d'infection 2, Figure 14) était :

$$P(\text{vecteur, mère infectée}) \\ = (1 - \gamma) \left[\int_{t_0}^{t_N^{(i)}} \lambda(\tau) \exp\left(-\int_{t_0}^{\tau} \lambda(t) dt\right) d\tau \right] * \left[\int_{\max(t_N^{(i)} + t_C, t_P^{(i)} - t_D)}^{t_P^{(i)}} \lambda(\tau) \exp\left(-\int_{t_N^{(i)} + t_C}^{\tau} \lambda(t) dt\right) d\tau \right]$$

avec t_C , la durée de persistance des anticorps colostraux.

Enfin, la probabilité qu'un animal i de popC soit infecté verticalement dans la durée de détection de l'ARN viral (*i.e.* voie d'infection 3, Figure 14) est :

$$P(\text{verticale}) = \begin{cases} \gamma \int_{\max(t_0, t_P^{(i)} - t_D)}^{t_N^{(i)}} \lambda(\tau) \exp\left(-\int_{t_0}^{\tau} \lambda(t) dt\right) d\tau & \text{si } t_P^{(i)} - t_D \leq t_N^{(i)} \\ 0 & \text{si } t_P^{(i)} - t_D > t_N^{(i)} \end{cases}$$

Nous avons attribué la valeur de quatre mois à t_D et t_C , une hypothèse ensuite explorée dans une analyse de sensibilité. En pratique, nous avons modélisé la force d'infection vectorielle par une fonction en escalier, prenant la valeur λ_i au mois $i = 1 \dots N$, avec N , le nombre total de mois sur la période d'étude. Nous avons estimé tous les paramètres en ajustant ce modèle dans un contexte Bayésien avec une méthode de MCMC, en utilisant le package Rstan du logiciel R (package RStan version 2.14.2, Stan Development Team, 2017). Les *priors* pour les paramètres λ_i avaient une distribution log-normale ($\mu = -2$, $\sigma^2 = 5$) permettant d'explorer préférentiellement de petites valeurs (inférieures à celles explorées au chap.3§2.3 où les paramètres tenaient compte à la fois de l'infection et de la vaccination, et ce par semestre). Le *prior* pour le paramètre γ avait une distribution beta non informative ($\alpha = 1$, $\beta = 1$). Nous avons utilisé les réglages suivant : deux chaînes, 3 000 itérations par chaîne avec une période de chauffe de 1 500 et un paramètre d'épaisseur (*thin*) de un.

3.1.4. Expériences *in silico*

Nous avons testé notre cadre méthodologique par une série d'expériences *in silico* (Annexe 6). En résumé, nous avons construit des populations synthétiques entièrement connues dans lesquelles nous avons fait varier la valeur de quatre paramètres dont nous avons ensuite étudié l'influence sur l'estimation de la probabilité de transmission verticale : la probabilité de transmission verticale dans la population, la taille du jeu de données, le niveau d'exposition à la transmission vectorielle, et l'hétérogénéité spatiale de cette exposition dans la zone d'étude.

3.1.5. Application aux données réelles

3.1.5.a. Sélection de la zone d'étude

Les expériences *in silico* (Annexe 6) ont permis d'identifier un ensemble de conditions permettant d'estimer de façon fiable la probabilité de transmission verticale. Le critère déterminant était le niveau global d'exposition aux piqûres infectantes sur la période d'étude, approximé par la proportion de résultats positifs en RT-PCR chez les bovins uniquement exposés à la transmission vectorielle (popA, popB), calculée de juin à décembre 2016. Dans nos simulations, les meilleurs résultats ont été obtenus quand cette proportion était supérieure à 10 %. Ce seuil s'applique à notre échantillon de population car les expériences *in silico* ont été réalisées dans une population synthétique avec une distribution similaire des classes d'âge et des dates de prélèvements. Au-delà de ce seuil, et pour les valeurs testées, aucun autre paramètre n'impactait l'estimation moyenne de la probabilité de transmission verticale. De plus petits jeux de données (restant tout de même $\geq 2\ 500$) permettaient une estimation non biaisée, mais avec des intervalles de crédibilité plus larges.

Dans notre jeu de données, nous avons donc cherché une zone avec un fort niveau de transmission vectorielle, approximé par la proportion de bovins positifs en RT-PCR, parmi ceux uniquement exposés aux piqûres infectantes (popA et popB). Dans une première étape, nous avons exclu les échantillons provenant de zones avec peu ou pas de circulation du BTV-8 en 2016. Pour cela, nous avons divisé la France en cellules carrées de 20x20 km et appliqué les critères d'exclusion suivant : (i) cellules avec moins de 5 % de résultats positifs par RT-PCR ; (ii) cellules avec moins de deux résultats positifs par RT-PCR. Nous avons divisé la zone restante en deux sur la base de critères géographiques, en supposant que la circulation aurait pu différer en fonction de la proximité avec la zone où le BTV-8 avait déjà circulé substantiellement en 2015 (Allier et Puy-de-Dôme). Nous avons vérifié si les conditions pré-identifiées étaient bien remplies dans la zone globale et dans les deux sous-zones.

3.1.5.b. Quantification de la transmission verticale et vectorielle dans la zone sélectionnée

Nous nous sommes servis des résultats des tests de RT-PCR des bovins prélevés dans la zone sélectionnée pour séparer les deux modes de transmission. Nous avons comparé les résultats de l'inférence obtenus avec ou sans prise en compte de l'hétérogénéité spatiale dans l'exposition aux piqûres infectantes, en utilisant respectivement : (i) le modèle *zone-unique*, permettant la reconstruction d'un unique ensemble de probabilités d'infection vectorielle dans la zone globale et d'une unique probabilité de transmission verticale ; et (ii) le modèle *sous-zones* permettant la reconstruction d'ensembles distincts de probabilités d'infection vectorielle dans chaque zone, mais d'une unique probabilité de transmission verticale pour les deux zones. En tant que contrôle, nous avons également analysé les deux sous-zones séparément, estimant zone par zone les probabilités d'infection par voie vectorielle et par voie transplacentaire. Nous avons utilisé ces résultats pour estimer le nombre de veaux du jeu de données susceptibles d'avoir été infectés en cours de gestation.

3.1.5.c. Analyse de sensibilité

Nous avons effectué une analyse de sensibilité, à l'aide du modèle *zone-unique*, afin d'évaluer l'impact sur les résultats de l'inférence, des hypothèses de modélisation concernant la durée de détection de l'ARN du BTV dans le sang et la durée de persistance des anticorps colostraux. Ces durées étaient toutes deux fixées à quatre mois dans le modèle et nous avons testé les valeurs alternatives de deux, trois, cinq et six mois.

3.2. Résultats

3.2.1. Sélection d'une zone d'étude fortement exposée aux piqûres infectantes

Les expériences *in silico* ont souligné l'importance de sélectionner une zone avec un fort niveau de transmission vectorielle du BTV-8, tout en conservant une taille de jeu de données suffisante pour obtenir des estimations précises. Nous avons sélectionné une zone d'étude en appliquant les critères définis ci-dessus (chap.3§3.1.5.a), excluant ainsi les parties du territoire français avec peu ou pas de résultats positifs par RT-PCR. Dans la zone restante, nous avons 5 061 échantillons de bovins (> 2 500), dont 2 216 de bovins uniquement exposés à la transmission vectorielle, chez qui la proportion d'animaux positifs en RT-PCR atteignait 15,6 % (> 10 %) (Figure 15, Tableau 10). Nous avons également subdivisé cette zone en deux sous-zones géographiques distinctes, dénommées zones nord-est (NE) et sud-ouest (SO). Cette dernière était la plus proche de l'Allier et du Puy-de-Dôme (Figure 15). Les deux zones avaient une forte proportion

de positifs en RT-PCR (> 10 %) ; légèrement supérieure dans la zone NE que SO, sans que la différence ne soit significative ($p = 0,31$, χ^2 test) (Tableau 10). Dans chacune de ces zones, le nombre total d'échantillons était comparable à celui du plus petit jeu de données testé dans les expériences *in silico* ($N = 2\,500$) avec $N = 2\,468$ et $N = 2\,593$ dans les zones NE et SO respectivement (Tableau 10).

Figure 15. Zone d'étude avec un fort niveau de circulation virale vectorielle de juin à décembre 2016.

A. Carte des résultats de RT-PCR chez les bovins remplissant les critères d'inclusion ($N = 5\,061$), répartis en deux sous zones (NE et SO) en fonction de leur proximité à l'Allier et au Puy-de-Dôme. B. Histogramme des résultats de RT-PCR réalisés mensuellement dans les zones NE et SO entre juin et décembre 2016. NE, nord-est ; SO, sud-ouest.

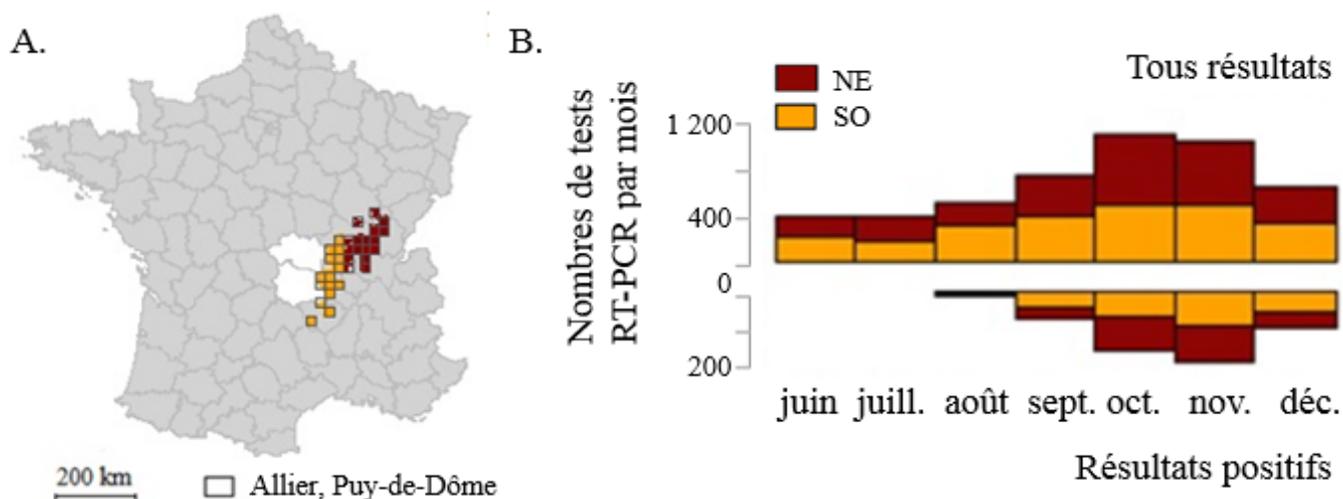


Tableau 10. Proportions de bovins positifs en RT-PCR dans la zone d'étude.

Les proportions d'animaux positifs en RT-PCR ont été calculées entre juin et décembre 2016, chez tous les bovins prélevés et chez ceux uniquement exposés à la transmission vectorielle (popA et popB), dans l'ensemble de la zone d'étude et dans les zones NE et SO séparément. NE, nord-est ; SO, sud-ouest ; %RT-PCR+, proportion de résultats positifs par RT-PCR.

Zone d'étude	Nombre de bovins prélevés		%RT-PCR+ (nombre)	
	Total	Uniquement exposés aux vecteurs	Tous bovins prélevés	Bovins uniquement exposés aux vecteurs
NE	2 468	1 255	12,7 % (314)	16,3 % (205)
SO	2 593	961	11,0 % (285)	14,7 % (141)
Total	5 061	2 216	11,8 % (599)	15,6 % (346)

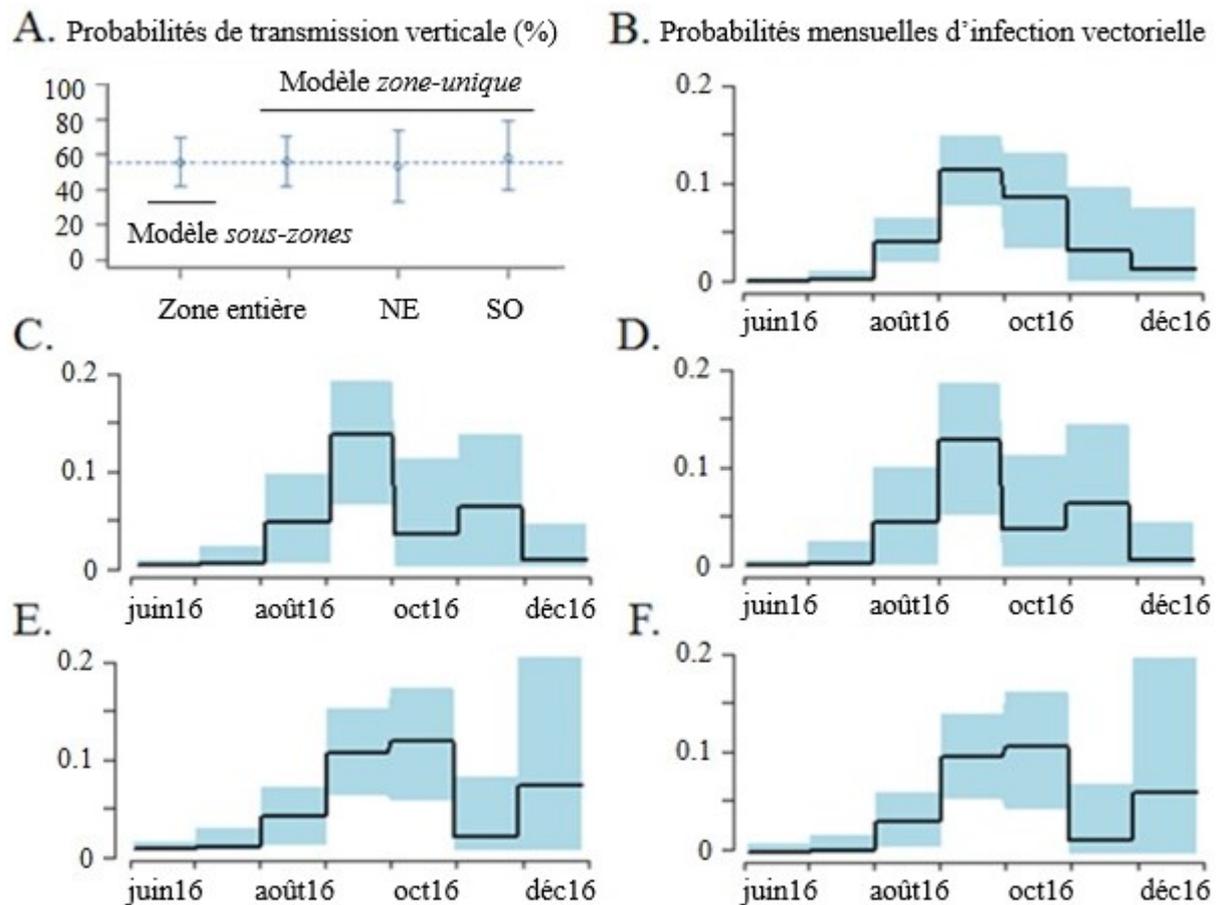
3.2.2. Résultats de l'inférence

Les chaînes convergeaient correctement (Annexe 7). Nous avons estimé une probabilité de transmission verticale de 55,8 % ($IC_{95\%} : 41,7 - 70,6$ %) dans l'ensemble de la zone d'étude avec le modèle *zone-unique*, et de 55,2 % ($IC_{95\%} : 41,7 - 69,6$ %) avec le modèle *sous-zones* (Figure 16.A). Nous avons donc obtenu les mêmes résultats avec les deux modèles. En revanche, le modèle *zone-*

unique ne permettait que de reconstruire les probabilités d'infection vectorielle dans l'ensemble de la zone (Figure 16.B), tandis que le modèle *sous-zones* permettait d'obtenir des patterns spécifiques à chaque zone (Figure 16.C, E).

Figure 16. Résultats de l'inférence : estimation des probabilités de transmission verticale et vectorielle.

A. Estimation de la probabilité de transmission verticale avec les modèles *sous-zones* et *zone-unique*, dans l'ensemble de la zone, ainsi que dans les zones NE et SO séparément. B-F. Reconstruction des probabilités mensuelles d'infection vectorielle ($IC_{r95\%}$) dans l'ensemble de la zone (B), et dans les zones NE (C, D) et SO (E, F) séparément, avec les modèles *sous-zones* (C, E) et *zone-unique* (D, F). NE, nord-est ; SO, sud-ouest. $IC_{r95\%}$, intervalle de crédibilité.



L'estimation de la probabilité de transmission verticale dans la zone d'étude globale a été validée par l'utilisation du modèle *zone-unique* dans les zones NE et SO indépendamment. Nous avons obtenu deux probabilités de transmission verticale, une par zone. Elles étaient toutes deux similaires à celle trouvée dans l'ensemble de la zone d'étude, mais avec une moins bonne précision : 53,3 % ($IC_{r95\%}$: 33,0 - 73,6 %) dans la zone NE, et 57,8 % ($IC_{r95\%}$: 39,5 - 78,8 %) dans la zone SO (Figure 16.A). Il n'y avait par ailleurs que peu de différences entre les probabilités d'infection vectorielle reconstruites dans chaque zone (Figure 16.C, D et Figure 16.E, F pour les zones NE et SO respectivement).

Nous avons appliqué les probabilités d'infection vectorielle ainsi reconstruites aux femelles gestantes de la zone d'étude ayant mis bas après juin 2016 (N = 2 845). Nous avons estimé que 296 (IC_{95%} : 256 - 339) d'entre elles étaient susceptibles d'avoir été infectées par le BTV-8 avant la mise-bas, entraînant ainsi l'infection verticale de 163 veaux (IC_{95%} : 141 - 187), c'est-à-dire de 27,2 % de tous les veaux positifs par RT-PCR et de 64,4 % des veaux positifs par RT-PCR nés pendant la saison de circulation virale de 2016 (Tableau 11). Ces proportions étaient légèrement plus élevées dans la zone SO que dans la zone NE, mais ces différences n'étaient pas significatives ($p = 0,12$, χ^2 test).

Tableau 11. Estimation de la part d'infection par transmission verticale dans la population d'étude.

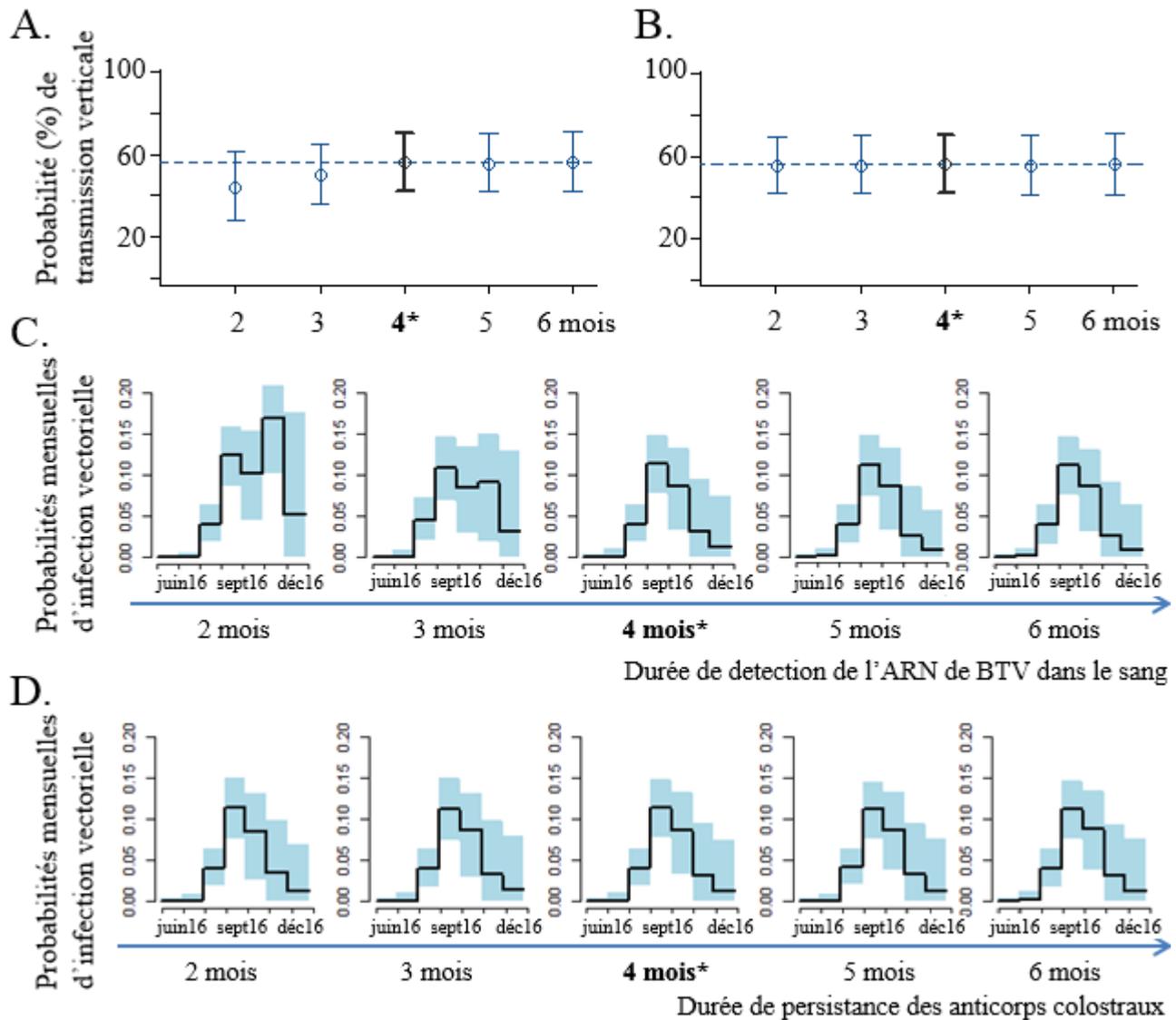
Le nombre et la proportion de veaux infectés par transmission verticale ont été estimés dans l'ensemble de la zone d'étude et dans chacune des sous-zones, parmi tous les bovins testés positifs par RT-PCR et parmi ceux exposés à la transmission verticale (popC). NE, nord-est ; SO, sud-ouest ; Nb, nombre ; RT-PCR+, résultat positif par RT-PCR ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95 %.

Zone d'étude	Nb prédit de mères RT-PCR+ [IC _{95%}]	Nb prédit de veaux infectés verticalement [IC _{95%}]	% de RT-PCR+ attribuable à une infection verticale [IC _{95%}]	
			Tous bovins	Veaux exposés à la transmission verticale
NE	139 [113 - 167]	77 [62 - 92]	24,5 % [19,7 - 29,3]	70,6 % [56,9 - 84,4]
SO	157 [128 - 189]	87 [71 - 104]	30,5 % [24,9 - 36,5]	60,4 % [49,3 - 72,2]
Total	296 [256 - 339]	163 [141 - 187]	27,2 % [23,5 - 31,2]	64,4 % [55,7 - 73,9]

L'analyse de sensibilité réalisée avec le modèle *zone-unique* n'a pas montré d'impact de la durée de persistance des anticorps colostraux sur les résultats de l'inférence (Figure 17.B, D). Par contre, pour des durées de détection de l'ARN viral dans le sang inférieures à quatre mois, nous avons obtenu de plus faibles estimations de la probabilité de transmission verticale (Figure 17.A) : 49,8 % (IC_{95%} : 35,7 - 65,0 %) pour une durée de trois mois, et 43,5 % (IC_{95%} : 27,6 - 61,4 %) pour deux mois. Cette dernière valeur impactait également la reconstruction des probabilités d'infection vectorielle (Figure 17.C).

Figure 17. Analyse de sensibilité vis-à-vis de la durée de détection de l'ARN de BTV dans le sang et de la durée de persistance des anticorps colostraux.

Les analyses de sensibilité ont été réalisées avec le modèle *zone-unique*, en variant chaque durée considérée par rapport à sa valeur de base indiquée en gras (*). A, B. Impact sur l'estimation de la probabilité de transmission verticale (valeur moyenne et IC_{r95%}) de la durée de détection de l'ARN de BTV dans le sang (A), et de la durée de persistance des anticorps colostraux (B). C, D. Impact sur l'estimation des probabilités d'infection vectorielle (valeurs moyennes et IC_{r95%}) de la durée de détection de l'ARN de BTV dans le sang (C), et de la durée de persistance des anticorps colostraux (D). *, valeur de base, utilisée dans le reste de l'étude. IC_{r95%}, intervalle de crédibilité.



3.3. Discussion

Par cette étude, nous avons quantifié la probabilité de transmission verticale du virus de la FCO qui circule actuellement dans le bétail français. Nous avons utilisé les données des tests de RT-PCR réalisés à l'export de juin à décembre 2016 et développé un modèle catalytique pour séparer

la transmission verticale et vectorielle dans l'échantillon de population. La transmission verticale avait déjà été quantifiée à partir d'observations collectées au cours d'infections en laboratoire ou par le prélèvement d'échantillons appariés mère/descendance. Elle n'avait encore jamais été quantifiée à partir de vastes ensembles de données moins spécifiques, issues de la surveillance nationale.

Notre cadre de modélisation a d'abord été testé à partir d'expériences *in silico*, réalisées dans des populations synthétiques aux distributions d'âge et de dates de prélèvements similaires à celles de l'échantillon de population. Nous avons ainsi (i) montré la capacité du modèle à reconstruire la probabilité de transmission verticale et les probabilités mensuelles d'infection vectorielle ; et (ii) identifié un ensemble de conditions permettant d'obtenir des estimations fiables. Le paramètre le plus influent était le niveau d'exposition aux piqûres infectantes : les estimations de la probabilité de transmission verticale étaient moins bonnes pour de faibles niveaux d'exposition. L'indicateur que nous avons utilisé pour approximer ce niveau d'exposition dépendait aussi du timing de l'infection, que nous n'avons pourtant pas fait varier dans les expériences *in silico* car il était similaire dans toutes les zones avec circulation substantielle de BTV-8 en 2016 (Bournez et al., 2017). Pour un niveau d'exposition donné, nous avons également montré une corrélation positive entre la taille du jeu de données et la précision des estimations. Par contre, le modèle était aussi performant avec les trois probabilités de transmission verticale testées. L'inférence ne semblait pas non plus impactée par l'hétérogénéité de la circulation virale vectorielle dans la zone, tant que le niveau global d'exposition restait suffisant. La prise en compte des patterns spécifiques d'exposition vectorielle par zone n'améliorait pas l'estimation de la probabilité de transmission verticale, mais elle apportait de l'information supplémentaire sur les contrastes spatio-temporels de la circulation virale vectorielle.

Conformément à ces études préliminaires, nous avons sélectionné une zone d'étude que nous avons divisée en deux sous-zones géographiques, dans lesquelles nous avons reconstruit des niveaux de circulation virale vectorielle légèrement différents (Figure 15). Dans l'ensemble, nous avons estimé une probabilité de transmission verticale des femelles gestantes à leur descendance de 56 %, si bien que 64 % des veaux positifs en RT-PCR nés après juin 2016 auraient été infectés verticalement. Les résultats de l'inférence ont été confortés par l'obtention d'estimations similaires dans l'ensemble de la zone d'étude, dans les deux sous-zones, et à partir des deux modèles prenant en compte ou non l'hétérogénéité dans l'exposition aux piqûres infectantes.

La capacité de la souche de BTV-8 ayant circulé en Europe de 2006 à 2010 à traverser la barrière placentaire avait déjà été démontrée dans plusieurs études. La transmission du BTV-8 d'une vache infectée en cours de gestation à sa descendance avait été quantifiée entre 16 % et 51 % (Desmecht et al., 2008 ; De Clercq et al., 2008 ; Darpel et al., 2009 ; Galleau et al., 2009 ; Santman-Berends et al., 2010c, 2010b ; van der Sluijs et al., 2012 ; Zanella et al., 2012). Cependant, ces proportions ont été estimées dans des contextes variés : des infections expérimentales (van der Sluijs

et al., 2012) ou des observations de terrain à partir d'échantillons appariés mère/descendance (Desmecht et al., 2008 ; De Clercq et al., 2008 ; Darpel et al., 2009 ; Galleau et al., 2009 ; Santman-Berends et al., 2010c, 2010b ; Zanella et al., 2012) ; sur la base de tests par RT-PCR (De Clercq et al., 2008 ; Darpel et al., 2009 ; Galleau et al., 2009 ; Santman-Berends et al., 2010c, 2010b ; van der Sluijs et al., 2012 ; Zanella et al., 2012), et/ou de tests par ELISA (Desmecht et al., 2008 ; De Clercq et al., 2008 ; Santman-Berends et al., 2010c ; Zanella et al., 2012) ; réalisés sur des fœtus extraits trois semaines après infection expérimentale (van der Sluijs et al., 2012), sur des avortons (Zanella et al., 2012), sur des sérums pré-colostraux prélevés pendant la césarienne (De Clercq et al., 2008 ; Desmecht et al., 2008), ou sur des échantillons prélevés sur les veaux dans leurs premières semaines (Darpel et al., 2009 ; Galleau et al., 2009) ou mois de vie (Santman-Berends et al., 2010b, 2010c). Le timing de l'infection différerait d'une étude à l'autre. Or, une infection tôt dans la gestation pourrait entraîner l'avortement et/ou de graves malformations cérébrales comme les hydroencéphalopathies (Desmecht et al., 2008 ; Wouda et al., 2008) ; tandis qu'une infection fœtale plus tardive serait plus susceptible de permettre la naissance de veaux viables (Santman-Berends et al., 2010c).

Les deux études menées sur des fœtus ou avortons ont mis en évidence : (i) 20 % (IC_{95%} : 3 - 56 %) de fœtus infectés parmi ceux extraits de mères infectées expérimentalement en première moitié de gestation (van der Sluijs et al., 2012) ; (ii) 51 % (IC_{95%} : 40 - 61 %) d'avortons infectés parmi ceux dont les mères étaient virémiques (Zanella et al., 2012). La transmission verticale semblait donc plus importante en cas d'avortement. Toutes les autres études se focalisaient sur la transmission verticale à des veaux viables, dont les mères avaient été infectées à différentes phases de gestation. Les proportions de transmission verticale observées étaient les suivantes : 16 % (IC_{95%} : 11 - 21 %, Santman-Berends et al., 2010b), 21 % (IC_{95%} : 93 - 32 %, Santman-Berends et al., 2010c), 33 % (IC_{95%} : 22 - 47 %, Darpel et al., 2009), et 37 % (IC_{95%} : 28 - 47 %, Desmecht et al., 2008). De plus, une augmentation significative de la probabilité de transmission transplacentaire a été montrée pour des infections dans des stades plus tardifs de gestation (Darpel et al., 2009), et les vaches ayant séroconverti en seconde moitié de gestation avaient 15,5 fois plus de chances de mettre bas un veau positif par RT-PCR que celles ayant séroconverti en première moitié de gestation (Santman-Berends et al., 2010b). Cela pourrait expliquer les proportions de transmission verticale les plus élevées : 42 % (IC_{95%} : 22 - 63 %) chez les vaches infectées aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres (Galleau et al., 2009), et 36 % (IC_{95%} : 18 - 57 %) en ne conservant que les résultats obtenus à partir de vaches infectées en seconde moitié de gestation (Santman-Berends et al., 2010b).

La part de transmission verticale semble donc varier en fonction de la population étudiée et du contexte épidémiologique. Dans notre cas : (i) nous disposons d'informations sur les vaches ayant donné naissance à des veaux viables, mais pas sur les avortements ni les mort-nés ; (ii) toutes les vaches étaient considérées comme séronégatives au début de la période d'étude ; et (iii) toutes les

vaches infectées l'avaient probablement été dans les quatre derniers mois de gestation car nous avons reconstruit des probabilités d'infection vectorielle quasiment nulles de juin à août 2016 dans la zone d'étude (Figure 16). Nos estimations s'appliquent donc à une infection ayant lieu tard dans la gestation, chez des vaches n'ayant pas été précédemment vaccinées ni infectées, et permettant une naissance viable. La probabilité de 56 % de transmission verticale que nous avons estimée est plus élevée que dans la littérature existante, mais cohérente compte tenu du contexte spécifique de notre étude. Nous trouverions une probabilité légèrement plus faible si la durée de détection de l'ARN du BTV-8 dans le sang était en réalité inférieure à quatre mois. Il est aussi possible que cette probabilité soit moins élevée dans l'ensemble de la population de bovins que dans notre échantillon dont nous avons exclu les vaches ayant été vaccinées, car la vaccination réduit le risque de transmission transplacentaire (van der Sluijs et al., 2012).

L'ensemble des études préexistantes ont été conduites à partir de la souche de BTV-8 isolée en 2006/09 en Europe. Or, il a été noté en introduction que la souche de la réémergence de 2015 semble moins pathogène que celle de la première épizootie (intro.§3.2.2.d). La forte probabilité de transmission verticale que nous avons estimée est peut-être spécifique à la souche qui circule actuellement. Une capacité accrue de cette souche à traverser la barrière placentaire pourrait : (i) expliquer le tableau atypique observé en cas d'infection en début de gestation (plus forte proportion d'avortements parmi les signes cliniques, naissance de veaux chétifs positifs avec détection d'ARN de BTV-8, intro.§3.2.2.d), et (ii) se traduire par une plus forte proportion de veaux virémiques parmi les naissances viables, plutôt pour des infections ayant eu lieu en fin de gestation.

Notre modèle catalytique s'est également avéré utile à l'identification des périodes de circulation virale par transmission vectorielle parmi les bovins de la zone d'étude en 2016. Ces périodes n'auraient pas pu être directement déduites des proportions de résultats positifs par RT-PCR étant donné que l'ARN viral peut rester détectable plusieurs mois après infection (Katz et al., 1994). Nous avons ainsi mis en évidence une circulation virale principalement aux mois de septembre et d'octobre, bien que ces patterns soient sensibles à nos hypothèses concernant la durée de détection de l'ARN viral. Les contrastes observés entre les distributions des probabilités mensuelles d'infection vectorielle dans les deux sous zones n'étaient pas significatifs, mais les intervalles de crédibilité étaient larges. Ils auraient peut-être été réduits avec de plus grands jeux de données.

Les modèles catalytiques utilisés ont été développés à l'origine pour analyser des données sérologiques. Ils reposent sur l'hypothèse que les individus qui deviennent séropositifs le restent jusqu'à la fin de la période de suivi ; le temps représente alors l'exposition cumulée aux diverses forces de séroconversion. Alors que les anticorps anti-BTV persistent sur le long terme, comme discuté dans les parties précédentes (chap.2§4.2, chap.3§2.3), l'ARN du BTV ne peut être détecté que sur une fenêtre temporelle restreinte. Dans notre modèle, nous avons ainsi ajouté une période de

quatre mois, calculée entre la date d'infection vectorielle du veau ou de sa mère, à la suite de laquelle nous avons considéré que les tests par RT-PCR seraient négatifs. Nous avons montré dans l'étude de sensibilité que des durées de détection de l'ARN viral de moins de trois mois impacteraient les résultats de l'inférence. Cependant, des études ont montré que l'ARN du BTV pouvait encore être détecté jusqu'à six mois après l'infection chez les bovins (Katz et al., 1994 ; MacLachlan et al., 1994). Cette période pourrait ne pas être identique chez les nouveau-nés, c'est pourquoi des études de suivi ont été réalisées chez des veaux qui étaient positifs par RT-PCR à la naissance (Darpel et al., 2009 ; Santman-Berends et al., 2010c). Les dix veaux suivis par Darpel et al. (2009) sont devenus négatifs en moyenne 3,1 mois après leur naissance ($IC_{95\%}$: 1,7 - 5,2) ; Santman-Berends et al. (2010c) ont montré que des veaux pouvaient rester positifs par RT-PCR jusqu'à cinq mois après leur naissance. Ils ont même suggéré qu'une infection du fœtus dans un stade tardif de gestation pourrait entraîner la naissance de veaux toujours positifs par RT-PCR six mois après l'infection de leur mère, et que le signal RT-PCR pourrait persister plus longtemps chez les nouveau-nés que chez leur mère. Ainsi, la durée de détection de l'ARN du BTV que nous avons fixée à quatre mois est cohérente avec les valeurs médianes trouvées dans la littérature, bien que nous n'ayons pas pris en compte la variabilité interindividuelle.

Nous avons donc estimé la probabilité de transmission verticale du BTV-8 chez les bovins, pour des infections se produisant en seconde moitié de gestation et n'empêchant pas la naissance de veaux viables. La probabilité élevée de 56 % indique que cette voie de transmission pourrait être plus répandue qu'on ne le pensait auparavant. Les implications épidémiologiques restent cependant à clarifier. Aucune étude n'a encore tenté de déterminer si la charge virale chez les veaux infectés verticalement était suffisante pour qu'ils puissent transmettre le BTV-8 aux *Culicoides* vecteurs, ni si ces veaux peuvent conserver des anticorps anti-BTV acquis pendant la gestation sur le long terme. Cette voie de transmission mériterait d'être davantage explorée pour aider à comprendre le contexte épidémiologique actuel en France, la capacité du virus à passer l'hiver, ainsi que la réémergence d'une souche quasiment identique après cinq ans sans détection de foyer.

4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé des modèles catalytiques, utilisé des méthodes d'inférence bayésienne, et analysé des données de natures variées, afin de reconstruire l'évolution temporelle de divers processus (séroconversion, infection) dans le cheptel bovin français, et de séparer la part relative des différents mécanismes sous-jacents.

Dans une première partie, nous avons reconstruit la force de séroconversion globale entre 2007 et 2016, sous l'influence de l'infection ou de la vaccination, ainsi que le niveau de sensibilité

de la population. Dans les départements de la zone d'étude, nous avons estimé que 36 % des bovins étaient infectés avant l'introduction de la vaccination. Lorsque l'épizootie s'est éteinte fin 2009, 83 % des animaux avaient séroconverti sous l'effet cumulé de la vaccination et de l'infection. La probabilité de séroconversion par semestre est descendue en dessous de 10 % après 2010, lorsque la vaccination est devenue facultative. L'observance de la vaccination a été encore plus faible en 2012 qu'en 2011, avec de forts contrastes régionaux. 84 % des bovins étaient sensibles lorsque la FCO est réapparue en 2015. Ainsi, les enquêtes sérologiques peuvent être utilisées pour estimer l'impact de la vaccination et l'amplitude de l'infection, dont l'effet relatif peut être séparé sous réserve de disposer de bonnes connaissances préalables sur l'incidence des foyers et les dates de vaccination.

Dans une seconde partie, nous avons reconstruit les forces d'infection s'étant exercées sur des veaux lors de la saison de circulation virale de 2016, à partir de données de RT-PCR, afin de séparer la part de transmission verticale et vectorielle dans l'infection de ces veaux. Dans la zone la plus impactée par le BTV-8 en 2016, nous avons estimé une forte probabilité de transmission verticale de 56 % (55,8 %, $IC_{95\%}$: 41,7 - 70,6 %) chez les vaches non vaccinées infectées en fin de gestation. Ce résultat pourrait être spécifique à la souche en circulation, et vient s'ajouter aux observations cliniques atypiques en termes d'avortements et de malformations. Des études cliniques plus approfondies sont nécessaires pour comprendre ce que cela implique en termes de propagation et de persistance du BTV-8. Quoiqu'il en soit, la voie de transmission transplacentaire n'est peut-être pas si négligeable et gagnerait à être prise en compte pour apprécier la complexité de l'épidémiologie de la FCO dans le cheptel bovin, ne serait-ce que depuis 2015.

Les trois premières parties nous ont permis d'accroître notre compréhension des mécanismes de transmission de la FCO : par une revue de la littérature existante, et par le développement de méthodes variées de modélisation statistique. Les approches développées jusqu'à présent étaient spécifiques à l'analyse de chaque jeu de données. L'approche mécaniste développée au chapitre suivant est différente car elle consiste à utiliser l'ensemble des connaissances dont on dispose au sujet de la FCO pour concevoir un cadre de modélisation mathématique représentant la transmission du BTV-8 dans le bétail français. Les données n'interviennent que dans un second temps pour informer les processus pris en compte, pour calibrer et paramétrer le modèle, puis pour valider ou non les hypothèses de modélisation.

CHAPITRE 4. RECONSTRUCTION DE LA DYNAMIQUE DE TRANSMISSION DE LA FCO EN FRANCE

1. Introduction

L'objectif de ce chapitre est de développer un cadre complet de modélisation mécaniste, permettant de synthétiser l'ensemble des informations disponibles afin de reproduire la circulation du BTV-8 en France, puis d'exploiter ce cadre pour comprendre la propagation et persistance du virus, évaluer les mesures mises en place, ainsi que simuler des scénarios de contrôle alternatifs. Au premier chapitre, nous avons tiré des enseignements de l'étude bibliographique concernant les modèles mathématiques développés dans la dernière décennie pour représenter les dynamiques de transmission de la FCO en Europe. Nous avons ainsi identifié les principales stratégies de modélisation existantes et leurs limites, souligné les points de vigilance dans la représentation des processus dynamiques, et enfin, identifié les questions auxquelles les modèles développés jusqu'à présent n'ont pas permis de répondre. Plus précisément, peu d'auteurs ont entrepris de séparer la part relative de la transmission de la FCO attribuable aux mouvements d'hôtes et de vecteurs. Beaucoup d'entre eux ont représenté simultanément toutes les voies de transmission par une unique description probabiliste (Szmaragd et al., 2009 ; Gubbins et al., 2010 ; de Koeijer et al., 2011 ; Boender et al., 2014 ; Bessell et al., 2016) ; d'autres ont tenu compte explicitement des mouvements d'hôtes par l'intermédiaire des échanges commerciaux, généralement sur de longues distances (Turner et al., 2012 ; Ensoy et al., 2013 ; Sumner et al., 2017). Les mouvements de ruminants mis au pâturage n'ont que très rarement été pris en compte (Graesbøll et al., 2012 ; 2014).

Il existe des méthodes dérivées de l'analyse des réseaux sociaux qui permettent de représenter différents types de mouvements se produisant par l'intermédiaire de réseaux de contacts. En épidémiologie vétérinaire, de telles méthodes ont d'abord été développées pour faire face à la multiplication croissante d'informations sur les transactions de bétail. Dans ce contexte, l'analyse des réseaux consiste en l'étude *(i)* de relations entre élevages, et *(ii)* de séquences de mouvements générant des chemins susceptibles d'être empruntés par les agents infectieux (Dubé et al., 2009). L'étude des réseaux d'échanges commerciaux s'est avérée utile pour caractériser la vulnérabilité du territoire français à la propagation de maladies infectieuses par ce biais (Rautureau et al., 2012) ; ou encore pour évaluer le risque d'occurrence de larges épizooties de fièvre aphteuse au Royaume-Uni (Kao et al., 2006). Plus récemment, des méthodes d'analyse des réseaux ont été utilisées pour explorer l'impact de mouvements d'hôtes à courte distance sur la propagation de maladies infectieuses dans le bétail français, en fonction de diverses mesures de biosécurité (Palisson et al., 2017). À notre

connaissance, de telles approches n'ont encore jamais été combinées pour étudier simultanément l'impact de différents types de mouvements d'hôtes et de vecteurs sur la propagation de maladies vectorielles.

Dans un premier temps, nous avons construit trois réseaux de contacts dont les nœuds étaient les cantons, et dont les liens représentaient différents types de mouvements d'hôtes et de vecteurs entre cantons : (i) les mouvements de vecteurs entre pâtures situées à proximité immédiate ; (ii) les mouvements de bovins et d'ovins entre pâtures d'une même exploitation ; et (iii) les transactions commerciales de bovins. Nous avons analysé leur topologie respective pour évaluer leur capacité à être le support d'une épizootie de BTV.

Dans un second temps, nous avons intégré ces réseaux à un cadre de modélisation, afin de reproduire la dynamique de transmission du BTV entre cantons. Nous avons développé un modèle stochastique et dynamique pour représenter la propagation de la FCO parmi les ruminants domestiques de France métropolitaine pendant l'épizootie de 2007/09 et jusqu'à fin 2010, quand la vaccination obligatoire a pris fin. Nous avons travaillé à l'échelle du canton, au nombre de 3 708 avant la réorganisation territoriale de 2014 (loi du 17 mai 2013) et regroupant en moyenne 10 communes pour une surface totale de 150 km² ; 3 432 d'entre eux hébergeaient des bovins et/ou des ovins sur la période d'étude. La transmission de la FCO pouvait avoir lieu en intra-canton, ainsi qu'en inter-canton par l'intermédiaire des trois réseaux de contacts analysés en première partie de chapitre. Ce modèle avait pour but de reproduire la transmission du BTV afin de répondre aux questions en suspens concernant l'épidémiologie de la FCO en France, d'évaluer les mesures de surveillance et de contrôle mises en place, et d'évaluer des mesures de contrôle alternatives. Cette étude a fait l'objet d'un article de recherche soumis pour publication à *Preventive Veterinary Medicine*.

2. Analyse des réseaux de contacts

2.1. Matériel et méthodes

2.1.1. Données

Tous les mouvements de bovins entre paires de cantons entre 2007 et 2010 ont été extraits de la BDNI et agrégés par semaine. Nous avons extrait l'emplacement des pâtures, définies comme des prairies temporaires ou permanentes, ainsi que la liste des pâtures d'une même exploitation à partir des données du registre parcellaire graphique obtenues pour l'année 2009 auprès de l'Agence de services et de paiement (Palisson et al., 2017).

2.1.2. Définition des réseaux

Nous avons construit trois réseaux de contacts distincts dont les nœuds étaient des cantons (Figure 18.A-C) : (i) le réseau de pâture, représentant le vol de *Culicoides* entre pâtures localisées dans différents cantons mais situés à moins d'1 km, une distance définie par Palisson et al. (2017) pour identifier les principales routes de transmission vectorielles entre les pâtures françaises densément connectées ; (ii) le réseau d'exploitation, représentant les mouvements de bovins et d'ovins entre pâtures faisant partie de la même exploitation, mais situées dans des cantons différents ; et (iii) le réseau de commerce, représentant les mouvements de bovins échangés entre exploitations situées dans différents cantons. Les liens étaient agrégés à l'échelle du canton, c'est-à-dire qu'un lien existait entre deux cantons : (i) dans le réseau de pâture, si au moins deux pâtures de chaque canton étaient suffisamment proches ($N = 8\ 009$ liens) ; (ii) dans le réseau d'exploitation, si au moins une exploitation avait des pâtures dans ces deux cantons ($N = 22\ 905$ liens) ; et (iii) dans le réseau de commerce, en cas d'échange de bovins entre au moins deux exploitations situées respectivement dans chacun des cantons ($N = 174\ 702$ liens au second semestre de 2007).

Les réseaux de pâture et d'exploitation étaient statiques et non orientés : les liens y étaient les mêmes à chaque pas de temps et les mouvements selon ces liens pouvaient aller dans les deux sens. Le réseau de commerce était temporel et orienté : les mouvements de bovins des vendeurs vers les acheteurs étaient agrégés à l'échelle de la semaine. L'étude topologique de ce réseau a été réalisée sur la période de la première vague épizootique qui s'est propagée au second semestre de 2007. Nous avons agrégé tous les liens de ce semestre d'une part, et tous les liens de chacune des semaines de ce semestre d'autre part.

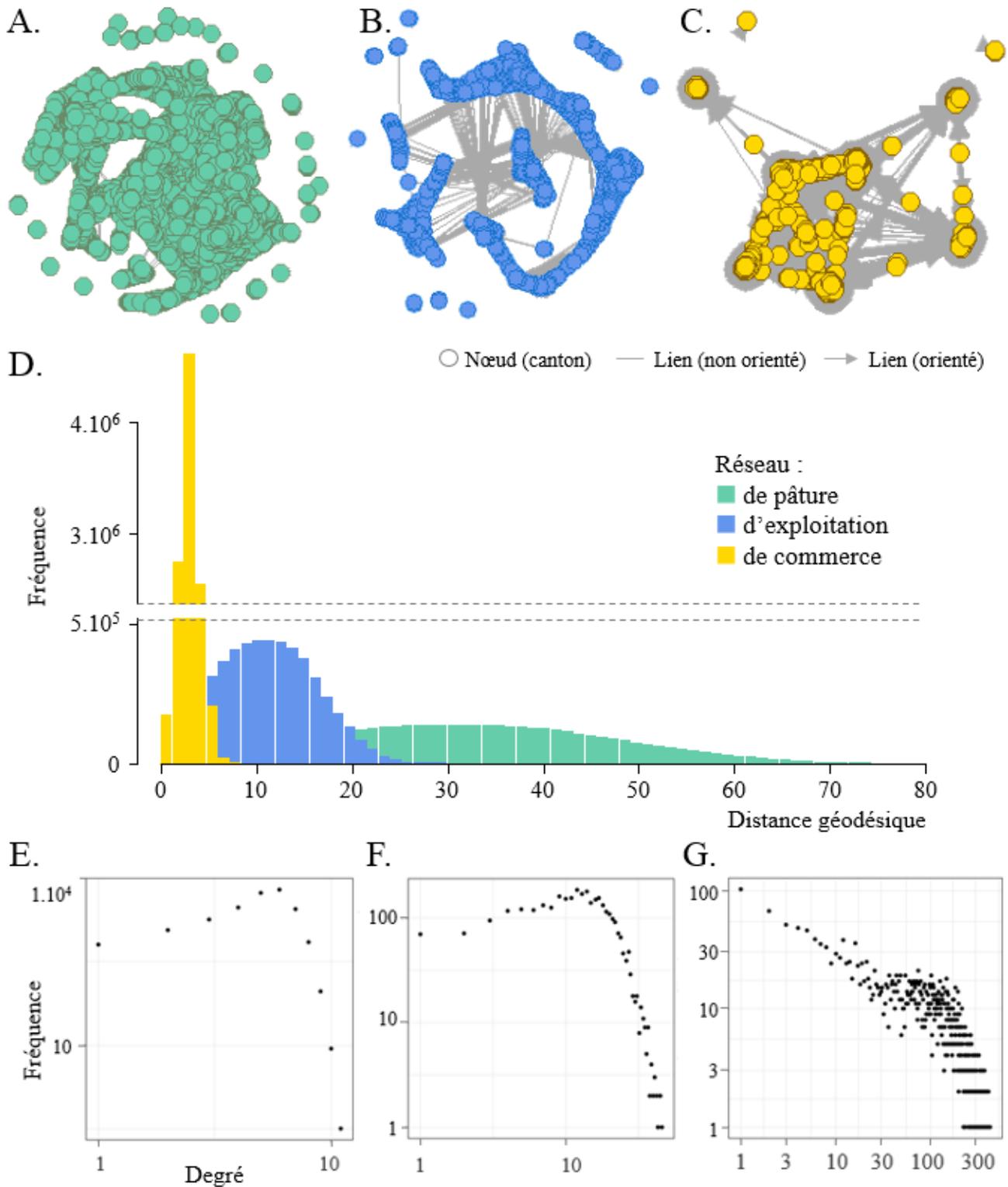
2.1.3. Analyse topologique des réseaux

Nous avons étudié les propriétés topologiques respectives de ces trois réseaux à l'aide de quelques indicateurs classiques : le degré moyen, *i.e.* le nombre moyen de liens entre un nœud et tous les autres ; la distance géodésique moyenne, un indicateur de la taille effective du réseau puisque la géodésique est le plus court chemin reliant chaque paire de nœud ; le coefficient de *clustering*, *i.e.* la proportion moyenne des voisins d'un nœud qui sont également voisins les uns des autres. Nous avons également analysé le niveau de fragmentation des réseaux, un indicateur de la vulnérabilité du réseau à l'invasion par un agent infectieux. Pour cela, nous avons recherché la présence de composants géants ; un composant étant un sous-réseau dans lesquels tous les nœuds sont connectés, de telle sorte que tous les nœuds peuvent être atteints dès lors que l'un d'eux est infecté (Kao et al., 2006).

2.2. Résultats

Figure 18. Représentation et analyse des réseaux dont les nœuds sont des cantons.

A-C. Représentation visuelle du réseau de pâture (A), d'exploitation (B) et de commerce (C). D. Distribution des distances géodésiques. E-G. Distribution (log-log) des degrés pour le réseau de pâture (E), d'exploitation (F) et de commerce (G).



Aucun de ces réseaux n'était fragmenté : ils comportaient tous des composants géants incluant l'essentiel des nœuds : 96,3 % et 98,3 % des nœuds dans les réseaux de pâture et d'exploitation respectivement. Tous les nœuds du réseau de commerce (99,9 %) étaient inclus dans son plus grand composant faible (non orienté), et 91,2 % dans son plus grand composant fort (orienté).

Le réseau de pâture avait un degré moyen de 4,9 (Figure 18.E), une distance géodésique moyenne de 26,7 (Figure 18.D) et un coefficient de *clustering* de 37,1 %. Le réseau d'exploitation avait un degré moyen de 13,9 (Figure 18.F), une distance géodésique moyenne de 9,9 (Figure 18.D) et un coefficient de *clustering* de 43,2 %. Sa distance géodésique moyenne était du même ordre de grandeur que celle d'un réseau aléatoire de même taille (3,4), mais son coefficient de *clustering* était plus de 100 fois supérieur : le réseau d'exploitation présentait donc des propriétés petit monde. Le réseau de commerce était celui avec la plus petite distance géodésique moyenne : 2,9 (Figure 18.D) en agrégeant tous les liens du second semestre de 2007 (et 6,1 en agrégeant à la semaine). Il avait un degré moyen de 54,8 (Figure 18.G) (8,6 à la semaine) et un coefficient de *clustering* de 23,5 %. De plus, le nombre de connexions par nœud était très variable et distribué selon une loi de puissance (Figure 18.G) : le réseau de commerce avait donc des propriétés sans échelle.

2.3. Discussion

La FCO pourrait se propager à l'ensemble du territoire français par l'un ou l'autre de ces trois réseaux de contacts non fragmentés, mais l'impact sanitaire ne serait pas le même, compte tenu de leurs propriétés topologiques respectives (Dubé et al., 2009 ; Rautureau et al., 2012 ; Palisson et al., 2017). Le réseau de pâture était essentiellement une grille dont tous les nœuds étaient situés à courte distance et avaient peu de voisins : une infection *via* ce réseau resterait limitée à proximité du lieu d'introduction de l'agent pathogène. Le réseau d'exploitation était une grille avec des propriétés petit-monde : la plupart des pâtures d'une même exploitation étaient situées à courte distance, mais certaines étaient plus éloignées, ce qui introduit des raccourcis dans la transmission d'un éventuel agent pathogène. Le réseau de commerce avait des propriétés sans échelle et certains nœuds étaient des hubs : s'ils étaient atteints, l'infection se propagerait vite et loin.

Compte tenu des spécificités de ces réseaux et de leur capacité respective à être le support d'une épizootie, il nous a semblé intéressant d'estimer leur contribution à la propagation de la FCO entre les ruminants situés dans différents cantons. Pour cela, nous avons intégré ces trois réseaux au cadre de modélisation de la FCO en France présenté dans la partie suivante.

3. Transmission de la FCO en France

3.1. Matériel et méthodes

Nous avons étudié la propagation du BTV-8 en France métropolitaine à partir de l'émergence à l'été 2007, pendant toute l'épizootie de 2007/09, et jusqu'à l'arrêt de la vaccination obligatoire fin 2010. Nous ne nous sommes focalisés que sur le BTV-8 et non pas sur le BTV-1 qui circulait dans le sud de la France en 2008 et 2009. Dans ce qui suit, « BTV » désigne donc le sérotype 8.

3.1.1. Données

Les ruminants domestiques sensibles au BTV sont les bovins et les petits ruminants (ovins, caprins). Nous n'avons considéré que les bovins et les ovins (> 85% des petits ruminants en France). Nous avons extrait de la BDNI (chap.2§2.2.1) le nombre de bovins et le nombre de naissances dans chaque canton entre 2007 et 2010. La localisation et le nombre d'ovins dans chaque canton ont été obtenus à partir du recensement général agricole réalisé en 2010 par le Ministère de l'agriculture. Nous avons extrait toutes les températures quotidiennes de 2007 à 2010 à partir des données météorologiques d'une résolution spatiale de 8 km, générées par le système d'analyse atmosphérique SAFRAN, maintenu par Météo France. Les données d'occupation biophysique des sols ont été extraites de la version 2012 de la base de données CORINE Land Cover (Coordination de l'information sur l'environnement) (CLC), fournie par l'Agence européenne pour l'environnement avec une résolution spatiale de 100 m. Nous avons agrégé les données temporelles par semaine et les données spatiales par canton.

Les données de la surveillance mise en place lors de l'épizootie de 2007/09 sont celles qui ont déjà été utilisées aux chapitres 2 et 3 (chap.2§2.2.3.a). Pour rappel, un foyer était défini comme un élevage avec détection d'au moins un animal infecté sur la base d'une suspicion clinique, l'infection étant confirmée par détection du génome viral (ou d'anticorps anti-BTV au début de la circulation en 2007, quand l'essentiel de la population était encore naïf). Les données sérologiques étaient celles de l'enquête rétrospective de Durand et al. (2010) conduite sur des sérums collectés à l'hiver 2007/08 parmi les bovins de sept départements (chap.3§2.1.1) et les ovins de quatre départements. Les données de vaccination ont déjà été décrites (chap.2§2.2.3.b). La granularité temporelle du présent modèle est plus fine (hebdomadaire vs semestrielle en chap.3§2), ce qui nous a permis de ne pas pooler les données de la vaccination en urgence de 2008 avec celles de la campagne obligatoire menée à l'hiver 2008/09.

3.1.2. Conceptualisation du modèle et paramétrisation

3.1.2.a. Modèle à compartiments

Dans chaque canton, nous avons représenté la transmission du BTV au sein des populations d'hôtes à l'aide de modèles stochastiques à compartiments, opérant en temps discret avec un pas de temps hebdomadaire. Des modèles séparés ont été construits pour les bovins et les ovins. Les animaux de chaque espèce étaient répartis dans des compartiments en fonction de leur état de santé (Figure 19). Nous n'avons pas représenté les populations de vecteurs à l'aide de modèles à compartiments car nous ne disposons pas de données sur leur abondance, nécessaires à la paramétrisation de tels modèles. Il n'y a en effet pas eu de piégeage systématique de *Culicoides* sur le territoire français avant 2009, mis à part en Corse et le long de la côte méditerranéenne (Baldet et al., 2004). Nous avons tenu compte de la transmission vectorielle par une représentation non-Markovienne de la transmission du BTV entre hôtes et nous avons intégré des indicateurs environnementaux d'abondance, survie et activité des vecteurs pour tenir compte des dynamiques spatio-temporelles de population. Les processus démographiques des hôtes ont été fixés grâce aux données réelles à disposition. Pour les bovins, nous avons utilisé le nombre d'animaux ainsi que le nombre de naissances chaque semaine et dans chaque canton. Pour les ovins, nous avons considéré une taille constante de population par canton et appliqué un taux de renouvellement hebdomadaire (Annexe 9.A). Chaque semaine, les transitions entre états de santé étaient tirées au sort par tirages binomiaux en fonction des effectifs par compartiments et des probabilités de transition entre états de santé.

Au départ, tous les animaux du canton étaient dans l'état sensible. N_{inf} bovins infectés ont été introduits dans certains cantons : (i) aux dates où les 1^{ères} détections ont été observées l'année de la réémergence (mi-juillet 2007) ; puis (ii) au début de la saison de circulation virale (début juin) pour les années suivantes. En 2007, nous avons initialisé l'infection dans les six premiers cantons du nord-est de la France ayant eu des cas confirmés de BTV-8. Après 2007, les cantons choisis pour réintroduire le BTV à l'année $n+1$ étaient spécifiques à chaque simulation : il s'agissait des cantons où le BTV circulait encore avant la pause hivernale à l'année n , *i.e.* au moment où les températures sont passées sous la température seuil T_{min} dans une proportion p_{ow} de cantons.

Chaque semaine, le nombre d'animaux s'infectant ($n_{inf}^{esp}(k, t)$) était le suivant :

$$n_{inf}^{esp}(k, t) = n_{vect}^{esp}(k, t) + n_{intro}^{esp}(k, t)$$

avec $n_{intro}^{esp}(k, t)$, le nombre d'animaux infectieux introduits dans le canton k au temps t , résultant des mouvements d'animaux entre partenaires commerciaux ou entre pâtures distantes d'un même élevage ; $n_{vect}^{esp}(k, t)$, le nombre d'animaux infectés par piqûres de *Culicoides*.

Ce dernier dépendait de la force d'infection vectorielle exercée par les *Culicoides* femelles du canton et des cantons voisins situés à distance de vol :

$$n_{vect}^{esp}(k, t) \sim \text{Binom}(S^{esp}(k, t) + L^{esp}(k, t), P_{inf}^{esp}(k, t))$$

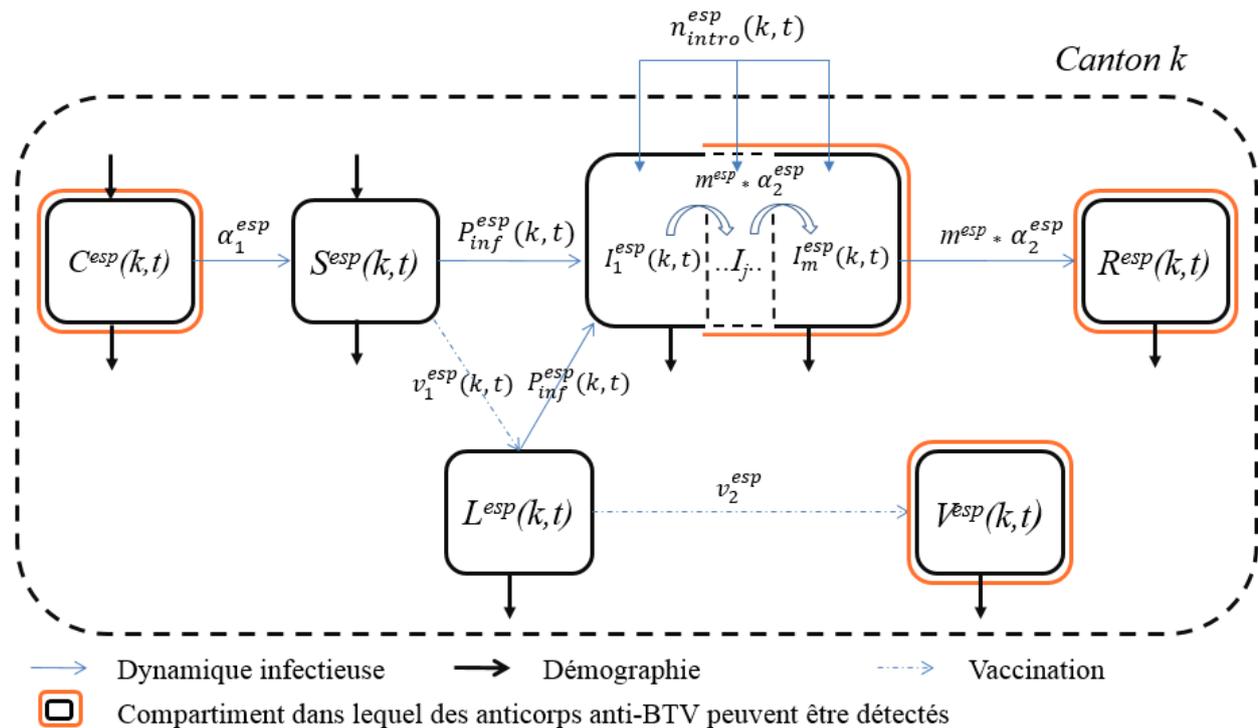
où la probabilité d'infection des animaux sensibles du canton k au temps t était donnée par :

$$P_{inf}^{esp}(k, t) = 1 - \exp(-\pi^{esp} * [\lambda_{int}(k, t) + \lambda_{vect}(k, t)])$$

avec π^{esp} , la préférence des vecteurs pour un repas sanguin sur chacune des espèces ; $\lambda_{int}(k, t)$ et $\lambda_{vect}(k, t)$, les forces d'infection vectorielle exercées dans le canton k au temps t par les *Culicoides* femelles du canton et des cantons voisins situés à distance de vol, respectivement.

Figure 19. Représentation schématique des modèles à compartiments développés pour représenter la dynamique de transmission intra-canton du BTV dans deux espèces d'hôtes (bovins, ovins).

Les exposants b et o indiquent des valeurs de paramètres spécifiques aux bovins et aux ovins respectivement ; esp indique qu'une valeur se décline par espèce. Les bovins et les ovins pouvaient être dans l'un des états de santé suivants : C , protégés par des anticorps colostraux pendant leurs premiers mois de vie si nés de mères séropositives ; S , sensibles ; I , infectieux, avec une charge virale suffisante pour infecter des *Culicoides* au cours d'un repas sanguin ; R , rétablis et protégés contre de futures infections par la persistance d'anticorps anti-BTV ; L , latents-vaccinés, entre la vaccination anti-BTV et l'acquisition d'une immunité protectrice ; V , vaccinés et protégés par anticorps vaccinaux. L'état infectieux était divisé en m^{esp} stades, pour donner à la durée de virémie infectieuse une distribution gamma plus flexible qu'une distribution exponentielle. Pour l'espèce esp , le nombre d'animaux dans chaque état de santé dans le canton k et au temps t est noté : $C^{esp}(k, t), S^{esp}(k, t), I^{esp}(k, t), R^{esp}(k, t), L^{esp}(k, t), V^{esp}(k, t)$; $n_{intro}^{esp}(k, t)$, le nombre d'animaux infectieux de l'espèce esp introduits dans le canton k au temps t ; $\alpha_1^{esp}, \alpha_2^{esp}, P_{inf}^{esp}(k, t), v_1^{esp}(k, t), v_2^{esp}$, les probabilités de transition par espèce, avec : α_1^{esp} , $1/\text{durée de persistance des anticorps colostraux}$; α_2^{esp} , $1/\text{virémie}$; $P_{inf}^{esp}(k, t)$, probabilité d'infection dans le canton k au temps t ; $v_1^{esp}(k, t)$, taux de vaccination dans le canton k au temps t ; v_2^{esp} , taux d'acquisition de l'immunité protectrice.



3.1.2.b. Transmission intra-canton du BTV

$\lambda_{int}(k, t)$ dépend des *Culicoïdes* s'étant infectés localement, dans le canton k , au cours de repas sanguins pris aux pas de temps précédents, puis ayant achevé leur période d'incubation extrinsèque (EIP) et survécu jusqu'au temps t . Nous avons fait l'hypothèse simplificatrice que le ratio vecteur/hôte restait constant pendant la période de circulation du virus dans un canton donné, et nous avons représenté la transmission vectorielle par une force d'infection non-Markovienne, tenant compte de la cohorte de *Culicoïdes* ayant émergé au cours des semaines précédentes.

$$\lambda_{int}(k, t) = \tau(k, t) * \sum_i (w_i * Prev(k, t - i))$$

avec $Prev(k, t - i)$, la proportion de repas sanguins pris par les vecteurs du canton k sur des animaux infectieux, i semaines avant le pas de temps courant ; w_i , la fraction de *Culicoïdes* ayant achevé leur EIP et survécu, en i semaines (Annexe 8) ; $\tau(k, t)$, le taux hebdomadaire de contact effectif entre les hôtes et vecteurs du canton k , donné par :

$$\tau(k, t) = \beta_0 * Env(k) * b(k, t)$$

avec β_0 , un coefficient qui représente l'exposition de base des hôtes aux vecteurs, défini comme le produit du ratio vecteur/hôte de base, des probabilités de transmission du BTV à l'occasion de piqûres dans les sens hôte-vecteur et vecteur-hôte, ainsi que de la préférence trophique des *Culicoïdes* pour les ovins et les bovins plutôt que pour d'autres espèces d'hôtes à sang chaud ; $Env(k)$, un ensemble de variables environnementales indicatrices de présence et d'abondance locale de *Culicoïdes* ; $b(k, t)$, le taux de piqûre des *Culicoïdes* du canton k au temps t , défini comme une fonction de la température moyenne du canton k au cours de la semaine t (Tableau 12), et représentant la saisonnalité de l'activité des *Culicoïdes*.

$Env(k)$ a été défini sous l'hypothèse que la proportion de la surface du canton couverte de pâtures est le principal facteur environnemental permettant la transmission du BTV dans une zone donnée. En effet, les hôtes et vecteurs entrent en contact sur les pâtures où le fumier procure des gîtes larvaires favorables pour les espèces vectrices de la FCO (Ninio, 2011). Nous avons également inclus deux autres variables d'occupation des sols (Annexe 8.A) : (i) la densité de frontières (100 m/ha) entre pâtures (CLC code: 231) et zones arables (CLC code: 211 - 213) où le fumier est épandu ; et (ii) la densité de frontières entre pâtures et forêts/aires semi-naturelles (CLC code: 331 - 335). Ces dernières constituent des abris pour des animaux sauvages pouvant contribuer au cycle sylvatique du BTV (Rossi et al., 2014).

3.1.2.c. Transmission inter-canton du BTV

Les différents types de mouvements inter-canton de *Culicoides* et de ruminants ont été représentés par l'intermédiaire des trois réseaux de contacts décrits ci-dessus (chap.4§2). Les niveaux d'infection intra-canton nous ont permis d'évaluer si ces mouvements étaient infectants.

La transmission par dispersion des vecteurs était représentée par l'application, dans le canton k , d'une fraction Ψ_P de la force d'infection vectorielle de ses voisins sur le réseau de pâture, où Ψ_P est la proportion de la surface du canton atteignable par les vecteurs provenant de chaque voisin.

La force d'infection exercée dans le canton k par ses voisins était la suivante :

$$\lambda_{vect}(k, t) = \sum_{j \in \theta_{pat}(k)} \Psi_P * \lambda_{int}(j, t)$$

avec $\theta_{pat}(k)$, le voisinage du canton k sur le réseau de pâture, et $\lambda_{int}(j, t)$, la force d'infection dans le canton voisin j au temps t .

Le nombre de bovins et d'ovins infectieux introduits *via* le réseau d'exploitations ($n_{expl}^{esp}(k, t)$), et le nombre de bovins infectieux introduits *via* le réseau de commerce ($n_{com}^{esp}(k, t)$) dépendaient du nombre d'animaux déplacés vers le canton k sur chacun de ces réseaux, et de la prévalence d'infection dans chaque canton source. Le nombre exact de bovins échangés par le commerce était connu, tandis que le nombre de mouvements de bovins et ovins déplacés sur le réseau d'exploitation dépendait de Ψ_F , la proportion hebdomadaire d'animaux déplacés entre pâtures de la même exploitation. Les mouvements commerciaux étaient sujets à des restrictions mises en places et respectées avec une probabilité θ .

En pratique, $n_{intro}^{esp}(k, t)$, le nombre d'animaux infectés introduits était donné par :

$$n_{intro}^{esp}(k, t) = n_{expl}^{esp}(k, t) + n_{com}^{esp}(k, t)$$

$$n_{intro}^{esp}(k, t) = \sum_{j \in \theta_{expl}(k)} n_{expl}^{esp}(k, j, t) + \sum_{j \in \theta_{com}(k, t)} n_{com}^{esp}(k, j, t)$$

avec $\theta_{expl}(k)$ et $\theta_{com}(k, t)$, les voisinages du canton k sur le réseau d'exploitation et de commerce respectivement ; $n_{expl}^{esp}(k, j, t)$ et $n_{com}^{esp}(k, j, t)$, les nombres d'animaux infectés introduits en semaine t dans le canton k depuis le canton j *via* chacun de ces réseaux.

Pour le réseau d'exploitation :

$$n_{expl}^{esp}(k, j, t) \sim Binom(N_{expl}^{esp}(k, j, t), Prev^{esp}(j, t))$$

avec $Prev^{esp}(j, t)$, la proportion d'animaux infectieux (par espèce) dans le canton j au temps t ; $N_{expl}^{esp}(k, j, t)$, le nombre d'animaux déplacés depuis le canton j vers le canton k en semaine t *via* le réseau d'exploitation :

$$N_{expl}^{esp}(k, j, t) = \Psi_F * Q_{expl}^{esp}(k, j) * N^{esp}(j, t)$$

avec Ψ_F , la proportion hebdomadaire d'animaux déplacés entre pâtures de la même exploitation ; $Q_{expl}^{esp}(k, j)$, la proportion d'exploitations (bovines ou ovines) du canton j ayant des pâtures dans le canton k ; $N^{esp}(j, t)$ le nombre d'animaux de chaque espèce présents dans le canton j au temps t .

Pour le réseau de commerce :

$$\left\{ \begin{array}{ll} n_{com}^o(k, j, t) = 0 & \\ n_{com}^b(k, j, t) \sim \text{Binom}(N_{com}^b(k, j, t), Prev^b(j, t)) & \text{sans restriction de mouvements} \\ n_{com}^b(k, j, t) \sim \text{Binom}(N_{com}^b(k, j, t), Prev^b(j, t)) & \text{avec restriction de mouvements et } R = 0 \\ n_{com}^b(k, j, t) = 0 & \text{avec restriction de mouvements et } R = 1 \end{array} \right.$$

avec $N_{com}^b(k, j, t)$, le nombre total de bovins échangés par le commerce du canton j au canton k en semaine t .

R était tiré au sort avant chaque mouvement : $R \sim \text{Bern}(\theta)$ avec θ , la probabilité que les mesures de contrôle soient correctement mises en place et respectées. Les restrictions de mouvements étaient appliquées pour $R = 1$.

3.1.2.d. Mesures de détection et de contrôle

Les cantons où il y avait des animaux dans les stades infectieux pouvaient être signalés si au moins l'un de ces animaux était détecté par surveillance clinique passive, compte tenu d'une probabilité Δ de présenter des signes cliniques et d'être détecté (Annexe 9.B). Dès la détection d'au moins un animal, le canton devenait « primo-déclarant ». Nous avons enregistré la date de la première détection par canton primo-déclarant et modélisé l'application de mesures de lutte similaires à celles effectivement mises en œuvre lors de l'épizootie. Les mouvements de ruminants domestiques étaient interdits dans les cantons situés dans un rayon de 20 km autour des cantons primo-déclarants ; ceux situés dans un rayon de 90 km étaient placés dans une zone réglementée : les mouvements étaient autorisés dans cette zone, mais interdits depuis l'intérieur vers l'extérieur de la zone.

Nous avons représenté trois campagnes de vaccination : la campagne de vaccination en urgence de 2008, menée en période d'épizootie, et les campagnes obligatoires de 2009 et 2010, menées en période d'inactivité vectorielle (hiver). En 2008, nous avons attribué le nombre limité de doses de vaccin disponibles selon le calendrier de vaccination du Ministère de l'agriculture (Figure 25.A, D).

La plupart des valeurs des paramètres du modèle sont issues de la littérature : soit directement, soit par déduction à partir d'hypothèses plausibles assorties d'analyses de sensibilité (Tableau 12). Les valeurs de trois paramètres ont été estimées parce qu'elles étaient spécifiques au contexte de notre étude et ne pouvaient être déduites d'études antérieures.

Tableau 12. Valeurs des paramètres fixés.

b , bovin ; o , ovin ; v , vecteur ; sem., semaine ; $Tp(k,t)$, température dans le canton k au temps t .

Symbole	Description	Valeur	Référence
α_1^b	1/ durée de persistance des anticorps colostraux (bovins)	0,0625 (1/16 sem.)	Vitour et al., 2011
α_2^b	1/ durée de virémie (bovins)	0,25 (1/4 sem.)	Singer et al., 2001 ; Martinelle et al., 2011 ; Di Gialleonardo et al., 2011
m^b	Nombre de stades infectieux (bovins)	3	
α_1^o	1/ durée de persistance des anticorps colostraux (ovins)	0,07 (1/14 sem.)	Oura et al., 2010
α_2^o	1/ durée de virémie (ovins)	0,33 (1/3 sem.)	Eschbaumer et al., 2010 ; Worwa et al., 2010
m^o	Nombre de stades infectieux (ovins)	2	
π^b	Préférence trophique des vecteurs pour un repas sanguin sur les bovins vs ovins	0,87	Ayllón et al., 2014 ; Elbers et Meiswinkel, 2014
$b(k,t)$	Taux de piqûres (par semaine)	$(2 \cdot 10^{-5} * Tp(k,t) * (Tp(k,t) - 3,7) * (41,9 - Tp(k,t))^{0,37}) * 7$	Mullens et al., 2004
μ^v	Taux de mortalité des <i>Culicoïdes</i> (par jour)	6 % (17 - 25°C)	Goffredo et al., 2004
EIP	Période d'incubation extrinsèque	11 jours (17°C)	Carpenter et al., 2011
T_{min}	Température seuil pour la réplication du BTV dans l'organisme des vecteurs	12°C	Carpenter et al., 2011
v_2^b	Taux hebdomadaire d'acquisition de l'immunité protectrice (par semaine, bovin)	0,35 ($t_v^b = 7$ sem.)*	Merial, BTVPUR®, AlSap8
v_2^o	Taux hebdomadaire d'acquisition de l'immunité protectrice (par semaine, ovin)	0,52 ($t_v^o = 4$ sem.)*	Intervet, BOVILIS BTV8 ®
Ψ_P^{**}	Proportion de la surface du canton atteignable par les vecteurs provenant de chaque canton voisin	0,4	Annexe 9.C
Δ^{**}	Probabilité que les animaux infectés présentent des signes cliniques et soient détectés (dans les zones récemment infectées)	0,02	Annexe 9.B
N_{inf}^{***}	Nombre de bovins infectés introduits pour initialiser l'infection	5	
p_{ow}^{***}	Proportion de cantons avec $Tp(k,t) < T_{min}$ en fin de saison de circulation du BTV	90 %	

* tel que $\left(1 - (1 - v_2^{esp})^{t_v^{esp}}\right) = 95 \%$, avec t_v^{esp} le délai avant la mise en place de l'immunité chez 95% des vaccinés

** varié dans une analyse de la sensibilité de l'estimation des paramètres

*** varié dans une analyse de la sensibilité des prédictions du modèle

3.1.3. Estimation des paramètres

Nous avons estimé trois paramètres : β_0 , le taux de base d'exposition des hôtes aux vecteurs par semaine et par canton ; Ψ_F , la proportion d'animaux déplacés chaque semaine entre pâtures d'une même exploitation ; et θ , la probabilité que les mesures de contrôle du commerce de bovins soient respectées. Nous avons utilisé la méthode ABC-APMC : *Adaptive population Monte-Carlo*

approximate Bayesian computation method (Lenormand et al., 2013) (Annexe 10.A), avec les paramètres suivants : 0,5 pour la proportion de particules conservées à chaque cycle ; 0,03 pour le taux de renouvellement des particules en deçà duquel l'algorithme est arrêté ; et une taille finale de 5 000 particules pour construire les distributions *a posteriori*. Dans ce type d'échantillonnage, une particule est un ensemble de valeurs conjointes des paramètres, initialement tirées au sort dans les distributions *a priori* de chacun de ces paramètres.

Seules les données de la vague épizootique de 2007 ont été utilisées pour l'estimation des paramètres. Nous avons construit trois statistiques résumées : à partir des données de surveillance (nombre de départements avec et sans cantons primo-déclarants à l'hiver 2007/08), et des données de séroprévalence (nombre d'animaux séropositifs, par espèce, détectés dans chaque département échantillonné lors de l'enquête sérologique réalisée à l'hiver 2007/08) (Annexe 10.B). Nous avons utilisé des distributions *a priori* uniformes pour tous les paramètres (Annexe 10.C).

3.1.4. Sélection de modèle

Nous avons évalué s'il était nécessaire (i) d'incorporer des variables d'occupation des sols ($Env(k)$) dans la formulation du taux de transmission intra-canton, et (ii) de prendre en compte trois réseaux de contacts distincts dans la transmission inter-canton. Pour cela, nous avons construit des modèles distincts (incorporant diverses combinaisons de variables d'occupation des sols dans le cas (i), et différentes combinaisons des trois de réseaux de contacts dans le cas (ii)), et nous les avons comparés par une procédure de sélection de modèles reposant sur des méthodes de classification par forêts aléatoires (Pudlo et al., 2016). Nous avons sélectionné le modèle correspondant à la meilleure adéquation aux données observées (meilleur *model fit*), puis nous l'avons utilisé pour toutes les analyses ultérieures (Annexe 11).

3.1.5. Validation et exploitation du modèle

Le modèle a été codé en C++ et les fichiers sources ont été compilés dans un package R (version 3.3.2). L'estimation de paramètres par ABC-APMC ainsi que la comparaison de modèles par forêts aléatoires ont été effectuées à l'aide des packages R EasyABC et ABC-RF, respectivement.

Nous avons évalué *in silico* la capacité du cadre de modélisation à estimer les valeurs de paramètres utilisées pour générer les statistiques résumées. Pour cela, nous avons simulé cent épizooties à partir de paramètres tirés aléatoirement dans les distributions *a priori* et calculé les pseudo-observations correspondantes des statistiques résumées. Nous avons ensuite ré-estimé ces paramètres par la procédure ABC-APMC, puis comparé les valeurs estimées à celles utilisées en entrée.

Nous avons évalué l'adéquation du modèle aux données (*model fit*) en échantillonnant mille particules à partir de la distribution conjointe *a posteriori* des paramètres, tout en tenant compte de l'importance (poids) de chaque particule dans cette distribution conjointe (Annexe 10.A). Puis, nous avons généré des statistiques résumées simulées que nous avons comparées à celles observées (données utilisées pour l'estimation des paramètres). Nous avons par ailleurs effectué une validation externe du modèle en comparant la distribution spatio-temporelle simulée des dates de détection des cantons primo-déclarants entre 2007 et 2010, à celle observée (données non utilisées pour l'estimation des paramètres). À partir de 2008, nous avons exclu les zones méridionales où le BTV-1 circulait car il pouvait y avoir une certaine immunité croisée.

Une analyse de sensibilité a été effectuée pour évaluer l'effet de deux paramètres clés (Ψ_P , Δ , Tableau 12) sur les valeurs estimées des paramètres (Annexe 14.A). Nous avons analysé les effets de premier ordre en utilisant cinq valeurs différentes (écart fixe de 25 %) pour chaque paramètre fixe, soit 25 combinaisons de valeurs des paramètres fixes, que nous avons utilisées pour estimer les paramètres du modèle et produire ainsi 25 distributions *a posteriori*. Nous avons ensuite utilisé ces distributions *a posteriori* pour construire un modèle linéaire généralisé de la valeur de chaque paramètre estimé, les variables dépendantes étant les valeurs des paramètres fixes. Nous avons ainsi comparé (i) l'erreur relative induite par un changement de 25 % des paramètres fixes sur les valeurs moyennes de chaque paramètre estimé, avec (ii) le coefficient de variation des distributions *a posteriori* obtenues avec les valeurs par défaut. De plus, nous avons étudié l'effet des conditions initiales (N_{inf} , p_{ow} , Tableau 12) sur 11 variables prédites par le modèle (Annexe 14.B).

Nous avons fait tourner le modèle paramétré jusqu'à fin 2010, à partir d'un millier de particules échantillonnées comme décrit ci-dessus, et calculé différents indicateurs. Pour quantifier les contributions respectives des réseaux de contacts aux vagues épizootiques de 2007 et 2008, nous avons calculé la proportion de transmission survenue *via* chacun d'entre eux. Pour cela, nous avons enregistré dans chaque simulation la source d'infection de chaque canton nouvellement infecté, c'est-à-dire si ce canton auparavant indemne avait été contaminé par le réseau de pâture, d'exploitation ou de commerce. Les infections survenues *via* plusieurs réseaux au cours d'une même semaine ont été attribuées au hasard à l'un ou l'autre d'entre eux. Pour quantifier l'ampleur de l'infection, détectée ou non, et pour mettre en évidence d'éventuels contrastes géographiques, nous avons reconstitué : (i) les niveaux de séroprévalence par département, à l'hiver suivant chaque saison de circulation virale (2007, 2008, 2009 et 2010) ; et également (ii) la proportion cumulée d'animaux infectés à chaque saison de circulation virale, par département. Finalement, nous avons évalué les mesures de contrôle en estimant la proportion et le nombre de vaccins ayant été administrés à des animaux déjà immunisés lors de la campagne de vaccination en urgence de 2008.

3.1.6. Études de simulation : exploration de scénarios de contrôle alternatifs

En 2007, nous avons exploré quatre scénarios alternatifs de restriction de mouvements : l'un sans aucune mesure de contrôle des échanges commerciaux de bovins, deux autres où ces mesures auraient été appliquées et respectées à 90 % et 95 % respectivement, et un dernier dans lequel les restrictions de mouvements, parfaitement respectées, auraient été étendues aux mouvements d'animaux entre pâtures d'une même exploitation. À partir de 2008, nous avons étudié deux scénarios alternatifs de vaccination : l'un sans aucune vaccination, ni en 2008, ni par la suite ; et l'autre dans lequel la campagne de vaccination en urgence de 2008 aurait été ciblée afin d'arrêter la propagation de la FCO, en créant une zone tampon au-delà des zones précédemment touchées (Figure 26.A). Dans ce scénario, nous avons mis à disposition le même nombre de doses de vaccins chaque semaine que dans le scénario de référence, car la quantité de vaccins disponibles était alors limitée. Nous avons vacciné moins de départements, mais avec des taux de vaccination plus élevés dans chacun d'eux (Figure 26.B, C). L'ordre de priorité établi pour la vaccination des différentes parties du territoire (Figure 26.A) est issu des recommandations en matière de stratégie vaccinale émises par l'AFSSA (agence française de sécurité sanitaire des aliments) avant la mise à disposition des vaccins (AFSSA, 2008). Nous avons fait un millier de simulations dans chaque scénario pour en étudier l'impact.

3.2. Résultats

3.2.1. Description de la zone d'étude

La zone d'étude comprenait les 3 432 cantons français dans lesquels étaient situés les élevages bovins ou ovins en 2007/10. Il y avait 3 042 bovins (valeur médiane) [1^{er} - 3^{ème} quartile : 606 - 8 715] et 347 [80 - 1 135] ovins par canton, répartis respectivement dans 45 [15 - 92] et 8 [2 - 19] exploitations, pour un total de 19,6 millions de bovins dans 236 000 exploitations et 5,5 millions d'ovins dans 55 000 exploitations. Ces ruminants pouvaient être mis en pâture sur les trois millions de parcelles de prairies permanentes ou temporaires de 0,05 km² en moyenne. Il y avait 573 [137 - 1 299] pâtures par canton, 7 [3 - 14] pâtures par exploitation et 9 [4 - 15] pâtures par exploitation, parmi celles ayant plus d'une pâture (90 % des exploitations). Un tiers (33 %) des exploitations et 37 % de celles ayant plus d'une pâture avaient des pâtures situées dans au moins deux cantons différents.

3.2.2. Sélection de modèle et estimation des paramètres

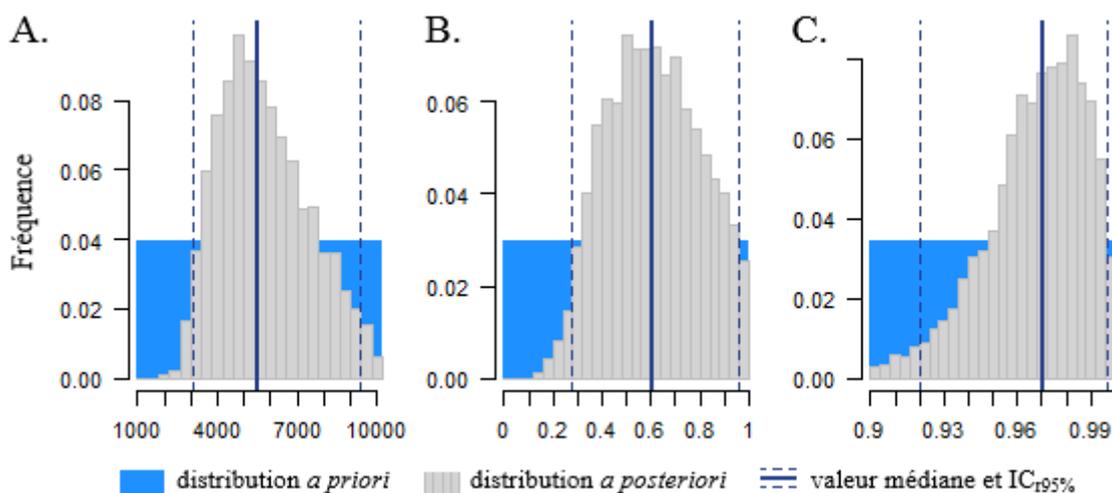
La sélection de modèle a montré : (i) que la proportion de pâtures par canton était essentielle à la formulation du taux de transmission intra-canton du BTV, mais qu'aucun bénéfice additionnel

n'était apporté par l'incorporation de variables supplémentaires d'occupation des sols (densités de frontières entre pâtures et zones arables, entre pâtures et forêts/aires semi-naturelles) (Annexe 11.B) ; et (ii) qu'aucun des trois réseaux de contacts n'était suffisant pour représenter à lui seul la propagation du BTV à de nouvelles zones ; le modèle permettant la meilleure adéquation aux données était celui dans lequel les trois réseaux de contacts étaient combinés (Annexe 11.C). Nous avons donc sélectionné le modèle incluant ces trois réseaux, et dans lequel la seule variable environnementale ($Env(k)$) était la proportion de la surface du canton couverte de pâtures.

Nous avons commencé par valider le cadre de modélisation et les statistiques résumées à partir de pseudo-observations générées avec des valeurs de paramètres choisies au hasard (Annexe 12). L'estimation des paramètres dans ce contexte semblait satisfaisante, sauf pour certaines valeurs extrêmes pour lesquelles nous avons observé une convergence des estimations vers la moyenne de la distribution *a priori* en raison de la saturation des statistiques résumées. En appliquant ce cadre de modélisation aux données observées, nous avons obtenu des distributions *a posteriori* pour chaque paramètre (Figure 20). Leurs valeurs médianes étaient les suivantes: 5 543 (IC_{r95%} : 3 078 - 9 340) pour le taux hebdomadaire d'exposition des hôtes aux vecteurs (β_0), 60,4 % (IC_{r95%} : 27,4 – 96,0 %) pour la proportion d'animaux déplacés chaque semaine entre pâtures de la même exploitation (Ψ_F), et 97,1 % (IC_{r95%} : 92,0 - 99,7 %) pour la probabilité que les mesures de contrôle soient respectées (θ).

Figure 20. Distributions *a posteriori* des trois paramètres estimés.

Distribution *a posteriori* : du taux hebdomadaire d'exposition des hôtes aux vecteurs par canton (β_0) (A) ; de la proportion d'animaux déplacés chaque semaine *via* le réseau d'exploitation (Ψ_F) (B) ; et de la probabilité que les mesures de contrôle mises en place sur le réseau de commerce soient respectées (θ) (C). IC_{r95%}, intervalle de crédibilité.



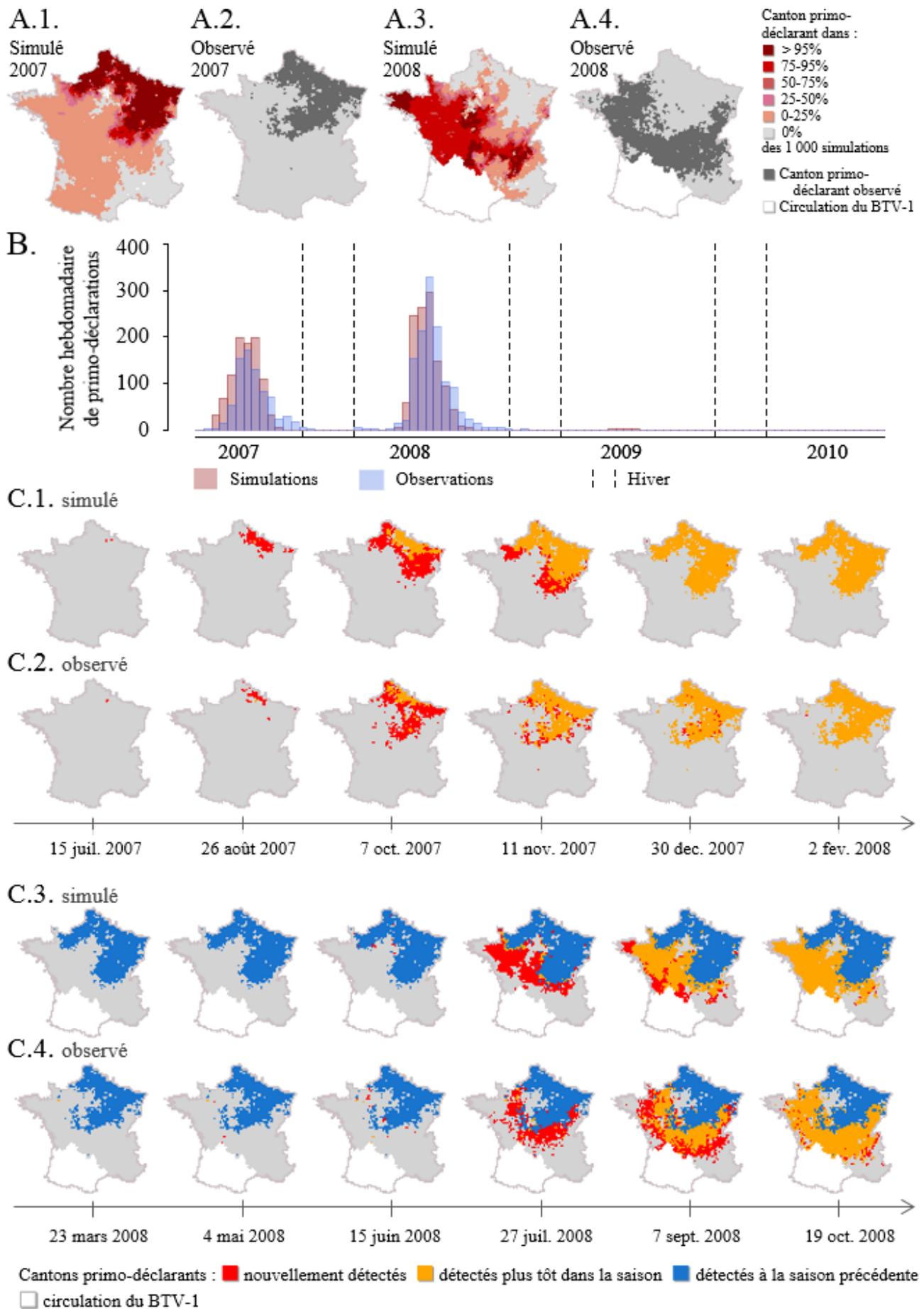
3.2.3. Adéquation aux données et validation externe

Les données simulées ont permis de reconstituer les données observées utilisées pour l'estimation des paramètres (Annexe 13), ainsi que la distribution spatio-temporelle de l'infection

détectée (Figure 21). Comme dans les observations, nous avons prédit un pic de détection de cantons primo-déclarants en 2007 dans nos simulations, suivi d'une pause hivernale et d'un second pic en 2008 lors de la reprise de la circulation virale (Figure 21.A, B). Nous avons clairement illustré la capacité du modèle à reconstituer la vague épizootique qui a traversé la France en 2007 et 2008 en cartographiant les nouveaux cantons primo-déclarants toutes les six semaines (Figure 21.C). En 2007, il y avait en moyenne un peu plus de détections dans les simulations que dans les observations (Figure 21.A.1, A.2, B). La zone où l'on retrouvait des cantons primo-déclarants à la fin de l'hiver 2007 dans la majorité des simulations correspondait bien aux observations : l'infection apparente était principalement limitée au nord-est du pays (Figure 21.A.1, A.2). Néanmoins, dans quelques simulations, des cas de FCO auraient pu être détectés sur l'ensemble du territoire lors de l'épizootie de 2007 (Figure 21.A.1). La vague épizootique de 2008 a progressé vers le sud-ouest, atteignant les mêmes zones géographiques dans les simulations et les observations (Figure 21.A.3, A.4). Dans les deux cas, deux années de circulation du BTV ont conduit au signalement de foyers de BTV-8 dans plus de 95 % des départements français (en excluant ceux où circulait le BTV-1). En 2009, le BTV a continué à circuler dans les zones où des foyers avaient déjà été détectés en 2007/08 et aucun canton primo-déclarant n'a été observé en dehors de ces zones (Figure 21.B). Cependant, l'infection s'est propagée légèrement plus au sud-est en 2009 dans les simulations, d'où les quelques nouveaux cantons primo-déclarants (Figure 21.B).

Figure 21. Validation externe : distribution spatio-temporelle de l'infection apparente.

A. Distribution spatiale de l'infection détectée sur la base de suspicions cliniques : fréquence de primo-déclaration par canton sur 1 000 simulations (A.1, A.3) vs cantons primo-déclarants observés (A.2, A.4), en 2007 (A.1, A.2) et en 2008 (A.3, A.4). B. Distribution temporelle des détections : histogramme des dates de détection par canton primo-déclarant entre 2007 et 2010, observées vs simulées (valeur médiane sur 1 000 simulations). C. Illustration de la capacité du modèle paramétré à reconstituer la vague épizootique qui a traversé la France en 2007 et 2008, en reproduisant un pattern spatio-temporel de détection, à partir de l'une des particules tirées au sort parmi celles ayant les poids les plus élevés. Les cantons primo-déclarants dans cette simulation ont été cartographiés toutes les six semaines de mi-juillet 2007 à fin octobre 2008 (C.1, C.3) et confrontés aux données observées (C.2, C.4), lors de la vague épizootique de 2007 (C.1, C.2), et de celle de 2008 (C.3, C.4).



3.2.4. Exploitation du modèle

Dans nos simulations, la propagation du BTV vers de nouvelles zones a surtout eu lieu par l'intermédiaire du réseau d'exploitation (65 %), suivi du réseau de pâture (35 %), et loin derrière, par le réseau de commerce (< 1 %) (Figure 22).

En 2007, les niveaux de séroprévalence (Figure 23.A.1, C.1) et la proportion cumulée d'animaux infectés par département (Figure 23.B.1, D.1) étaient porteurs d'une même information : l'ampleur de l'infection. Des contrastes spatiaux ont ainsi été mis en évidence. Dans certaines zones, plus de 90 %

des ruminants avaient été infectés avant l'hiver 2007/08 dans nos simulations. L'information portée par ces cartes diverge à partir de 2008 (Figure 23.A-D.2-4), car l'infection en cours de saison n'était alors plus le seul processus contribuant aux niveaux de séroprévalence. Ceux-ci dépendaient de l'infection passée et présente, du renouvellement des populations et de la vaccination. Le contraste entre ces cartes donne une idée de la contribution relative de ces processus. Après 2010, l'épizootie était considérée comme terminée. Pourtant, si l'on représente la reprise de circulation après l'hiver de la même façon qu'au cours des années précédentes, notre modèle prédit que la FCO aurait continué à circuler en 2010 avec des niveaux similaires à ceux de 2009 (Figure 23.B.3-4, D.3-4). Cette circulation aurait été détectée dans la majorité des cantons (Figure 24).

Figure 22 : Source initiale d'infection.

Proportion d'événements d'infection de cantons auparavant indemnes ayant eu lieu *via* chaque réseau (de pâture, d'exploitation, de commerce).

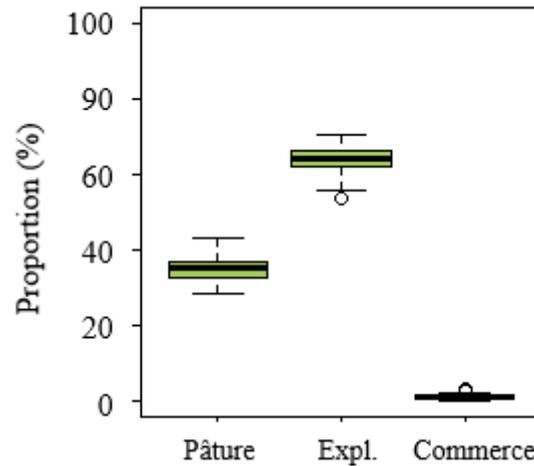


Figure 23. Reconstruction de la séroprévalence et de la proportion de ruminants infectés par département, de 2007 à 2010.

A, C. Séroprévalences (due à l'infection naturelle et/ou à la vaccination) après chaque saison de circulation virale, chez les bovins (A) et chez les ovins (C). B, D. Proportion cumulée d'animaux infectés par saison de circulation virale chez les bovins (B) et chez les ovins (D). 1-4. Saison de circulation virale de 2007 (1), 2008 (2), 2009 (3) et 2010 (4).

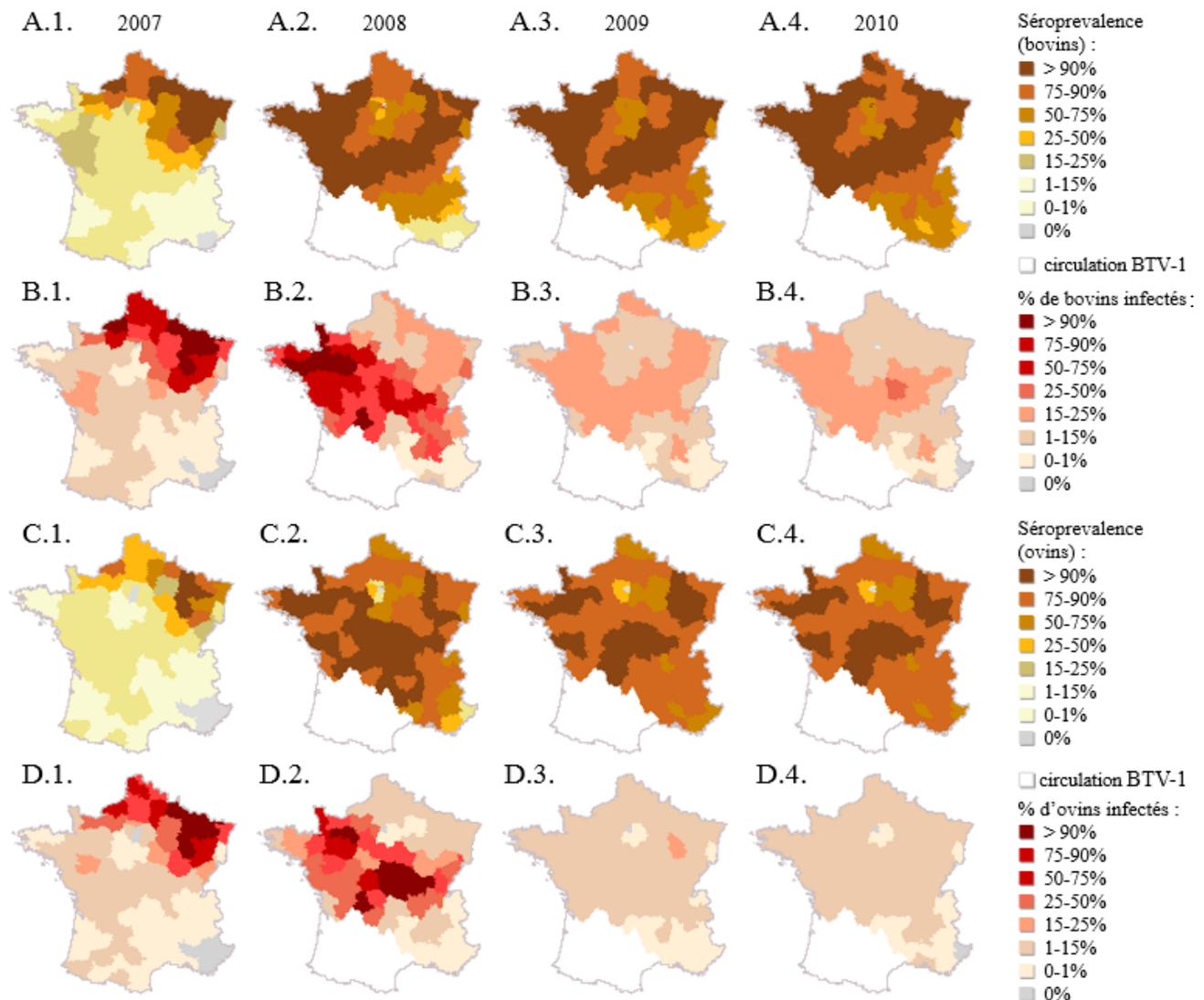
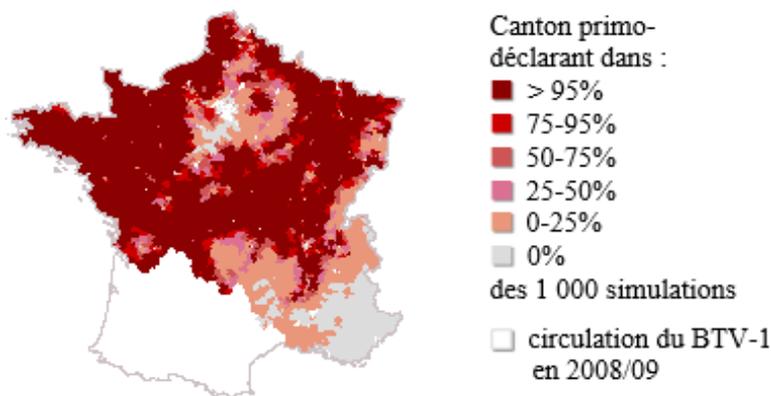


Figure 24. Cantons primo-déclarants après l'épizootie de 2007/09.

Pour voir si la circulation prédite par notre modèle en 2010 aurait été détectée, nous avons gardé en mémoire les dates de premières détections de foyers cliniques par canton, survenues après janvier 2010. La carte représente la fréquence de détection d'au moins un animal infecté sur la base d'une suspicion clinique par canton à partir de 2010 (1 000 simulations). En appliquant la même probabilité de détection qu'en 2007/09 (Δ), il y aurait de nombreux cantons primo-déclarants sur une grande partie du territoire.



La campagne de vaccination en urgence de 2008 a eu lieu pendant la saison de circulation virale, et alors que certaines parties du territoire avaient déjà été affectées en 2007. Dans nos simulations, nous avons observé des contrastes spatiaux dans la proportion de vaccins administrés à des animaux déjà immunisés lors de cette campagne de vaccination (Figure 25.C, F). Ces contrastes sont probablement liés au décalage entre le déploiement de la vaccination et l'arrivée de l'infection dans chaque zone (Figure 25.A, D). Pour les deux espèces, la plupart des animaux vaccinés dans les départements du nord-est étaient déjà immunisés (> 80 % dans certaines zones). Nous avons estimé que plus de trois millions de doses de vaccins administrées aux bovins avaient été inutiles (41 % de tous les vaccins) et près d'un million (18 %) de celles administrées aux ovins.

Figure 25. Évaluation de la campagne de vaccination en urgence de 2008 par département.

A, D. Calendrier de vaccination : ordre de priorité pour la distribution du nombre limité de doses vaccinales entre mai et septembre 2008 (DGAL/SDSPA, 2008), chez les bovins (A) et les ovins (D) ; l'ordre de priorité est donné par le code couleur. B, E. Couverture vaccinale à l'issue de la campagne de vaccination (octobre 2008), chez les bovins (B) et chez les ovins (E). C, F. Proportion de doses administrées à des animaux déjà immuns, chez les bovins (C) et chez les ovins (F).

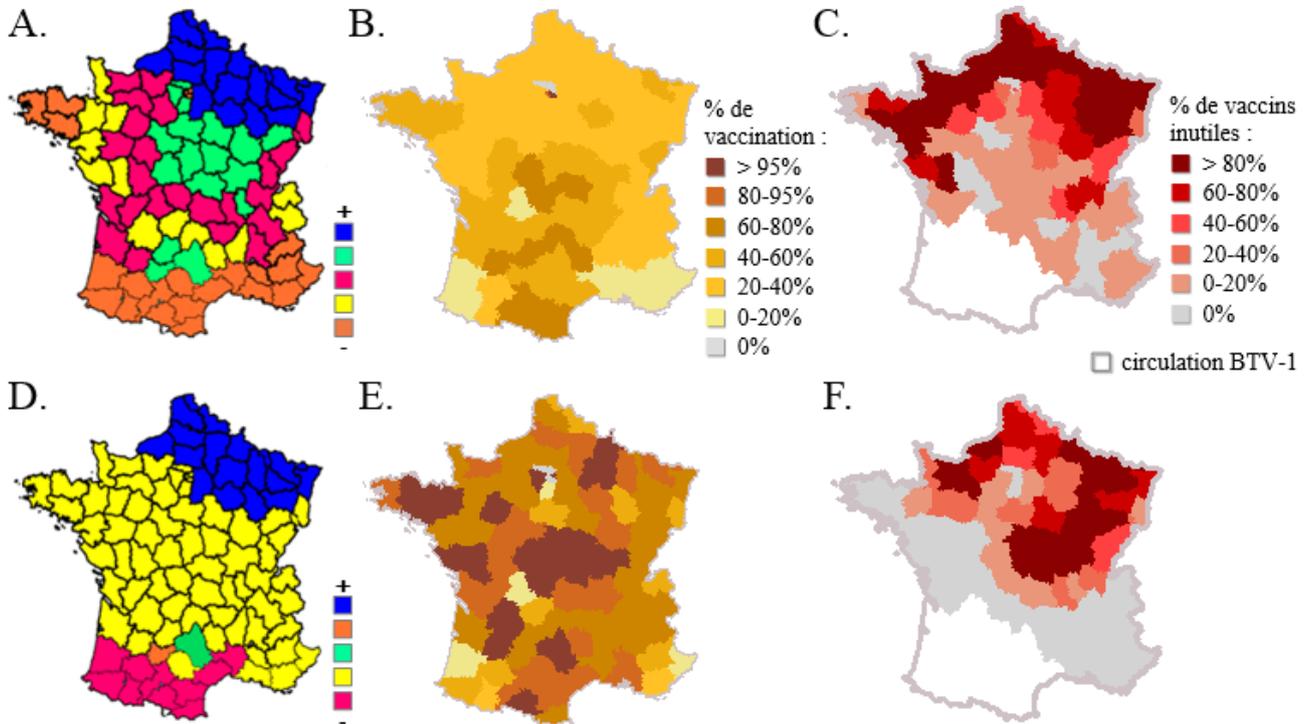
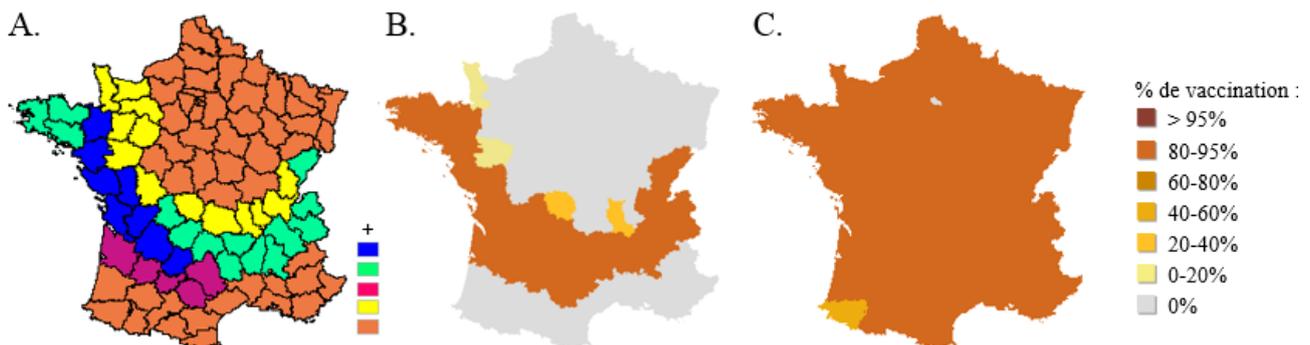


Figure 26. Stratégie alternative de vaccination en urgence en 2008.

Nous avons exploré un scénario de vaccination alternatif lors de la campagne de vaccination en urgence de 2008, sur la base des recommandations de l'AFSSA (AFSSA, 2008). A. Calendrier de vaccination : ordre de priorité pour la distribution du nombre limité de doses de vaccin afin de créer une zone tampon au-delà des zones touchées en 2007. L'ordre de priorité indiqué par le code couleur s'applique aussi bien aux ovins qu'aux bovins. Nous avons attribué les vaccins par département, selon l'ordre de priorité, jusqu'à atteindre la couverture vaccinale cible de 95 %, considérant que 5 % de la population n'était pas éligible à la vaccination (< 10 semaines, exemptions). B, C. Couverture vaccinale atteinte à la fin de la campagne (octobre 2008) chez les bovins (B) et les ovins (C).



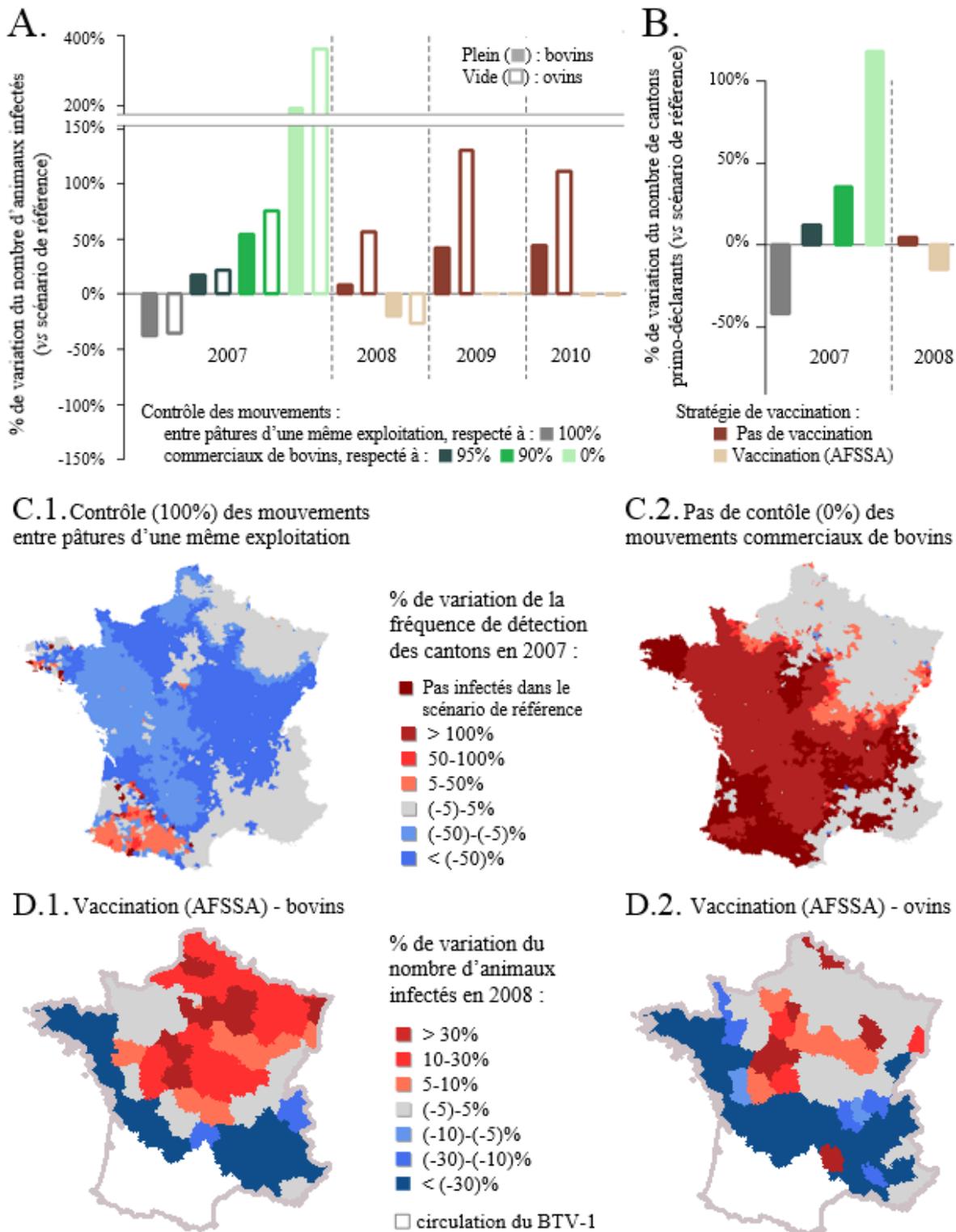
3.2.5. Exploration de mesures de contrôle alternatives

En 2008, la vaccination telle qu'elle a été menée n'a eu que peu d'impact sur la propagation spatiale du BTV, mais elle a permis d'en réduire quelque peu l'ampleur. Dans nos simulations, l'absence de vaccination n'aurait conduit qu'à une augmentation de 5 % du nombre de cantons primo-déclarants en 2008 (Figure 27.B). Cependant, le nombre d'animaux infectés aurait été supérieur d'environ 10 % pour les bovins et de 55 % pour les ovins (Figure 27.A). Avec le schéma vaccinal recommandé par l'AFSSA (Figure 26) plutôt qu'avec celui mis en place en 2008, il y aurait eu une réduction supplémentaire de 16 % du nombre de cantons primo-déclarants. Il y aurait également eu une réduction supplémentaire de 20 % et de 30 % du nombre de bovins et d'ovins infectés, respectivement. Cependant, les cas infectés auraient été répartis différemment que dans le scénario de référence, avec plus de cas dans le nord-est et moins dans le sud-ouest (Figure 27.D). Dans l'ensemble, moins de doses de vaccin auraient été administrées à des animaux immunisés : il y aurait eu 5 % de réduction du nombre de doses inutiles chez les ovins (0,8 vs 0,9 million) et plus de 60 % de réduction chez les bovins (1,2 vs 3,2 millions). Enfin, nous avons montré qu'à partir de 2009, l'absence de vaccination aurait entraîné une augmentation spectaculaire du nombre d'animaux infectés en 2009 et 2010, encore plus marquée chez les ovins que chez les bovins (Figure 27.A).

Si, en 2007, les mouvements sur le réseau d'exploitation avaient été contrôlés de la même manière que les mouvements de commerce, le nombre de cantons primo-déclarants aurait diminué de 40 % par rapport au scénario de référence (Figure 27.B, C.1). Le nombre d'animaux infectés en 2007 (bovins et ovins) aurait également diminué de 40 % (Figure 27.A). En revanche, plus de 65 % des cantons français auraient signalé des cas d'infection par le BTV-8 avant l'hiver si les mouvements sur le réseau de commerce n'avaient pas été contrôlés en 2007 (Figure 27.B) ; soit une augmentation de plus de 100 % par rapport au scénario de référence (Figure 27.C.2). Il y aurait eu une augmentation spectaculaire du nombre de bovins et d'ovins infectés (de 250 et 300 % respectivement, Figure 27.A) : plus de 70 % des bovins et plus de 45 % des ovins de France auraient été infectés dès 2007. L'effet aurait été moins dramatique mais tout de même substantiel avec une diminution de 5 et 10 % du respect des mesures de restriction de mouvements commerciaux (Figure 27.A, B).

Figure 27. Impact des scénarios de contrôle alternatifs sur la propagation et la taille des épizooties.

A, B. Pourcentage de variation de divers indicateurs, à l'échelle du pays, entre le scénario de base et les scénarios avec mesures de contrôle alternatives : du nombre de bovins et d'ovins infectés de 2007 à 2010 (A) ; du nombre de cantons primo-déclarants en 2007 et 2008 (B). C. Variation de la fréquence de primo-déclaration par canton en 2007 (sur 1 000 simulations) dans deux scénarios alternatifs de contrôle de mouvements : en ajoutant des mesures de contrôle des mouvements entre pâtures d'une même exploitation (C.1), et sans aucun contrôle des mouvements de commerce (C.2). D. Variation du nombre de bovins infectés par département en 2008 dans le scénario de vaccination AFSSA : chez les bovins (D.1) et chez les ovins (D.2).



3.2.6. Analyses de sensibilité

L'analyse de sensibilité n'a montré que peu d'effet sur l'estimation des paramètres d'une variation de 25 % de la probabilité de détection d'animaux infectieux sur la base de suspicions cliniques (Δ), mais un effet plus important d'une variation de 25 % de la proportion de la surface du canton pouvant être atteinte par des vecteurs provenant de cantons voisins (Ψ_P) (Annexe 14.A). Cependant, pour chaque couple de Ψ_P et estimations de paramètres correspondantes, nous avons montré que les variations des prédictions du modèle étaient faibles. Enfin, l'analyse de sensibilité sur les prédictions du modèle n'a montré que peu d'effet des conditions initiales, dans une gamme plausible de variation (Annexe 14.B).

3.3. Discussion

Dans ce travail, nous avons développé un modèle stochastique dynamique de transmission du virus de la FCO dans le cheptel bovin et ovin français. Nous avons représenté les processus d'infection vectoriels dans les cantons infectés et utilisé des réseaux de contacts pour représenter la propagation du BTV vers les zones indemnes. Notre cadre de modélisation avait la spécificité d'intégrer deux types de mouvements d'hôtes : les échanges commerciaux de bovins, et les déplacements de bovins et ovins entre pâtures distantes d'une même exploitation. Nous avons combiné de multiples sources de données de haute qualité pour représenter de façon exhaustive les processus infectieux et la dynamique de population chez les hôtes. Comme nous ne disposons que de peu de données sur les populations de *Culicoides*, nous avons représenté la transmission vectorielle du BTV dans les cantons infectés à l'aide d'une force d'infection non-Markovienne. Cette représentation est équivalente à celle que nous aurions obtenu en construisant des modèles compartimentaux pour les populations de vecteurs, sous l'hypothèse d'un ratio vecteur/hôte constant pendant la période de circulation du virus (spécifique à l'année et au canton). Ce modèle pourrait être adapté pour étudier d'autres maladies à transmission vectorielle affectant les ruminants, dans des régions où l'abondance des vecteurs varie peu au cours de la période de circulation du virus.

Nous avons utilisé notre modèle pour aborder la question de la contribution relative de trois réseaux de contacts à la propagation de la FCO. La plus grande partie de la transmission entre cantons semble avoir eu lieu sur le réseau d'exploitation. Les déplacements entre pâtures distantes d'une même exploitation sont rarement pris en compte dans les modèles de transmission de la FCO, probablement parce qu'ils ne sont pas documentés. Il n'existe pas de données précises sur les pratiques de pâturage. On peut penser qu'elles varient selon les zones géographiques, les types d'élevage et les agriculteurs. Notre estimation de la proportion d'animaux déplacés chaque semaine entre pâtures de la même exploitation (Ψ_F) à une valeur médiane de 0,6 signifie que les ruminants au pâturage

changeaient de parcelle en moyenne toutes les deux semaines. Cela semble cohérent avec le fait que les pâtures sont petites (0,05 km² en moyenne) et que les animaux sont fréquemment déplacés pour permettre le renouvellement de l'herbe, ou pour des raisons sanitaires telles que l'interruption de cycles parasitaires (ex : *Fasciola hepatica*). La contribution majeure des mouvements entre pâtures distantes d'une même exploitation a des implications pratiques : nous avons montré par simulation que le contrôle de ces déplacements aurait pu empêcher de nombreuses infections et limiter la propagation géographique du BTV. Cependant, ces résultats soulèvent des questions quant à la faisabilité de telles mesures de contrôle et quant aux pratiques de gestion, car l'organisation de la mise au pâturage est laissée à la discrétion des éleveurs. Les mouvements entre pâtures distantes d'une même exploitation ne peuvent pas être régulés aussi strictement que les échanges commerciaux qui font l'objet de protocoles spécifiques et sont rigoureusement tracés.

Parmi les nombreux modèles mathématiques de transmission du BTV-8 mis au point après l'épizootie européenne (chap.1), Sumner et al. (2017) ont été les seuls à fournir une quantification approfondie de la contribution relative des mouvements d'hôtes et de vecteurs aux événements de transmission entre exploitations. Ils ont attribué plus de 90 % de cette transmission à la dispersion des vecteurs, ce qui ne contredit pas nos résultats étant donné que les unités épidémiologiques sont différentes (exploitation vs canton), et que la transmission intra-canton dans notre modèle est essentiellement assurée par les vecteurs. Nous apportons des informations complémentaires car nous nous focalisons sur le rôle joué par les différents types de réseaux de contacts dans la propagation du BTV à plus grande échelle (nombre médian de 94 exploitations par canton). Dans les autres modèles mathématiques, une plus grande attention a été accordée à la diversité des modes de dispersion des vecteurs (actif, passif, contre le vent, Hendrickx et al., 2008 ; Ducheyne et al., 2011 ; Sedda et al., 2012) qu'à la diversité des mouvements d'hôtes. Lorsque ces derniers étaient explicitement représentés, seuls les déplacements à longue distance dans le cadre d'échanges commerciaux étaient pris en compte (Ensoy et al., 2013 ; Turner et al., 2012 ; Sumner et al., 2017), et non les déplacements non-commerciaux d'animaux qui peuvent avoir lieu sur des distances similaires à celle du vol actif des vecteurs. Seuls Graesbøll et al. (2012 ; 2014) ont fourni une représentation détaillée des processus liés aussi bien aux hôtes qu'aux vecteurs dans la transmission du BTV : (i) chez les vecteurs, ils ont séparé le vol actif de la dispersion passive par le vent ; (ii) chez les hôtes, ils ont représenté les mouvements d'animaux entre pâtures de la même exploitation selon quatre scénarios de mise au pâturage, ainsi que le mélange d'animaux d'exploitations voisines sur les mêmes pâtures. Cependant, leur représentation très détaillée n'a pas permis de séparer la contribution du vol actif des *Culicoïdes* à courte distance de celle des déplacements d'hôtes au pâturage en raison de la grande sensibilité de leur modèle aux valeurs des paramètres, de la mauvaise connaissance des paramètres de vol et du manque de données sur la distribution spatiale des hôtes et des vecteurs (Graesbøll et al., 2012).

Nous avons opté pour une représentation plus simple des processus de transmission, conçue afin d'utiliser au mieux les données disponibles et la littérature existante. Nous n'avons pas décrit plusieurs modes de dispersion des vecteurs, mais simplement considéré que les *Culicoides*, en plus de permettre la transmission intra-canton du BTV, pouvaient propager l'infection entre cantons *via* le réseau de pâture ; la distance de vol étant le seul critère limitant. Il est probable qu'une partie de la transmission que nous attribuons aux déplacements d'hôtes entre pâtures soit due à la dispersion des vecteurs à une plus grande échelle que celle considérée (> 5 km par semaine). À l'inverse, une part des mouvements attribués à la dispersion des vecteurs dans d'autres études pourrait en réalité être due à des mouvements non-commerciaux d'hôtes. Néanmoins, nos résultats concernent la propagation du BTV en France et ne s'appliquent pas forcément aux autres pays européens. Les pratiques de mise au pâturage dépendent des types d'élevage et de méthodes de gestion sans doute spécifiques au pays. Nous n'avons pas représenté la transmission verticale dont nous avons pourtant souligné l'importance potentielle (chap.3). D'une part, la probabilité de transmission verticale que nous avons estimée concerne la souche de 2015 qui pourrait avoir une capacité particulière à traverser la barrière placentaire tout en permettant la naissance de veaux viables. Ces résultats ne s'appliquent donc pas forcément à la souche de 2007. D'autre part, les implications de cette voie de transmission sur la circulation de la FCO restent à clarifier (capacité des veaux virémiques à infecter les vecteurs, persistance d'une immunité au long terme chez ces veaux). Il serait tout de même intéressant d'ajouter la voie de transmission verticale au modèle pour étudier plus finement l'hivernage, ou pour représenter la transmission de la FCO à partir de la réémergence.

L'analyse des réseaux de contacts menée dans la partie précédente (chap.4§2) a montré que seuls les mouvements commerciaux de bovins permettaient une transmission à grande distance et donc une propagation rapide. Cependant, ils n'ont que peu contribué à la propagation du BTV dans nos simulations car les mesures de restriction de ces mouvements ont été quasiment parfaitement mises en œuvre et respectées. L'analyse de scénarios alternatifs de restriction de mouvements a souligné la nécessité d'un contrôle efficace des mouvements commerciaux en période d'épizootie. S'ils n'avaient été que 5 % moins contrôlés, il y aurait eu une augmentation spectaculaire à la fois de la propagation spatiale du BTV et du taux d'infection des animaux dans les foyers. L'ensemble du territoire français aurait alors pu être infecté avant la fin de l'année 2007. L'efficacité des restrictions d'échanges commerciaux avait déjà été démontrée dans d'autres contextes (chap.1§2.2.2). Ces mesures ont notamment permis de ralentir considérablement la propagation spatiale du BTV-8 en Europe en 2006 et 2007 (de Koeijer et al., 2011 ; Boender et al., 2014), et de réduire le nombre de foyers à la fois en Belgique en 2006 (Ensoy et al., 2013) et dans l'est de l'Angleterre en 2007 (Turner et al., 2012). En outre, lorsque le BTV-8 a été introduit en Angleterre en 2007, les restrictions de mouvements déjà en place du fait des foyers de fièvre aphteuse semblent avoir été l'un des principaux

facteurs expliquant que l'épizootie soit restée relativement faible en 2007, par rapport à ce qu'elle a été dans d'autres pays européens (Turner et al., 2019).

Nos analyses étaient limitées par les données disponibles. Nous n'avons représenté que les échanges commerciaux de bovins car il n'y a pas, à l'heure actuelle, de registre exhaustif des échanges commerciaux d'ovins en France. Les seuls petits ruminants pris en compte étaient les ovins, car nous n'avons que peu d'informations sur les caprins (effectifs, localisation, déplacements, réponse à l'infection par le BTV), qui sont par ailleurs sept fois moins nombreux que les ovins en France. Les mouvements de bovins dont nous avons tenu compte sont ceux qui ont effectivement eu lieu puisque les mouvements sont restés possibles selon des protocoles spécifiques (CE/1266/2007, Directive 2007/75). Il se peut que nous ayons sous-estimé les mouvements qui auraient eu lieu en 2007/09 en l'absence d'épizootie, car il est probable que les restrictions de mouvement aient eu des répercussions : (i) sur le nombre d'opérations commerciales, avec une baisse estimée de 21 % pour une race de bovins à viande où la plupart des veaux sont vendus pour engraissement (Tago et al., 2014) ; (ii) sur la destination d'exportation, en fonction de l'évolution du tracé des zones réglementées ; et (iii) sur le moment des échanges, car les contraintes pratiques ajoutent des délais d'attente à l'export. Cependant, nous avons comparé le volume d'échanges hebdomadaires de bovins entre cantons de 2007 à 2015 et n'avons pas observé de différences notables en 2007/09 par rapport aux années hors épizootie (Annexe 15). De même, l'étude des échanges commerciaux de bovins sur la période de 2005 à 2009 par Dutta et al. (2014) a montré l'absence de différences majeures entre années à l'échelle nationale et d'assez faibles différences à l'échelle régionale.

Nous avons évalué rétrospectivement l'utilité de la vaccination. La campagne de vaccination en urgence de 2008 n'a pas empêché l'expansion spatiale de la FCO vers les zones qui étaient encore indemnes au moment du déploiement de la vaccination. Celle-ci a ciblé en priorité les départements du nord-est où la plupart des animaux avaient déjà été infectés en 2007, de sorte que de nombreuses doses de vaccin ont été administrées à des animaux déjà immunisés. La vaccination en amont du front, telle que recommandée par l'AFSSA, aurait limité l'expansion spatiale du BTV : elle aurait été préventive dans les zones épargnées par la vague épizootique de 2007 et l'épizootie de 2008 serait restée limitée aux zones déjà infectées. En 2008, la stratégie de vaccination avait été conçue dans une perspective individuelle (pour protéger les agriculteurs qui avaient déjà souffert en 2007), plutôt que dans une perspective populationnelle (afin d'empêcher que la FCO ne s'étende au reste du territoire). Nous montrons ici que les deux stratégies de vaccination, définies dans une perspective individuelle ou populationnelle, ont - ou auraient - atteint leurs objectifs respectifs. Dans tous les cas, seuls les vaccins administrés avant juillet 2008 ont pu assurer une immunité protectrice à temps et influencer sur le cours de l'épizootie. La vaccination a en effet été effectuée en période de circulation virale et il existe un délai de plusieurs semaines avant l'acquisition de l'immunité protectrice. La vaccination

était plus préventive chez les ovins que chez les bovins parce qu'elle a commencé plus tôt chez cette espèce qui est particulièrement sensible au BTV, et parce qu'une seule dose de vaccin était nécessaire chez les ovins vs deux chez les bovins.

Dans nos simulations, la vaccination est devenue véritablement préventive à partir de 2009. Les vaccins étaient alors disponibles en quantité suffisante pour vacciner tous les ruminants en dehors des périodes d'activité vectorielle. L'évolution de l'épizootie a été réellement impactée par la vaccination obligatoire généralisée qui a permis de maintenir des niveaux élevés de séroprévalence. En l'absence de vaccination, nous avons prédit que le virus de la FCO serait réapparu chaque année, causant un nombre important d'infections. Cela suggère que la situation aurait pu devenir enzootique, et fait écho aux résultats obtenus par le groupe scientifique de l'EFSA sur la santé et le bien-être animal (EFSA, 2017) : leur modèle mathématique indiquait qu'en l'absence de vaccination, la FCO pourrait persister pendant plusieurs années et atteindre une situation enzootique avec une faible prévalence d'infection (1,5 % chez les bovins et 0,6 % chez les ovins). De même, un modèle mathématique développé par Charron et al. (2011) a permis de montrer que l'introduction du BTV-8 dans une population fictive de bovins naïfs entraînerait une forte épizootie la première année, suivie d'une résurgence épizootique annuelle en l'absence de vaccination.

Nous ne savons toujours pas si deux années de vaccination obligatoire à grande échelle ont permis d'éradiquer le BTV-8 sur le territoire français après la première épizootie. Notre modèle montrait en effet un niveau résiduel de circulation après 2009, alors que l'on pensait l'épizootie terminée. D'après le modèle développé par les experts de l'EFSA, il aurait fallu vacciner 95 % des bovins et ovins français pendant cinq années consécutives pour atteindre une prévalence d'infection proche des niveaux d'éradication (EFSA, 2017). Dès 2010, les experts français avaient préconisé la mise en œuvre d'une troisième campagne de vaccination généralisée dans un but d'éradication de la maladie, ce qui a notamment été fait en Belgique (ANSES, 2015). La vaccination ne s'est pas arrêtée en 2010, mais elle est devenue facultative et à la charge des éleveurs. La couverture vaccinale à cette période n'a pas été documentée, mais nous avons suggéré (chap.3§2.2) que cette vaccination n'avait été que peu mise en œuvre, encore moins en 2012 qu'en 2011. Il serait intéressant de modéliser plusieurs scénarios de vaccination après 2011, en ajoutant par exemple une ou deux campagnes de vaccination obligatoire, puis d'évaluer si la réémergence de 2015 aurait pu être évitée dans ces conditions.

Certaines de nos hypothèses de modélisation peuvent être remises en question. La reprise de la circulation virale après chaque pause hivernale a été représentée en faisant des hypothèses sur l'hivernage du BTV, dont les mécanismes restent mal compris. Celui-ci résulte probablement de la combinaison de plusieurs phénomènes (intro.§2.2.2, chap.1§2.4.1), dont notamment la persistance de vecteurs adultes qui s'abritent dans les bâtiments d'élevage pendant les mois les plus froids (Baldet

et al., 2008 ; Carpenter et al., 2009 ; Magliano et al., 2018), et la transmission verticale chez les hôtes permettant à la durée de virémie infectieuse cumulée (chez la vache et son veau) de dépasser la période d'inactivité vectorielle. Notre modèle n'avait pas la granularité nécessaire pour représenter ces mécanismes car il a été principalement conçu pour représenter la progression du front épizootique et les processus de transmission du BTV pendant les périodes d'activité vectorielle. Nous avons donc simplement supposé que la circulation du BTV reprenait chaque année là où il circulait encore à la fin de la saison de circulation précédente. Ces hypothèses ont été confortées par le peu de sensibilité des prévisions du modèle à des variations raisonnables des conditions de réintroduction.

Enfin, le système de surveillance reposait sur la suspicion clinique et nous avons utilisé une unique probabilité que les animaux infectés présentent des signes cliniques et soient détectés. Celle-ci a pourtant pu varier dans le temps, ainsi qu'en fonction du type d'élevage majoritaire et de la sensibilisation des éleveurs. En 2010, nous avons prédit un faible niveau de circulation virale qui aurait été détecté avec cette même probabilité de détection. Pourtant, aucun cas n'a été signalé cette année-là. Nous avons peut-être réinitialisé l'infection trop fortement en 2010 : notre hypothèse d'hivernage pourrait ne pas être adaptée au contexte épidémiologique après 2009, lorsqu'il n'y avait pas ou peu de circulation du virus. Mais il est aussi possible que la probabilité de détecter des animaux sur la base d'une suspicion clinique ait diminué avec le temps, ce qui aurait permis à une faible circulation de BTV de rester non détectée en 2010 et potentiellement jusqu'à la réémergence en 2015. En effet, il a été montré par infection expérimentale d'ovins, que la souche de 2015 induisait moins de signes cliniques que celle de 2007, malgré la grande proximité génétique entre les deux souches (Flannery et al., 2019).

4. Conclusion

Nous avons construit un modèle permettant de reproduire l'épizootie de BTV-8 qui a affecté la France en 2007/09. Nous avons montré une contribution majeure des mouvements d'hôtes entre pâtures distantes d'une même exploitation à la progression spatiale de l'épizootie. Cela soulève des questions pratiques quant à la possibilité de contrôler la mise au pâturage en période d'épizootie. Nous avons évalué l'efficacité des mesures de contrôle mises en place, souligné l'impact crucial des restrictions d'échanges commerciaux de bovins, et apporté un éclairage sur l'impact des campagnes de vaccination successives. Ce modèle pourrait être facilement adapté pour reproduire et analyser l'impact cumulé de la vaccination facultative et du renouvellement de la population sur le niveau d'immunité parmi les ruminants français jusqu'à la réémergence de 2015. À l'avenir, ce modèle pourrait être utilisé en tant qu'outil de gestion permettant d'explorer et de comparer divers scénarios de lutte sanitaire en cas d'épizootie.

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. Enjeux et démarche scientifique

L'objectif de ce travail était d'accroître la compréhension de la dynamique et du contrôle de la FCO en France, en vue d'en améliorer la gestion. Nous nous sommes focalisés sur les épizooties de FCO à sérotype 8 qui ont affecté les ruminants domestiques d'abord en 2007/09, puis de nouveau depuis 2015, sans que l'on sache avec certitude si le BTV-8 a jamais cessé de circuler. La FCO est une maladie réglementée au niveau national et communautaire ; la lutte en cas de détection sur le territoire national est obligatoire. La perte du statut indemne de FCO n'est pas anodine et peut entraîner de lourdes conséquences économiques pour l'éleveur et pour le gestionnaire, du fait de la maladie elle-même, des mesures de lutte sanitaire et des restrictions commerciales engendrées. Une importance particulière doit être accordée à l'élaboration et à la mise en œuvre de plans de gestion, voire d'éradication de la FCO. Il existe pour cela des mesures efficaces, au premier rang desquelles se trouve la vaccination. Nous avons utilisé des approches de modélisation complémentaires : (i) pour accroître la compréhension de l'épidémiologie de la FCO en France ; (ii) pour évaluer les mesures de contrôle mises en place, proposer et évaluer des mesures alternatives ; ainsi que (iii) pour fournir des outils d'aide à la décision visant à faciliter la mise en place d'une gestion informée et permettant un contrôle efficace de cette arbovirose aux multiples hôtes et vecteurs.

À l'issue de ces travaux, nous avons commencé par dresser le bilan des éléments de réponse apportés aux questions soulevées en introduction (intro.§5.1), portant sur la compréhension de la dynamique de la FCO (discu.§2), ainsi que sur l'évaluation critique de son contrôle (discu.§3), tout en soulignant les apports des diverses techniques de modélisation utilisées (discu.§4). Cela nous a ensuite permis d'identifier des pistes et perspectives pour poursuivre et améliorer ces travaux de thèse (discu.§5), avant de conclure (discu.§6).

2. Enseignements sur la dynamique de la FCO en France

2.1. Ampleur réelle de l'infection

L'ampleur réelle de l'infection dans le cheptel bovin lors de l'épizootie de 2007/09 posait question, du fait de la forte proportion d'asymptomatiques dans cette espèce. L'analyse combinée de plusieurs enquêtes sérologiques à l'aide d'un modèle catalytique a permis de reconstruire l'évolution de la proportion d'animaux sensibles dans les départements étudiés, sur l'ensemble de la période allant de 2007 à 2015. Ces résultats donnent des indications sur l'ampleur réelle de l'infection avant

la mise en place de la vaccination. Nous avons notamment prédit que 40 % des bovins de la zone E avaient été infectés à cette date, alors que seuls 155 élevages de la zone avaient reporté des cas cliniques. À partir de la mise en place de la vaccination, il devint plus difficile d'estimer l'ampleur de l'infection à partir de ce modèle. Cela impliquait alors de dissocier la contribution de la vaccination et de l'infection aux forces de séroconversion à chaque date, ce qui a été rendu possible par l'apport d'informations supplémentaires (dates de vaccination, incidence des foyers). Nous avons notamment prédit que l'essentiel de la probabilité de séroconversion dans la zone E en 2008 était due à l'infection naturelle, donc que plus de la moitié des bovins de la zone avaient été infectés au cours de l'année. Ces résultats restaient cependant limités à la zone d'étude, et ne concernaient que les bovins.

D'autre part, nous avons abordé la question de l'ampleur réelle de l'infection sur l'ensemble de la France à l'aide du modèle mathématique qui offre un monde idéal où tous les aspects de la propagation de la maladie peuvent être caractérisés. Chaque simulation permettait de reconstruire la dynamique d'infection lors de l'épizootie de 2007/09 et donc le nombre d'animaux infectés par canton. Nous en avons déduit la proportion d'animaux infectés par département, par espèce, et par saison de circulation, sur un millier de simulations. Cela nous a donc permis d'isoler le processus d'infection et de mettre en évidence des contrastes spatiaux. Par exemple, en 2007, nous avons prédit que plus de 90 % des ruminants de certaines zones avaient été infectés, tandis que d'autres zones restaient indemnes. Il convient de garder en tête que ces résultats restent le produit de simulations stochastiques qui représentent l'ensemble des possibles compte tenu des hypothèses de modélisation et des informations disponibles.

2.2. Mécanismes de transmission et de persistance du BTV-8

Pour clarifier la contribution respective de différents types de mouvements d'hôtes et de vecteurs à la dissémination du BTV-8 à l'échelle du territoire, nous avons utilisé des réseaux de contacts distincts en tant que supports de transmission du BTV entre cantons dans le modèle mécaniste. La phase de sélection de modèle a souligné l'importance de chacun de ces réseaux, dont la combinaison était nécessaire à la bonne adéquation du modèle aux données. La propagation du BTV-8 à de nouvelles zones semble avoir eu lieu en grande partie sur le réseau d'exploitation, donc par le déplacement d'animaux d'une même exploitation entre pâtures localisées dans des différents cantons. Or, ce type de déplacement est rarement pris en compte dans les modèles de transmission de la FCO car il n'est que peu ou pas documenté. Ainsi, les événements de transmission dus aux mouvements de bovins et d'ovins entre pâtures d'une même exploitation sont sans doute souvent attribués à la dispersion des vecteurs qui peut avoir lieu sur des distances du même ordre de grandeur.

D'autres hôtes, notamment des ruminants sauvages, auraient pu jouer un rôle dans la transmission de la FCO en cours d'épizootie. Nous avons cherché à prendre en compte leur

contribution potentielle à la transmission au sein d'un canton dans notre modèle. Du fait du peu d'informations sur ces populations, nous avons utilisé des variables d'occupation des sols pouvant servir d'indicateurs de zones de contact entre espèces de ruminants sauvages et domestiques ; mais celles-ci n'ont pas été retenues lors de la phase de sélection de modèle. Cela peut indiquer que la faune sauvage n'a pas contribué significativement au cycle de transmission du BTV-8 entre ruminants domestiques lors de l'épizootie de 2007/09, ou que les variables utilisées pour capter cette contribution n'étaient pas adaptées.

À l'échelle de l'élevage, les voies de transmission directes sont généralement considérées comme négligeables, alors que la souche de BTV-8 en circulation pourrait avoir une capacité particulière à traverser la barrière placentaire. Pour aborder cette question, nous avons construit un modèle catalytique à partir des données de RT-PCR stratifiées par âge, collectées dans la zone la plus impactée par le BTV-8 en 2016. Ce modèle nous a permis de séparer la part de transmission verticale et vectorielle. Nous avons estimé une forte probabilité de transmission verticale de 56 % (55,8 %, $IC_{95\%}$: 41,7 - 70,6 %) chez les vaches non vaccinées infectées en fin de gestation. Ce résultat pourrait être spécifique à la souche en circulation. Nous disposons uniquement d'information concernant des veaux viables mais une forte capacité à traverser la barrière placentaire pourrait, en cas d'infection en début de gestation, expliquer le tableau clinique atypique observé par ailleurs, en termes d'avortements et de malformations. La voie de transmission transplacentaire n'est donc peut-être pas si négligeable et gagnerait à être prise en compte pour apprécier la complexité de l'épidémiologie de la FCO dans le cheptel bovin, ne serait-ce que depuis 2015, bien que les implications en termes de propagation et de persistance du BTV-8 restent à préciser.

Le BTV-8 qui circule actuellement sous nos climats tempérés a également surpris par sa capacité à réémerger chaque année après une pause hivernale. Notre modèle mathématique n'avait pas la granularité permettant d'explorer de façon fine les mécanismes de l'hivernage. Par contre, nos résultats fournissent des enseignements qui peuvent étoffer l'argumentaire en faveur des deux hypothèses les plus plausibles identifiées dans la littérature : (i) la transmission en hiver par les *Culicoides* qui trouvent refuge dans les étables pourrait être illustrée par les quelques résultats positifs par RT-PCR détectés avant juin 2016, bien que ces résultats puissent aussi être des reliquats de la circulation ayant eu lieu en 2015 ; (ii) la transmission verticale permettant à la durée de virémie cumulée (entre la vache et le veau) de durer plus longtemps que la période d'inactivité vectorielle pourrait jouer un rôle plus important que ce que l'on pensait, étant donné que notre estimation de la probabilité de transmission verticale montre que cette voie de transmission n'est pas si anecdotique, à partir de 2015 tout du moins.

2.3. Cas particulier de la réémergence

La souche de BTV-8 détectée dans les foyers de 2015 est quasiment identique à celle ayant circulé en 2007/09 (Bréard et al., 2016). Elle semble pourtant induire moins de signes cliniques chez les ruminants infectés, ce qui a été démontré expérimentalement chez les ovins (Flannery et al., 2019). Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer l'origine de la réémergence (intro.§3.2.2.c). La plus probable est la circulation à bas bruit du BTV-8 entre les deux épizooties dans les populations d'animaux domestiques (ANSES, 2015), combinée à une diminution de son pouvoir pathogène. À l'issue de ces travaux, nous ne sommes pas en mesure d'affirmer avec certitude que c'est ce qui s'est passé, mais nous apportons un faisceau de preuves qui vont en ce sens.

Les enquêtes sérologiques ont permis de mettre en évidence une certaine circulation du BTV-8 avant la détection de la réémergence. D'une part, nous avons identifié de jeunes bovins non vaccinés ayant été infectés avant l'hiver 2014/15 dans les zones où les premiers foyers ont été détectés par la suite. D'autre part, la recherche des déterminants de la séropositivité en 2014/15 a mis en évidence un effet du département de prélèvement permettant d'expliquer les contrastes récents (observés parmi les plus petites classes d'âge). Une part de cet effet local pourrait être expliquée par la circulation récente, hétérogène et à bas bruit du BTV-8. Le protocole de surveillance mis en place de 2014 à 2015 et qui reposait sur des enquêtes sérologiques, n'a pas été en mesure de détecter cette circulation à bas bruit. Ce protocole, discuté par la suite (discu.§3.3), ne semble pas avoir été suffisamment ambitieux, ni mis en place de manière satisfaisante. Il avait tout de même permis de détecter quelques jeunes bovins séropositifs (4 %, ANSES, 2015), sans que cela ait alerté à l'époque. Nous nous focalisons donc par la suite sur le dispositif de surveillance événementielle reposant sur des suspicions cliniques, et sur l'éventualité qu'une circulation à bas bruit ait échappé à ce système de détection jusqu'en 2015.

La mise en évidence d'une circulation du BTV-8 antérieure à la réémergence officielle ne nous dit pas pour autant si la circulation s'est poursuivie de manière ininterrompue entre les deux épizooties. En effet, la reconstruction des forces de séroconversions semestrielles de 2007 à 2015 n'a pas détecté de circulation virale notable dans l'échantillon étudié entre le recouvrement du statut indemne de FCO en décembre 2012 et la réémergence de 2015. Cette période est malheureusement la moins couverte par nos données (peu d'animaux sont nés après l'interdiction de la vaccination) et nous avons montré qu'il y aurait pu avoir une circulation du BTV-8 à bas bruit, sous le seuil de détection du modèle. Par ailleurs, cette étude n'a été conduite que dans une zone de France, non pas sur l'ensemble du territoire. La zone d'étude incluait l'Allier où la réémergence a été détectée pour la première fois. Néanmoins, dans l'éventualité d'une circulation ininterrompue, la zone ayant servi

de réservoir au BTV-8 n'est pas forcément celle où les premiers foyers ont été détectés, ce qui pose la question de l'existence d'un ou de multiples sites pour la réémergence.

L'exploitation du modèle de transmission dynamique pour analyser la réémergence reste à faire. Néanmoins, ne serait-ce qu'en 2010 nous avons prédit un faible niveau de circulation virale alors qu'aucun cas n'a été signalé cette année-là. Dans nos simulations, en utilisant la même probabilité de détection (reposant sur des suspicions cliniques) que celle utilisée au moment de l'émergence, cette faible circulation aurait été détectée. On ne peut pas exclure que cette prédiction soit un artefact du modèle, mais cela pourrait aussi indiquer que la probabilité de présenter des signes cliniques avait déjà commencé à diminuer (ce qui a ensuite été démontré au moment de la réémergence), permettant ainsi à une faible circulation de BTV-8 de rester non détectée par surveillance clinique événementielle en 2010, voire jusqu'en 2015.

La reconstruction par deux approches différentes des niveaux de séroprévalence dans la zone d'étude, ainsi que dans l'ensemble des départements de France (non infectés par le BTV-1), a souligné une augmentation progressive de la proportion d'animaux sensibles suite à l'interdiction de la vaccination. Cette diminution progressive du niveau de protection dans la population pourrait avoir entraîné le passage d'une situation où les *Culicoides* maintenaient simplement l'infection localement, à une réelle amplification de la transmission du virus à l'origine de la situation épidémique.

Au bilan, une circulation à bas bruit ininterrompue entre les deux épizooties nous semble tout à fait plausible. Seule des détections cliniques auraient pu mettre en évidence cette circulation du fait de la faible pression de détection exercée par la surveillance active mise en place à cette période. La circulation aurait pu être masquée par la diminution de la pathogénicité de la souche, ainsi que par le niveau global de protection restant élevé dans l'essentiel du pays jusqu'en 2014, permettant à la circulation de rester modeste, voire limitée à certaines parties du territoire. La circulation se serait amplifiée à partir de 2015/16 du fait de la forte susceptibilité du cheptel, ce qui expliquerait cette deuxième épizootie à l'échelle nationale. La dynamique de transmission lors de l'épizootie actuelle se distingue de celle de 2007/09 probablement du fait de la pathogénicité plus faible de la souche, mais aussi du fait de sa circulation dans une population partiellement immunisée où les niveaux de protection hétérogènes sont entretenus par la vaccination facultative rétablie depuis 2015.

3. Retour critique sur le contrôle de la FCO en France

3.1. Contrôle des mouvements de ruminants

Nous avons apporté une analyse critique rétrospective des modalités de surveillance et de contrôle, afin d'en tirer des considérations pratiques. La restriction des échanges commerciaux

d'animaux mise en place dès 2007 n'a pas permis d'interrompre le front de propagation. L'analyse topologique des réseaux de contacts a souligné le potentiel de propagation rapide du BTV par l'intermédiaire des mouvements commerciaux de bovins. Cependant, l'estimation des paramètres du modèle mathématique suggère que les mesures de restriction de ces mouvements ont été quasiment parfaitement mises en œuvre et respectées. Les mouvements commerciaux n'ont donc que très peu contribué à la propagation du BTV-8 en 2007 dans nos simulations, mais il y aurait eu une augmentation spectaculaire à la fois de la propagation spatiale et du nombre de foyers de BTV-8 si les mouvements de commerce n'avaient été que 5 % moins contrôlés. L'ensemble du territoire français aurait alors pu être infecté avant la fin de l'année 2007. Ces éléments sont essentiels et permettent de valider les mesures mises en place, ainsi que de souligner la nécessité d'un contrôle efficace des mouvements commerciaux de bovins en période d'épizootie.

Nous avons mis en évidence la contribution majeure des mouvements entre pâtures distantes d'une même exploitation et nous avons montré dans une étude de simulation que le contrôle de ces déplacements aurait pu empêcher de nombreuses infections et limiter l'expansion géographique de la FCO. Ces résultats ont des implications pratiques car le contrôle de l'épizootie aurait pu être amélioré. Cependant, l'organisation de la mise au pâturage est laissée à la discrétion des éleveurs et les mouvements entre pâtures d'une même exploitation ne peuvent pas être contrôlés aussi strictement que les échanges commerciaux qui font l'objet de protocoles spécifiques et sont rigoureusement tracés. Plus globalement, la faisabilité de telles mesures de contrôle est discutable et variable d'une exploitation à l'autre, en fonction notamment du type d'élevage ou de la taille de l'exploitation.

3.2. Vaccination

Les vaccins sont devenus disponibles en quantité limitée au début de la saison d'activité vectorielle de 2008. L'établissement de l'ordre de priorité pour la distribution des doses de vaccins était alors essentiel. La campagne de vaccination en urgence de 2008 n'a pourtant pas empêché l'expansion spatiale de la FCO vers les zones qui étaient encore indemnes au moment du déploiement de la vaccination. Le choix a été fait de cibler en priorité les départements du nord-est déjà touchés en 2007. La reconstruction des forces de séroconversion dans certains départements nous a permis de montrer que de nombreux animaux étaient déjà immuns avant même que la vaccination soit mise en place. Ces questions ont ensuite été abordées plus globalement à l'aide du modèle mathématique. Dans nos simulations, nous avons estimé que 41 % de l'ensemble des doses destinées aux bovins (plus de 3 millions de doses) avaient été administrés à des animaux déjà immuns. Ces proportions dépassaient 80 % dans certaines zones du nord-est de la France. En 2008, la stratégie de vaccination avait été conçue dans une perspective individuelle, pour protéger les agriculteurs qui avaient déjà

souffert en 2007, mais elle n'a pas permis de modifier le cours de l'épizootie. Si elle avait été conçue dans une perspective populationnelle, telle que recommandée par l'AFSSA, l'épizootie de 2008 serait restée limitée aux zones déjà infectées et se serait peu propagée au-delà.

Nous avons également souligné l'importance de la vaccination obligatoire dans le contrôle de l'épizootie. La vaccination est devenue véritablement préventive à partir de 2009. Les quantités de vaccins disponibles étaient alors suffisantes pour vacciner tous les ruminants domestiques en dehors des périodes d'activité vectorielle. Le maintien de niveaux de séroprévalence élevés a permis d'interrompre la transmission et nous avons prédit que la situation aurait pu devenir enzootique en l'absence de vaccination, avec une résurgence du BTV-8 chaque année après une pause hivernale. La vaccination ne s'est pas arrêtée en 2010, mais elle est devenue facultative et à la charge des éleveurs. La couverture vaccinale à cette période n'a pas été documentée, mais la reconstruction de l'évolution des forces de séroconversion a mis en évidence le peu de suivi de cette vaccination dans la zone d'étude, encore moins en 2012 qu'en 2011, et avec des contrastes locaux. Les divergences alors observées entre les zones E et W sont probablement le reflet du contexte propre à chaque zone, car les comportements de vaccination ont pu être façonnés par : (i) le vécu des éleveurs, plus affectés par l'épizootie de 2007/09 dans la zone E que la zone W ; et éventuellement (ii) par les messages délivrés par les groupements d'éleveurs locaux.

Nous ne savons toujours pas si la vaccination, d'abord obligatoire et à grande échelle, puis facultative et apparemment peu suivie, a véritablement permis d'éradiquer le BTV-8 sur le territoire français après la première épizootie. Ce n'est pas le cas dans notre modèle, où la circulation restait possible en 2010. Le niveau d'immunité, pourtant élevé, restait insuffisant pour empêcher toute transmission. Néanmoins, sur le terrain, la transmission a peut-être été interrompue car nous ne savons pas si les conditions ayant permis l'hivernage en 2008 et 2009 étaient toujours réunies par la suite, compte tenu des plus faibles niveaux de circulation et du fort niveau de séroprévalence global.

3.3. Surveillance programmée entre les deux épizooties

La surveillance programmée mise en place entre 2013 et 2015 afin de démontrer l'absence de circulation virale en zone indemne et de détecter une possible résurgence, n'a pas permis de détecter la circulation du BTV-8 : ni au moment de la résurgence de 2015, ni avant dans l'éventualité d'une circulation antérieure. Nous nous sommes demandé si ce protocole avait été suffisant et correctement mis en œuvre. Il avait été calibré afin de respecter les caractéristiques minimales exigées par la réglementation européenne (CE/1266/2007, Directive 2007/75), c'est-à-dire pour détecter une séroprévalence de 20 % avec un intervalle de confiance de 95 % par unité géographique, ce qui revenait à réaliser environ 15 prélèvements par département et par an. Les sérums prélevés étaient

alors testés par ELISA, d'où l'importance de cibler préférentiellement de jeunes bovins n'ayant pas été exposés à la vaccination.

D'une part, ce protocole nous semble avoir été peu ambitieux car un niveau de 20 % est élevé. Notre reconstruction des séroconversions sur la période, bien que manquant de puissance, est compatible avec de faibles niveaux de circulation (probabilité de séroconversion des animaux sensibles inférieure à 1 % par semestre). L'enquête sérologique chez les jeunes bovins a mis en évidence une circulation non détectée par ce protocole avant la réémergence. Dans les départements de l'enquête où des foyers ont été notifiés entre septembre 2015 et février 2016 (IZ), nous avons estimé une séroprévalence de 2,4 % (IC_{95%}: 1,2 - 4,1 %) dans notre population d'étude à l'hiver 2014/15. Dans la Sarthe (département C), la séroprévalence atteignait 7,6 % (IC_{95%}: 4,0 - 13,1 %) ; ce qui reste bien en dessous des 20 %.

D'autre part, la façon dont a été calibré ce protocole n'est finalement que secondaire, car il ne semble pas avoir été mis en place de façon satisfaisante. Ce protocole avait fait l'objet d'une analyse critique au moment de la réémergence, mettant alors en évidence plusieurs écarts par rapport aux préconisations (ANSES, 2015) : lors des enquêtes sérologiques conduites entre 2013 et 2015, plusieurs erreurs de saisie des identifiants des animaux ont été relevées et beaucoup de prélèvements ont été réalisés sur des animaux suffisamment âgés pour avoir été vaccinés. De plus, parmi les animaux satisfaisant aux critères (< 2 ans, N = 472), 4 % (N = 18) étaient positifs par ELISA.

4. Apport des différentes méthodes de modélisation utilisées

4.1. Pour la compréhension des épizooties et l'évaluation des mesures de contrôle

Nos travaux illustrent l'apport des modèles statistiques pour reconstruire l'historique de circulation de la FCO, identifier certains déterminants de son épidémiologie et mécanismes sous-jacents. Nous avons développé plusieurs modèles pour l'analyse de jeux de données spécifiques, montant progressivement en complexité, afin d'accroître notre compréhension de certains phénomènes. Une analyse de facteurs de risque conduite à partir des données de séroprévalence en 2014/15, issues de sept départements, nous a permis de caractériser le paysage immunitaire au moment de la réémergence et d'en identifier les déterminants : la séropositivité était attribuée d'abord à la vaccination (67 %), puis à l'infection naturelle (24 %). À partir de ces travaux réalisés dans un transect de départements, nous avons prédit l'évolution de la séroprévalence de 2013 à 2015, dans l'ensemble des départements de France (où le BTV-1 n'avait pas circulé). Cette première analyse était transversale et ponctuelle, alors que les niveaux de séroprévalence dans la population évoluent constamment du fait de la vaccination, de l'infection et du renouvellement des populations. Nous avons donc ajouté une dimension temporelle à nos analyses, par l'utilisation de modèles catalytiques

qui reposent sur l'analyse de données sérologiques stratifiées par âge, en considérant que l'âge de chaque individu est un indicateur du cumul de son exposition.

Nos travaux ont également illustré l'intérêt des approches bayésiennes pour appréhender l'impact de processus infectieux et d'interventions peu documentés. Les paramètres du modèle catalytique visant à reconstruire l'évolution des forces de séroconversion étaient spécifiques au contexte français et plus particulièrement à celui de notre étude. Ils ont été estimés par inférence bayésienne, ce qui a apporté un nouvel éclairage à la situation : nous avons ainsi pu *(i)* reconstruire l'évolution des séroprévalences parmi les bovins de la zone d'étude entre l'émergence et la réémergence de la FCO, et *(ii)* séparer la part relative des deux mécanismes de séroconversion (infection et vaccination) à chaque semestre, sous réserve de disposer d'informations suffisantes sur l'occurrence de ces deux processus. Enfin, nous avons adapté ce modèle à l'analyse de résultats de tests RT-PCR, ce qui est possible pour le BTV dont l'ARN a la spécificité de rester détectable plusieurs mois dans le sang de bovin, mais serait difficilement transposable à l'étude d'autres agents pathogènes. Nous avons ainsi pu séparer la part d'infection par voie verticale et vectorielle, ce qui n'avait encore jamais été fait à notre connaissance. Comme pour tout modèle, il est important de préciser les hypothèses faites, et de discuter leur éventuel impact sur les résultats.

Dans le dernier chapitre, nous nous sommes intéressés à l'apport des modèles mathématiques pour la reconstruction de la transmission de la FCO en France, l'identification des mécanismes sous-jacents et l'évaluation de diverses mesures de contrôle. L'approche mécaniste alors développée consistait à utiliser nos connaissances préalables pour concevoir un cadre de modélisation mathématique représentant la transmission de la FCO parmi les ruminants domestiques français. Les données n'intervenaient que dans un second temps pour paramétrer le cadre de modélisation et informer certains des processus pris en compte, puis pour calibrer le modèle et valider ou non les hypothèses de modélisation. Cette approche nécessitait donc une bonne compréhension préalable de la FCO, reposant sur les informations disponibles ainsi que sur celles générées dans les parties précédentes. Nous avons ensuite pu tirer un certain nombre d'enseignements de ce modèle, qui offre un contexte idéalisé où les facteurs individuels peuvent être étudiés isolément et où tous les aspects de la propagation de la FCO peuvent être caractérisés. Ces enseignements ont été résumés ci-dessus (discu.§2, discu.§3). Ce modèle mathématique repose sur de nombreuses hypothèses qu'il convient d'explicitier et de justifier, d'où l'importance des diverses étapes de validation, confrontation des simulations aux données observées, et analyses de sensibilité. Nous avons la chance de disposer de nombreuses données de qualité, ce qui nous a permis de développer ce cadre ambitieux qui se démarquait de ceux existants (chap.1). En effet, notre modèle était le seul à représenter la résurgence du BTV après l'hiver, à prendre en compte la démographie exacte, à représenter la transmission entre

unités de modélisation à l'aide de réseaux de contacts représentant différents types de mouvements d'hôtes et de vecteurs, et à envisager l'inclusion de variables relatives à la faune sauvage.

4.2. Pour une prise de décision informée en cas d'épizootie

Nous nous sommes interrogés quant à l'apport de la modélisation pour promouvoir une prise de décision informée en cas d'épizootie, et pour en améliorer la gestion. D'une part, tous les modèles développés dans ces travaux de thèse apportent des informations dont les implications pratiques ont été soulignées et qui sont susceptibles d'intéresser les décideurs (discu.§3). D'autre part, nous insistons sur le rôle du modèle mathématique qui permet de synthétiser les informations disponibles et d'en extraire des messages clairs, bien qu'il convienne de comprendre les hypothèses de modélisation à l'origine de ces résultats. Notre modèle n'a été calibré qu'à partir de données de 2007. Ainsi, si les données avaient été disponibles quasiment en temps réel, il aurait été possible de fournir des prédictions pour orienter la prise de décision lors de l'élaboration de la stratégie de vaccination en urgence de 2008. Des outils de modélisation en temps réel auraient donc pu fournir des éléments d'information en faveur de la stratégie recommandée par l'AFSSA, et ainsi changer le cours de l'épizootie, voire éviter la propagation de la FCO à toute une partie du territoire. En 2010, au moment où la vaccination est devenue facultative, ce modèle aurait facilement pu être adapté pour comparer l'impact de différents scénarios de vaccination sur l'évolution des niveaux d'immunité du cheptel. Cela aurait pu orienter la décision vers une ou deux campagnes de vaccination supplémentaires, permettre de mieux calibrer le programme de surveillance, et éventuellement retarder voire éviter la réémergence. Ce modèle permet aussi un retour critique sur ce qui a été fait, par l'évaluation de l'impact des mesures de restrictions de mouvements et de la vaccination (discu.§3). De tels retours d'expériences sont enrichissants car ils permettent d'identifier les dysfonctionnements et d'évaluer ce qui a été efficace ou non, en vue d'adapter les stratégies de contrôle ultérieures.

Enfin les modèles que nous avons développés sont utiles à la gestion car ils permettent de valoriser des données déjà disponibles, en complément ou remplacement de la mise en place de protocoles d'échantillonnage spécifiques. Ainsi, nous avons : *(i)* utilisé des données générées dans le cadre de la surveillance nationale pour en déduire une probabilité de transmission verticale du BTV-8 ; et *(ii)* exploité les banques de sérums collectés par les LVD dans le cadre de la prophylaxie des bovins (brucellose, IBR) pour l'étude de la FCO. Ces banques pourraient être utilisées de façon plus systématique pour la surveillance d'autres maladies infectieuses, sous réserve de solliciter les LVD dans un délai suffisamment rapide car les sérums ne sont généralement pas conservés au-delà de deux ans, avec une certaine hétérogénéité entre laboratoires.

5. Perspectives

Ces travaux de thèse nous ont permis d'apporter des éléments de réponse à l'ensemble des questions soulevées en introduction, mais certains points gagneraient à être davantage explorés. L'analyse menée à l'aide du modèle de transmission dynamique s'est arrêtée à l'issue de la vaccination obligatoire. Il serait intéressant de la poursuivre jusqu'en 2015 pour aborder la question de la réémergence. Pour cela, nous pourrions utiliser les enseignements relatifs à la mise en œuvre effective de la vaccination facultative, issus de nos travaux, afin de proposer plusieurs scénarios de vaccination après 2010. Nous pourrions également faire varier la probabilité de détection et les hypothèses concernant l'hivernage, voire ajouter de la transmission transplacentaire. La comparaison de plusieurs scénarios sur la période nous permettrait de voir s'il en existe des compatibles avec l'hypothèse d'une circulation non détectée pendant cinq ans, et si dans ce contexte, la baisse progressive du niveau d'immunité aurait été suffisante pour expliquer la reprise d'une circulation plus intense après 2015. Enfin, ce cadre étendu de modélisation nous permettrait de répondre aux questions portant sur les modalités de vaccination qui auraient permis d'éradiquer le BTV-8 (en modélisant par exemple une ou deux campagnes de vaccination obligatoire supplémentaires), et sur le protocole de surveillance qu'il aurait fallu mettre en place pour détecter ces faibles niveaux de circulation.

Des données récentes et disponibles pour la plupart, pourraient être exploitées afin d'enrichir les précédents travaux. Notamment, davantage de sérums provenant d'animaux nés à partir de 2013 et prélevés après l'hiver 2015/16 pourraient être utilisés pour reconstruire l'évolution des probabilités de séroconversion, ce qui permettrait éventuellement de clarifier la question d'une circulation à bas bruit avant 2015. Il faudrait également adapter le cadre de modélisation pour représenter la circulation du BTV-8 depuis 2015, ce qui nécessitera notamment d'estimer de nouveaux paramètres de transmission et de détection. En effet, bien que la souche actuellement en circulation soit quasiment identique génétiquement à celle de 2007/09, elle a donné lieu à des patterns de transmission différents et semble avoir des spécificités en termes de pathogénicité et de capacité de transmission placentaire. Cette adaptation du modèle pourra en faire un outil utile à la gestion de l'épizootie en cours. Si l'on s'en sert pour évaluer diverses stratégies de contrôle, il pourrait alors être intéressant d'ajouter une dimension économique permettant le chiffrage des coûts associés à chaque scénario de lutte.

Certains éléments n'ont pas suffisamment, voire pas du tout été pris en compte dans nos analyses. Nous avons systématiquement exclu les zones où le BTV-1 avait circulé étant donné qu'il peut exister une immunité croisée entre sérotypes. Il serait intéressant d'en étudier également la propagation, ainsi que celle du BTV-4 dans le cadre d'analyses postérieures à 2017. La question de la faune sauvage n'a finalement pas été beaucoup traitée du fait du peu de données en la matière et du manque d'exhaustivité des données disponibles, générées dans des contextes hétérogènes. Nous

aurions pourtant pu caractériser davantage l'interface faune sauvage/faune domestique, en utilisant notamment des informations sur le recouvrement des zones d'usage des bovins d'une part et des ruminants sauvages sensibles à la FCO d'autre part (Bernard, 2018).

La modélisation reste un outil de synthèse des données existantes. Il est donc important de s'assurer de la disponibilité et de la qualité de ces données. En matière de surveillance, cela devrait être facilité par la pérennisation de la plateforme nationale d'épidémiosurveillance en santé animale (plateforme ESA). À l'avenir, il serait souhaitable d'assurer une meilleure traçabilité de la vaccination volontaire. Si le système de traçabilité des bovins est très complet, nos analyses auraient aussi été enrichies par des informations plus détaillées concernant les dynamiques de populations et les mouvements d'ovins et de caprins. La modélisation ne peut par ailleurs pas remplacer les études cliniques qui sont essentielles pour approfondir la compréhension de certains processus évoqués, notamment les questions liées : (i) à la transmission verticale, à savoir si la virémie des veaux infectés verticalement est suffisante pour qu'ils puissent transmettre le BTV et s'ils restent immunisés sur le long terme ; la réponse à ces questions permettra de savoir si cette voie de transmission a un véritable impact sur la propagation du BTV-8 ; (ii) à la persistance d'une immunité vaccinale au long terme, car si l'on a mis en évidence la persistance d'anticorps jusqu'à cinq ans après la vaccination, des études cliniques sont nécessaires pour savoir s'ils restent protecteurs.

6. Conclusion

Ces travaux de thèses ont permis d'améliorer la compréhension de la dynamique de circulation du BTV-8 dans le cheptel français, d'évaluer l'impact des mesures de contrôle mises en place et de proposer des pistes d'améliorations. Nous avons utilisé plusieurs méthodes de modélisation statistique et mathématique en vue d'informer les décideurs en matière de gestion des épizooties de FCO. Nous espérons que les implications pratiques qui en découlent seront prises en considération.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSA, 2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur le risque de diffusion de la fièvre catarrhale ovine à sérotypes 1 et 8 en France et les mesures associées pour en diminuer le niveau, Saisine 2008-SA-0033.
- Allepuz, A., García-Bocanegra, I., Napp, S., Casal, J., Arenas, A., Saez, M., González, M.A., 2010. Monitoring bluetongue disease (BTV-1) epidemic in southern Spain during 2007. *Prev. Vet. Med.* 96, 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.06.005>
- Anderson, R., May, R., 1992. *Infectious diseases of humans. Dynamics and control*, Oxford University Press.
- ANSES, 2015. Avis de l'ANSES relatif à « l'évaluation du risque lié à la réapparition du sérotype 8 de la FCO en France continentale », Saisine 2015-SA-0226. Maisons-Alfort.
- Arenas-Montes, A., Paniagua, J., Arenas, A., Lorca-Oró, C., Carbonero, A., Cano-Terriza, D., García-Bocanegra, I., 2016. Spatial-temporal Trends and Factors Associated with the Bluetongue Virus Seropositivity in Large Game Hunting Areas from Southern Spain. *Transbound. Emerg. Dis.* 63, e339–346. <https://doi.org/10.1111/tbed.12309>
- Ayllón, T., Nijhof, A.M., Weiher, W., Bauer, B., Allène, X., Clausen, P.-H., 2014. Feeding behaviour of *Culicoides* spp. (Diptera: Ceratopogonidae) on cattle and sheep in northeast Germany. *Parasit. Vectors* 7, 34. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-34>
- Backx, A., Heutink, R., van Rooij, E., van Rijn, P., 2009. Transplacental and oral transmission of wild-type bluetongue virus serotype 8 in cattle after experimental infection. *Vet. Microbiol.* 138, 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.04.003>
- Baldet, T., Delécolle, J.C., Mathieu, B., de La Rocque, S., Roger, F., 2004. Entomological surveillance of bluetongue in France in 2002. *Vet Ital.* 40, 226-31.
- Baldet, T., Delécolle, J.C., Cêtre-Sossah, C., Mathieu, B., Meiswinkel, R., Gerbier, G., 2008. Indoor activity of *Culicoides* associated with livestock in the bluetongue virus (BTV) affected region of northern France during autumn 2006. *Prev. Vet. Med.* 87, 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2008.06.014>
- Batten, C.A., Edwards, L., Oura, C. a. L., 2013. Evaluation of the humoral immune responses in adult cattle and sheep, 4 and 2.5 years post-vaccination with a bluetongue serotype 8 inactivated vaccine. *Vaccine* 31, 3783–3785. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.033>
- Beaumont, M., Cornuet, C., Marin, J., Robert, C., 2009. Adaptive approximate Bayesian computation. *Biometrika* 96, 983–990.
- Belbis, G., Bréard, E., Cordonnier, N., Moulin, V., Desprat, A., Sailleau, C., Viarouge, C., Doceul, V., Zientara, S., Millemann, Y., 2013. Evidence of transplacental transmission of bluetongue virus serotype 8 in goats. *Vet. Microbiol.* 166, 394–404. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.06.020>
- Bernard, C., 2018. Cartographie des zones de cohabitation entre bovins et espèces sauvages en France : application à la surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage (Mémoire de master), M2 d'écologie fonctionnelle, comportementale et évolutive. ANSES, ONCFS.
- Bernoulli, D., 1760. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir». *Académie Sci. Paris* 1760.
- Bessell, P.R., Searle, K.R., Auty, H.K., Handel, I.G., Purse, B.V., Bronsvoort, B.M. de C., 2016. Assessing the potential for Bluetongue virus 8 to spread and vaccination strategies in Scotland. *Sci. Rep.* 6, 38940. <https://doi.org/10.1038/srep38940>

Bibliographie

- Birley MH, Boorman JPT, 1982. Journal Article Estimating the Survival and Biting Rates of Haematophagous Insects, with Particular Reference to the *Culicoides obsoletus* Group (Diptera, Ceratopogonidae) in Southern England Published by: British Ecological Society DOI: <https://www.jstor.org/stable/4315> Page Count: 14. *J. Anim. Ecol.* 51, 135–148. <https://doi.org/10.2307/4315>
- Blaker, H., 2000. Confidence curves and improved exact confidence intervals for discrete distributions. *Can. J. Stat.* 28, 783–798. <https://doi.org/10.2307/3315916>
- Boender, G.J., Hagensmaars, T.J., Elbers, A.R.W., Gethmann, J.M., Meroc, E., Guis, H., de Koeijer, A.A., 2014. Confirmation of spatial patterns and temperature effects in Bluetongue virus serotype-8 transmission in NW-Europe from the 2007 reported case data. *Vet. Res.* 45, 75. <https://doi.org/10.1186/s13567-014-0075-x>
- Bournez, L., Cavalerie, L., Sailleau, C., Bréard, E., Zanella, G., Servan de Almeida, R., Pédarrieu, A., Garin, E., Tourette, I., Dion, F., Hendrikx, P., Calavas, D., 2018. Estimation of French cattle herd immunity against bluetongue serotype 8 at the time of its re-emergence in 2015. *BMC Vet. Res.* 14, 65. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1388-1>
- Bournez, L., Sailleau, C., Bréard, E., Almeida, R., Servan, Pédarrieu, A., Libeau, G., Zientara, S., Zanella, G., Hosteing, S., P, H., Calavas, D., Bronner, A., Tourette, I., Dion, F., Garin, E., Troyano-Groux, A., Desvaux, S., Fediaevsky, A., Cavalerie, L., 2016a. Bilan de la situation au 31 août 2016 pour la FCO BTV-8: reprise de la circulation virale. *Cent. Ressour. Épidémiologie*.
- Bournez, L., Sailleau, C., Bréard, E., Servan de Almeida, R., Pédarrieu, A., Libeau, G., Zientara, S., Zanella, G., Hendrickx, P., Calavas, D., Tourette, I., Dion, F., Garin, E., Desvaux, S., Fediaevsky, A., Calaverie, L., 2016b. Bilan de la situation relative à la FCO sérotype 8 en France continentale, au 3 novembre 2016. *Cent. Ressour. Épidémiologie*.
- Bournez, L., Sailleau, C., Bréard, E., Servan de Almeida, R., Pédarrieu, A., Libeau, G., Zientara, S., Zanella, G., Hendrickx, P., Calavas, D., Tourette, I., Dion, F., Garin, E., Fediaevsky, A., Meyrueix, A., Calaverie, L., 2017. Bilan de la situation relative à la FCO de sérotype 8 en France continentale, au 31 décembre 2016. *Cent. Ressour. Épidémiologie*.
- Bowen, R.A., Howard, T.H., 1984. Transmission of bluetongue virus by intrauterine inoculation or insemination of virus-containing bovine semen. *Am. J. Vet. Res.* 45, 1386–1388.
- Brand, S.P.C., Keeling, M.J., 2017. The impact of temperature changes on vector-borne disease transmission: *Culicoides* midges and bluetongue virus. *J. R. Soc. Interface* 14. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.0481>
- Bréard, E., Sailleau, C., Quenault, H., Lucas, P., Viarouge, C., Touzain, F., Fablet, A., Vitour, D., Attoui, H., Zientara, S., Blanchard, Y., 2016. Complete Genome Sequence of Bluetongue Virus Serotype 8, Which Reemerged in France in August 2015. *Genome Announc.* 4. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00163-16>
- Brugger, K., Rubel, F., 2013. Bluetongue disease risk assessment based on observed and projected *Culicoides obsoletus* spp. vector densities. *PloS One* 8, e60330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060330>
- Burrows, W., 1960. Review of the book entitled *Catalytic Models in Epidemiology* by Hugo Muench. *Science* 131, 1091–1092. <https://doi.org/10.1126/science.131.3407.1091>
- Calavas, D., Legrand, R., Morignat, E., 2010. Typologie des signes cliniques de la FCO de type 8 chez les bovins et les ovins. *Nouv Prat Vet* 3, 7–14.
- Carpenter, S., Groschup, M.H., Garros, C., Felipe-Bauer, M.L., Purse, B.V., 2013. *Culicoides* biting midges, arboviruses and public health in Europe. *Antiviral Res.* 100, 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.020>

Bibliographie

- Carpenter, S., Wilson, A., Barber, J., Veronesi, E., Mellor, P., Venter, G., Gubbins, S., 2011. Temperature dependence of the extrinsic incubation period of orbiviruses in *Culicoides* biting midges. *PloS One* 6, e27987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027987>
- Carpenter, S., Wilson, A., Mellor, P.S., 2009. *Culicoides* and the emergence of bluetongue virus in northern Europe. *Trends Microbiol.* 17, 172–178. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2009.01.001>
- Cauchemez, S., Ledrans, M., Poletto, C., Quenel, P., de Valk, H., Colizza, V., Boëlle, P.Y., 2014. Local and regional spread of chikungunya fever in the Americas. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 19, 20854.
- Charron, M.V.P., Seegers, H., Langlais, M., Ezanno, P., 2011. Seasonal spread and control of Bluetongue in cattle. *J. Theor. Biol.* 291, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2011.08.041>
- Coetzee, P., Stokstad, M., Myrmel, M., Mutowembwa, P., Loken, T., Venter, E.H., Van Vuuren, M., 2013. Transplacental infection in goats experimentally infected with a European strain of bluetongue virus serotype 8. *Vet. J. Lond. Engl.* 197, 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.005>
- Courtejoie, N., Bournez, L., Zanella, G., Durand, B., 2019. Quantifying bluetongue vertical transmission in French cattle from surveillance data. *Vet. Res.*
- Courtejoie, N., Durand, B., Bournez, L., Gorlier, A., Bréard, E., Sailleau, C., Vitour, D., Zientara, S., Baurier, F., Gourmelen, C., Benoit, F., Achour, H., Milard, C., Poliak, S., Pagneux, C., Viarouge, C., Zanella, G., 2018a. Circulation of bluetongue virus 8 in French cattle, before and after the re-emergence in 2015. *Transbound. Emerg. Dis.* 65, 281–284. <https://doi.org/10.1111/tbed.12652>
- Courtejoie, N., Durand, B., Bréard, E., Sailleau, C., Vitour, D., Zientara, S., Gorlier, A., Baurier, F., Gourmelen, C., Benoit, F., Achour, H., Milard, C., Poliak, S., Pagneux, C., Viarouge, C., Zanella, G., 2018b. Serological status for BTV-8 in French cattle prior to the 2015 re-emergence. *Transbound. Emerg. Dis.* 65, e173–e182. <https://doi.org/10.1111/tbed.12718>
- Courtejoie, N., Salje, H., Durand, B., Zanella, G., Cauchemez, S., 2018c. Using serological studies to reconstruct the history of bluetongue epidemic in French cattle under successive vaccination campaigns. *Epidemics.* <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2018.05.005>
- Courtejoie, N., Zanella, G., Durand, B., 2018d. Bluetongue transmission and control in Europe: A systematic review of compartmental mathematical models. *Prev. Vet. Med.* 156, 113–125. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.05.012>
- Darpel, K.E., Batten, C.A., Veronesi, E., Williamson, S., Anderson, P., Dennison, M., Clifford, S., Smith, C., Philips, L., Bidewell, C., Bachanek-Bankowska, K., Sanders, A., Bin-Tarif, A., Wilson, A.J., Gubbins, S., Mertens, P.P.C., Oura, C.A., Mellor, P.S., 2009. Transplacental Transmission of Bluetongue Virus 8 in Cattle, UK. *Emerg. Infect. Dis.* 15, 2025–2028. <https://doi.org/10.3201/eid1512.090788>
- De Clercq, K., De Leeuw, I., Verheyden, B., Vandemeulebroucke, E., Vanbinst, T., Herr, C., Méroc, E., Bertels, G., Steurbaut, N., Miry, C., De Bleecker, K., Maquet, G., Bughin, J., Saulmont, M., Lebrun, M., Sustronck, B., De Deken, R., Hooyberghs, J., Houdart, P., Raemaekers, M., Mintiens, K., Kerkhofs, P., Goris, N., Vandenbussche, F., 2008. Transplacental infection and apparently immunotolerance induced by a wild-type bluetongue virus serotype 8 natural infection. *Transbound. Emerg. Dis.* 55, 352–359. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2008.01044.x>
- de Koeijer, A.A., Boender, G.J., Nodelijk, G., Staubach, C., Meroc, E., Elbers, A.R.W., 2011. Quantitative analysis of transmission parameters for bluetongue virus serotype 8 in Western Europe in 2006. *Vet. Res.* 42, 53. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-53>
- Del Moral, P., Doucet, A., Jasra, A., 2006. Sequential Monte Carlo Samplers. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Stat. Methodol.* 68, 411–436.

Bibliographie

- Dengue Hack Challenge. Sharing skills, data and ideas to build better outbreak prediction models using a streaming open data environment. URL <https://denguehack.org/>
- Desmecht, D., Bergh, R.V., Sartelet, A., Leclerc, M., Mignot, C., Misse, F., Sudraud, C., Berthemin, S., Jolly, S., Mousset, B., Linden, A., Coignoul, F., Cassart, D., 2008. Evidence for transplacental transmission of the current wild-type strain of bluetongue virus serotype 8 in cattle. *Vet. Rec.* 163, 50–52. <https://doi.org/10.1136/vr.163.2.50>
- DGAL/SDSPA, 2008. Note d'information : Fièvre catarrhale ovine – Stratégie vaccinale BTV 8.
- Di Gialleonardo, L., Migliaccio, P., Teodori, L., Savini, G., 2011. The length of BTV-8 viraemia in cattle according to infection doses and diagnostic techniques. *Res. Vet. Sci.* 91, 316–320. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.12.017>
- Dohoo, I., Martin, W., Stryhn, H., 2009. *Veterinary Epidemiologic Research – 2nd Edition*, VER Inc. ed.
- Drouet, M., 2010. Synthèse sur l'évolution des mesures de «policesanitaire» mises en place vis-à-vis de la FCO en France. *Bull. Épidémiologique* 35, 13–14.
- Drovandi, C.C., Pettitt, A.N., 2011. Estimation of parameters for macroparasite population evolution using approximate bayesian computation. *Biometrics* 67, 225–233. <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2010.01410.x>
- Dubé, C., Ribble, C., Kelton, D., McNab, B., 2009. A review of network analysis terminology and its application to foot-and-mouth disease modelling and policy development. *Transbound. Emerg. Dis.* 56, 73–85. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2008.01064.x>
- Ducheyne, E., Lange, M., Van der Stede, Y., Meroc, E., Durand, B., Hendrickx, G., 2011. A stochastic predictive model for the natural spread of bluetongue. *Prev. Vet. Med.* 99, 48–59. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.01.003>
- Durand, B., Zanella, G., Biteau-Coroller, F., Locatelli, C., Baurier, F., Simon, C., Le Dréan, E., Delaval, J., Prengère, E., Beauté, V., Guis, H., 2010. Anatomy of bluetongue virus serotype 8 epizootic wave, France, 2007-2008. *Emerg. Infect. Dis.* 16, 1861–1868. <https://doi.org/10.3201/eid1612.100412>
- Dutta, B.L., Ezanno, P., Vergu, E., 2014. Characteristics of the spatio-temporal network of cattle movements in France over a 5-year period. *Prev Vet Med.* 117, 79–94.
- EFSA AHAW Panel (EFSA Panel on Animal Health and Welfare), 2017. Scientific opinion on bluetongue: control, surveillance and safe movement of animals. *EFSA J.* 15(3):4698. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4698>
- Eide, G.E., Gefeller, O., 1995. Sequential and average attributable fractions as aids in the selection of preventive strategies. *J. Clin. Epidemiol.* 48, 645–655.
- Elbers, A.R.W., Backx, A., Meroc, E., Gerbier, G., Staubach, C., Hendrickx, G., van der Spek, A., Mintiens, K., 2008. Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006. I. Detection of first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands. *Prev. Vet. Med.* 87, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2008.06.004>
- Elbers, A.R.W., Meiswinkel, R., 2014. Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) host preferences and biting rates in the Netherlands: comparing cattle, sheep and the black-light suction trap. *Vet. Parasitol.* 205, 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.06.004>
- Ellies, M.-P., Bordeaux Sciences Agro, 2014. *Les filières animales françaises*, Lavoisier. ed, Tec & Doc - Collection Synthèse agricole. Paris.

Bibliographie

- Ensoy, C., Aerts, M., Welby, S., Van der Stede, Y., Faes, C., 2013. A dynamic spatio-temporal model to investigate the effect of cattle movements on the spread of bluetongue BTV-8 in Belgium. *PloS One* 8, e78591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078591>
- Eschbaumer, M., Eschweiler, J., Hoffmann, B., 2012. Long-term persistence of neutralising antibodies against bluetongue virus serotype 8 in naturally infected cattle. *Vaccine* 30, 7142–7143. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.08.030>
- Eschbaumer, M., Wäckerlin, R., Rudolf, M., Keller, M., König, P., Zemke, J., Hoffmann, B., Beer, M., 2010. Infectious blood or culture-grown virus: a comparison of bluetongue virus challenge models. *Vet. Microbiol.* 146, 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.05.004>
- Faes, C., van der Stede, Y., Guis, H., Staubach, C., Ducheyne, E., Hendrickx, G., Mintiens, K., 2013. Factors affecting Bluetongue serotype 8 spread in Northern Europe in 2006: the geographical epidemiology. *Prev. Vet. Med.* 110, 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.11.026>
- Falconi, C., López-Olvera, J.R., Gortázar, C., 2011. BTV infection in wild ruminants, with emphasis on red deer: a review. *Vet. Microbiol.* 151, 209–219. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.02.011>
- Ferguson, N.M., Donnelly, C.A., Anderson, R.M., 2001a. Transmission intensity and impact of control policies on the foot and mouth epidemic in Great Britain. *Nature* 413, 542–548. <https://doi.org/10.1038/35097116>
- Ferguson, N.M., Donnelly, C.A., Anderson, R.M., 2001b. The foot-and-mouth epidemic in Great Britain: pattern of spread and impact of interventions. *Science* 292, 1155–1160. <https://doi.org/10.1126/science.1061020>
- Ferguson, N.M., Donnelly, C.A., Anderson, R.M., 1999. Transmission dynamics and epidemiology of dengue: insights from age-stratified sero-prevalence surveys. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 354, 757–768. <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0428>
- Flannery, J., Sanz-Bernardo, B., Ashby, M., Brown, H., Carpenter, S., Cooke, L., Corla, A., Frost, L., Gubbins, S., Hicks, H., Qureshi, M., Rajko-Nenow, P., Sanders, C., Tully, M., Bréard, E., Sailleau, C., Zientara, S., Darpel, K., Batten, C., 2019. Evidence of reduced viremia, pathogenicity and vector competence in a re-emerging European strain of bluetongue virus serotype 8 in sheep. *Transbound. Emerg. Dis.* <https://doi.org/10.1111/tbed.13131>
- France Agrimer, 2018. Données statistiques 2017 : les produits laitiers et carnés, Marchés, études et prospective.
- Galleau, G., Hamers, C., Blosse, A., Bolon, A., Blanchet, M., Goutebroze, S., 2009. Can vaccination prevent transplacental transmission of BTV-8? *Proc. Epizone 3rd Ed. Antalya Turk.* 12–15 May 2009.
- Garros, C., Duhayon, M., Cavalerie, L., Lefrancois, T., Fediaevsky, A., Balenghien, T., 2018. La surveillance entomologique des populations de Culicoides en France pendant la période supposée d'inactivité vectorielle 2015-2016. *Bull. Épidémiologique* 83.
- Gerry, A.C., Mullens, B.A., 2000. Seasonal abundance and survivorship of *Culicoides sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae) at a southern California dairy, with reference to potential bluetongue virus transmission and persistence. *J. Med. Entomol.* 37, 675–688.
- Goffredo, M., Romeo, G., Monaco, F., Di Gennaro, A., Savini, G., 2004. Laboratory survival and blood feeding response of wild-caught *Culicoides obsoletus* Complex (Diptera: Ceratopogonidae) through natural and artificial membranes. *Vet. Ital.* 40, 282–285.
- Graesbøll, K., Bødker, R., Enøe, C., Christiansen, L.E., 2012. Simulating spread of Bluetongue Virus by flying vectors between hosts on pasture. *Sci. Rep.* 2, 863. <https://doi.org/10.1038/srep00863>

Bibliographie

- Græsbøll, K., Enøe, C., Bødker, R., Christiansen, L.E., 2014. Optimal vaccination strategies against vector-borne diseases. *Spat. Spatio-Temporal Epidemiol.* 11, 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2014.07.005>
- Gubbins, S., Carpenter, S., Baylis, M., Wood, J.L.N., Mellor, P.S., 2008. Assessing the risk of bluetongue to UK livestock: uncertainty and sensitivity analyses of a temperature-dependent model for the basic reproduction number. *J. R. Soc. Interface* 5, 363–371. <https://doi.org/10.1098/rsif.2007.1110>
- Gubbins, S., Hartemink, N.A., Wilson, A.J., Moulin, V., Vonk Noordegraaf, C.A., van der Sluijs, M.T.W., de Smit, A.J., Sumner, T., Klinkenberg, D., 2012. Scaling from challenge experiments to the field: Quantifying the impact of vaccination on the transmission of bluetongue virus serotype 8. *Prev. Vet. Med.* 105, 297–308. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.02.016>
- Gubbins, S., Szymaragd, C., Burgin, L., Wilson, A., Volkova, V., Gloster, J., Gunn, G.J., 2010. Assessing the consequences of an incursion of a vector-borne disease I. Identifying feasible incursion scenarios for bluetongue in Scotland. *Epidemics* 2, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2010.05.001>
- Guis, H., Caminade, C., Calvete, C., Morse, A.P., Tran, A., Baylis, M., 2012. Modelling the effects of past and future climate on the risk of bluetongue emergence in Europe. *J. R. Soc. Interface* 9, 339–350. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0255>
- Guis, H., Tran, A., de La Rocque, S., Baldet, T., Gerbier, G., Barragué, B., Biteau-Coroller, F., Roger, F., Viel, J.-F., Mauny, F., 2007. Use of high spatial resolution satellite imagery to characterize landscapes at risk for bluetongue. *Vet. Res.* 38, 669–683. <https://doi.org/10.1051/vetres:2007025>
- Guyot, H., Mauroy, A., Kirschvink, N., Rollin, F., Saegarman, C., 2008. Clinical aspects of bluetongue in ruminants, Bluetongue in Northern Europe. *OIE Publ.* 34–52.
- Haider, N., Kirkeby, C., Kristensen, B., Kjær, L.J., Sørensen, J.H., Bødker, R., 2017. Microclimatic temperatures increase the potential for vector-borne disease transmission in the Scandinavian climate. *Sci. Rep.* 7, 8175. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08514-9>
- Hartemink, N.A., Purse, B.V., Meiswinkel, R., Brown, H.E., de Koeijer, A., Elbers, A.R.W., Boender, G.-J., Rogers, D.J., Heesterbeek, J. a. P., 2009. Mapping the basic reproduction number (R_0) for vector-borne diseases: a case study on bluetongue virus. *Epidemics* 1, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2009.05.004>
- Hendrickx, G., 2009. The spread of bluetongue in Europe. *Small Rumin. Res.* 86, 34–39.
- Hendrickx, G., Gilbert, M., Staubach, C., Elbers, A., Mintiens, K., Gerbier, G., Ducheyne, E., 2008. A wind density model to quantify the airborne spread of *Culicoides* species during north-western Europe bluetongue epidemic, 2006. *Prev. Vet. Med.* 87, 162–181. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2008.06.009>
- Hoffmann, B., Eschbaumer, M., Beer, M., 2009. Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR Assays Specifically Detecting Bluetongue Virus Serotypes 1, 6, and 8. *J. Clin. Microbiol.* 47, 2992–2994. <https://doi.org/10.1128/JCM.00599-09>
- Howard, T.H., Bowen, R.A., Pickett, B.W., 1985. Isolation of bluetongue virus from bull semen. *Prog. Clin. Biol. Res.* 178, 127–134.
- Idele, 2016. Les effectifs de bovins présents en France au 1er janvier, depuis 2003. Institut de l'élevage.
- IDVet, 2014. ID Screen Bluetongue Competition: Manufacturer's manual.
- Institut de l'élevage, 2017. Dossier annuel ovins (No. 488), Economie de l'élevage.
- Institut de l'élevage, 2016. Cas type ob11, Références.

Bibliographie

- Jeantet, M., Lopez, A., 2014. Rapport sur l'évaluation médico-économique en santé. Inspection générale des affaires sociales.
- Kao, R.R., Danon, L., Green, D.M., Kiss, I.Z., 2006. Demographic structure and pathogen dynamics on the network of livestock movements in Great Britain. *Proc. Biol. Sci.* 273, 1999–2007. <https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3505>
- Katz, J., Alstad, D., Gustafson, G., Evermann, J., 1994. Diagnostic analysis of the prolonged bluetongue virus RNA presence found in the blood of naturally infected cattle and experimentally infected sheep. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc* 6, 139–142. <https://doi.org/10.1177/104063879400600201>
- Keeling, M., Rohani, P., 2007. Modeling infectious diseases in humans and animals, Princeton University Press.
- Kirkeby C, Bødker R, Stockmarr A, Enøe C, 2009. Association between land cover and Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) breeding sites on four Danish cattle farms. *Entomol. Fenn.* 20, 228–232.
- Kluiters, G., Swales, H., Baylis, M., 2015. Local dispersal of palaeartic Culicoides biting midges estimated by mark-release-recapture. *Parasit. Vectors* 8, 86. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0658-z>
- Lenormand, M., Jabot, F., Deffuant, G., 2013. Adaptive approximate Bayesian computation for complex models. *Comput. Stat.* 28, 2777–2796. <https://doi.org/10.1007/s00180-013-0428-3>
- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P.C., Ioannidis, J.P.A., Clarke, M., Devereaux, P.J., Kleijnen, J., Moher, D., 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 339, b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- MacLachlan, N.J., 2004. Bluetongue: pathogenesis and duration of viraemia. *Vet. Ital.* 40, 462–467.
- MacLachlan, N.J., Henderson, C., Schwartz-Cornil, I., Zientara, S., 2014. The immune response of ruminant livestock to bluetongue virus: from type I interferon to antibody. *Virus Res.* 182, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.09.040>
- MacLachlan, N.J., Nunamaker, R.A., Katz, J.B., Sawyer, M.M., Akita, G.Y., Osburn, B.I., Tabachnick, W.J., 1994. Detection of bluetongue virus in the blood of inoculated calves: comparison of virus isolation, PCR assay, and in vitro feeding of Culicoides variipennis. *Arch. Virol.* 136, 1–8.
- Magliano, A., Scaramozzino, P., Ravagnan, S., Montarsi, F., DA Rold, G., Cincinelli, G., Moni, A., Silvestri, P., Carvelli, A., DE Liberato, C., 2018. Indoor and outdoor winter activity of Culicoides biting midges, vectors of bluetongue virus, in Italy. *Med. Vet. Entomol.* 32, 70–77. <https://doi.org/10.1111/mve.12260>
- Marjoram, P., Molitor, J., Plagnol, V., Tavaré, S., 2003. Markov chain Monte Carlo without likelihoods. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 15324–15328. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306899100>
- Martinelle, L., Dal Pozzo, F., Sarradin, P., De Leeuw, I., De Clercq, K., Thys, C., Ziant, D., Thiry, E., Saegerman, C., 2011. Two alternative inocula to reproduce bluetongue virus serotype 8 disease in calves. *Vaccine* 29, 3600–3609. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.055>
- Martinelle, L., Dal Pozzo, F., Thys, C., De Leeuw, I., Van Campe, W., De Clercq, K., Thiry, E., Saegerman, C., 2018. Assessment of cross-protection induced by a bluetongue virus (BTV) serotype 8 vaccine towards other BTV serotypes in experimental conditions. *Vet. Res.* 49. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0556-4>
- Mellor, P.S., 1990. The replication of bluetongue virus in Culicoides vectors. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 162, 143–161.

Bibliographie

- Mellor, P.S., Boorman, J., 1995. The transmission and geographical spread of African horse sickness and bluetongue viruses. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 89, 1–15.
- Mellor, P.S., Boorman, J., Baylis, M., 2000. Culicoides biting midges: their role as arbovirus vectors. *Annu. Rev. Entomol.* 45, 307–340. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.45.1.307>
- Mellor, P.S., Carpenter, S., Harrup, L., Baylis, M., Mertens, P.P.C., 2008. Bluetongue in Europe and the Mediterranean Basin: history of occurrence prior to 2006. *Prev. Vet. Med.* 87, 4–20. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2008.06.002>
- Menzies, F.D., McCullough, S.J., McKeown, I.M., Forster, J.L., Jess, S., Batten, C., Murchie, A.K., Gloster, J., Fallows, J.G., Pelgrim, W., Mellor, P.S., Oura, C. a. L., 2008. Evidence for transplacental and contact transmission of bluetongue virus in cattle. *Vet. Rec.* 163, 203–209.
- Mercier, A., Bronner, A., Calavas, D., Cauchard, J., Falala, S., Bréard, E., Sailleau, C., Zientara, S., Grandcollot-Chabot, M., Pandolfi, F., 2018. Situation de la fièvre catarrhale ovine en Europe - point de situation au 15 janvier 2018. Plateforme ESA.
- Méroc, E., Faes, C., Herr, C., Staubach, C., Verheyden, B., Vanbinst, T., Vandenbussche, F., Hooyberghs, J., Aerts, M., De Clercq, K., Mintiens, K., 2008. Establishing the spread of bluetongue virus at the end of the 2006 epidemic in Belgium. *Vet. Microbiol.* 131, 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.03.012>
- Méroc, E., Herr, C., Verheyden, B., Hooyberghs, J., Houdart, P., Raemaekers, M., Vandenbussche, F., De Clercq, K., Mintiens, K., 2009. Bluetongue in Belgium: episode II. *Transbound. Emerg. Dis.* 56, 39–48. <https://doi.org/10.1111/j.1865-1682.2008.01063.x>
- Metcalf, C.J.E., Farrar, J., Cutts, F.T., Basta, N.E., Graham, A.L., Lessler, J., Ferguson, N.M., Burke, D.S., Grenfell, B.T., 2016. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet Lond. Engl.* 388, 728–730. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30164-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30164-7)
- Mintiens, K., Méroc, E., Faes, C., Abrahantes, J.C., Hendrickx, G., Staubach, C., Gerbier, G., Elbers, A.R.W., Aerts, M., De Clercq, K., 2008. Impact of human interventions on the spread of bluetongue virus serotype 8 during the 2006 epidemic in north-western Europe. *Prev. Vet. Med.* 87, 145–161. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2008.06.010>
- Mounaix, B., Caillaud, D., Echevarria, L., Reynaud, D., Fraboulet, M., Gorceix, M., Dupont, L., David, V., Lucbert, J., 2010. Estimation des impacts technico-économiques de la FCO-8 en 2007 au niveau de l'élevage. *Bull. Épidémiologique* 35, 17–19.
- Mounaix, B., David, V., Lucbert, J., 2008. Impact technico-économique de la FCO dans les élevages ovins et bovins français (No. 130838028). Institut de l'élevage.
- Mullens, B.A., Gerry, A.C., Lysyk, T.J., Schmidtman, E.T., 2004. Environmental effects on vector competence and virogenesis of bluetongue virus in Culicoides: interpreting laboratory data in a field context. *Vet. Ital.* 40, 160–166.
- Napp, S., Allepuz, A., García-Bocanegra, I., Alba, A., Vilar, M.J., Casal, J., 2011a. Quantitative assessment of the probability of bluetongue virus transmission by bovine semen and effectiveness of preventive measures. *Theriogenology* 75, 920–932. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.10.035>
- Napp, S., Allepuz, A., Purse, B.V., Casal, J., García-Bocanegra, I., Burgin, L.E., Searle, K.R., 2016. Understanding Spatio-Temporal Variability in the Reproduction Ratio of the Bluetongue (BTV-1) Epidemic in Southern Spain (Andalusia) in 2007 Using Epidemic Trees. *PLOS ONE* 11, e0151151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151151>

Bibliographie

- Napp, S., Gubbins, S., Calistri, P., Allepuz, A., Alba, A., García-Bocanegra, I., Giovannini, A., Casal, J., 2011b. Quantitative assessment of the probability of bluetongue virus overwintering by horizontal transmission: application to Germany. *Vet. Res.* 42, 4. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-4>
- Ninio, C., 2011. Fièvre catarrhale ovine dans les Ardennes : étude de la biologie des Culicoides et de leur rôle épidémiologique. Université Reims Champagne-Ardenne.
- Osborne, C.J., Mayo, C.E., Mullens, B.A., McDermott, E.G., Gerry, A.C., Reisen, W.K., MacLachlan, N.J., 2015. Lack of Evidence for Laboratory and Natural Vertical Transmission of Bluetongue Virus in *Culicoides sonorensis* (Diptera: Ceratopogonidae). *J. Med. Entomol.* 52, 274–277. <https://doi.org/10.1093/jme/tju063>
- Otte, M.J., Gumm, I.D., 1997. Intra-cluster correlation coefficients of 20 infections calculated from the results of cluster-sample surveys. *Prev. Vet. Med.* 31, 147–150.
- Oura, C. a. L., Edwards, L., Batten, C.A., 2012. Evaluation of the humoral immune response in adult dairy cattle three years after vaccination with a bluetongue serotype 8 inactivated vaccine. *Vaccine* 30, 112–115. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.100>
- Oura, C. a. L., Wood, J.L.N., Floyd, T., Sanders, A.J., Bin-Tarif, A., Henstock, M., Edwards, L., Simmons, H., Batten, C.A., 2010. Colostral antibody protection and interference with immunity in lambs born from sheep vaccinated with an inactivated Bluetongue serotype 8 vaccine. *Vaccine* 28, 2749–2753. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.028>
- Palisson, A., Courcoul, A., Durand, B., 2017. Analysis of the Spatial Organization of Pastures as a Contact Network, Implications for Potential Disease Spread and Biosecurity in Livestock, France, 2010. *PLoS One* 12, e0169881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169881>
- Pandolfi, F., Bronner, A., Bréard, E., Calavas, D., Chabot, M., Dion, C., Garin, E., Jambon, M., Sailleau, C., Tourette, I., Zanella, G., 2017. Bilan de la situation relative à la fièvre catarrhale ovine de sérotype 8 (FCO-8) en France continentale au 11 septembre 2017. Plateforme ESA.
- Pandolfi, F., Zanella, G., Zientara, S., Sailleau, C., Dion, F., Garin, E., Tourette, I., Bréard, E., Grandcollot-Chabot, M., Mollaret, E., Bronner, A., Calavas, D., 2018. Les signes cliniques induits par les virus BTV-4 et BTV-8 en France métropolitaine. Plateforme ESA.
- Pascual-Linaza, A.V., Martínez-López, B., Pfeiffer, D.U., Moreno, J.C., Sanz, C., Sánchez-Vizcaíno, J.M., 2014. Evaluation of the spatial and temporal distribution of and risk factors for Bluetongue serotype 1 epidemics in sheep Extremadura (Spain), 2007-2011. *Prev. Vet. Med.* 116, 279–295. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.05.009>
- Perrin, J., Languille, J., Sailleau, C., Bréard, E., Desprat, A., Viarouge, C., Zientara, S., 2013. Surveillance de la fièvre catarrhale ovine en 2012 : recouvrement du statut indemne en France continentale. *Bull. Épidémiologique* 35–38.
- Pioz, M., Guis, H., Calavas, D., Durand, B., Abrial, D., Ducrot, C., 2011. Estimating front-wave velocity of infectious diseases: a simple, efficient method applied to bluetongue. *Vet. Res.* 42, 60. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-60>
- Pioz, M., Guis, H., Crespin, L., Gay, E., Calavas, D., Durand, B., Abrial, D., Ducrot, C., 2012. Why did bluetongue spread the way it did? Environmental factors influencing the velocity of bluetongue virus serotype 8 epizootic wave in France. *PLoS One* 7, e43360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043360>
- Pioz, M., Guis, H., Pleydell, D., Gay, E., Calavas, D., Durand, B., Ducrot, C., Renaud, L., 2014. Did vaccination slow the spread of bluetongue in France? *PLoS One* 9, e85444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085444>

Bibliographie

- Pudlo, P., Marin, J.-M., Estoup, A., Cornuet, J.-M., Gautier, M., Robert, C.P., 2016. Reliable ABC model choice via random forests. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 32, 859–866. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv684>
- Purse, B.V., Mellor, P.S., Rogers, D.J., Samuel, A.R., Mertens, P.P.C., Baylis, M., 2005. Climate change and the recent emergence of bluetongue in Europe. *Nat. Rev. Microbiol.* 3, 171–181. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1090>
- Racloz, V., Venter, G., Griot, C., Stärk, K.D.C., 2008. Estimating the temporal and spatial risk of bluetongue related to the incursion of infected vectors into Switzerland. *BMC Vet. Res.* 4, 42. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-4-42>
- Rasmussen, L.D., Savini, G., Lorusso, A., Bellacicco, A., Palmarini, M., Caporale, M., Rasmussen, T.B., Belsham, G.J., Bøtner, A., 2013. Transplacental transmission of field and rescued strains of BTV-2 and BTV-8 in experimentally infected sheep. *Vet. Res.* 44, 75. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-75>
- Rautureau, S., Dufour, B., Durand, B., 2012. Structural vulnerability of the French swine industry trade network to the spread of infectious diseases. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* 6, 1152–1162. <https://doi.org/10.1017/S1751731111002631>
- R Core Team, 2013. R: A language and environment for statistical computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Rodríguez-Barraquer, I., Solomon, S.S., Kuganatham, P., Srikrishnan, A.K., Vasudevan, C.K., Iqbal, S.H., Balakrishnan, P., Solomon, S., Mehta, S.H., Cummings, D.A.T., 2015. The Hidden Burden of Dengue and Chikungunya in Chennai, India. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 9, e0003906. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003906>
- Rossi, S., Pioz, M., Beard, E., Durand, B., Gibert, P., Gauthier, D., Klein, F., Maillard, D., Saint-Andrieux, C., Saubusse, T., Hars, J., 2014. Bluetongue dynamics in French wildlife: exploring the driving forces. *Transbound. Emerg. Dis.* 61, e12–24. <https://doi.org/10.1111/tbed.12061>
- Saegerman, C., Berkvens, D., Mellor, P.S., 2008. Bluetongue epidemiology in the European Union. *Emerg. Infect. Dis.* 14, 539–544. <https://doi.org/10.3201/eid1404.071441>
- Saegerman, C., Bolkaerts, B., Baricalla, C., Raes, M., Wiggers, L., de Leeuw, I., Vandenbussche, F., Zimmer, J.-Y., Haubruge, E., Cassart, D., De Clercq, K., Kirschvink, N., 2011. The impact of naturally-occurring, trans-placental bluetongue virus serotype-8 infection on reproductive performance in sheep. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 187, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.11.012>
- Sailleau, C., Breard, E., Viarouge, C., Gorlier, A., Quenault, H., Hirchaud, E., Touzain, F., Blanchard, Y., Vitour, D., Zientara, S., 2018. Complete genome sequence of bluetongue virus serotype 4 that emerged on the French island of Corsica in December 2016. *Transbound. Emerg. Dis.* 65, e194–e197. <https://doi.org/10.1111/tbed.12660>
- Sailleau, C., Bréard, E., Viarouge, C., Vitour, D., Romey, A., Garnier, A., Fablet, A., Lowenski, S., Gorna, K., Caignard, G., Pagneux, C., Zientara, S., 2017a. Re-Emergence of Bluetongue Virus Serotype 8 in France, 2015. *Transbound. Emerg. Dis.* 64, 998–1000. <https://doi.org/10.1111/tbed.12453>
- Sailleau, C., Viarouge, C., Breard, E., Vitour, D., Zientara, S., 2017b. Ring trial 2016 for Bluetongue virus detection by real-time RT-PCR in France. *Vet. Med. Sci.* 3, 107–114. <https://doi.org/10.1002/vms3.63>
- Salje, H., Cauchemez, S., Alera, M.T., Rodríguez-Barraquer, I., Thaisomboonsuk, B., Srikiatkachorn, A., Lago, C.B., Villa, D., Klungthong, C., Tac-An, I.A., Fernandez, S., Velasco, J.M., Roque, V.G., Nisalak, A., Macareo, L.R., Levy, J.W., Cummings, D., Yoon, I.-K., 2016. Reconstruction of 60 Years

Bibliographie

- of Chikungunya Epidemiology in the Philippines Demonstrates Episodic and Focal Transmission. *J. Infect. Dis.* 213, 604–610. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv470>
- Sanders, C.J., Shortall, C.R., Gubbins, S., Burgin, L., Gloster, J., Harrington, R., Reynolds, D.R., Mellor, P.S., Carpenter, S., 2011. Influence of season and meteorological parameters on flight activity of *Culicoides* biting midges. *J. Appl. Ecol.* 48, 1355–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2664.2011.02051.x>
- Santman-Berends, I.M.G.A., Bartels, C.J.M., van Schaik, G., Stegeman, J.A., Vellema, P., 2010a. The increase in seroprevalence of bluetongue virus (BTV) serotype 8 infections and associated risk factors in Dutch dairy herds, in 2007. *Vet. Microbiol.* 142, 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.10.026>
- Santman-Berends, I.M.G.A., Hage, J.J., van Rijn, P.A., Stegeman, J.A., van Schaik, G., 2010b. Bluetongue virus serotype 8 (BTV-8) infection reduces fertility of Dutch dairy cattle and is vertically transmitted to offspring. *Theriogenology* 74, 1377–1384. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2010.06.008>
- Santman-Berends, I.M.G.A., Stegeman, J.A., Vellema, P., van Schaik, G., 2013. Estimation of the reproduction ratio (R(0)) of bluetongue based on serological field data and comparison with other BTV transmission models. *Prev. Vet. Med.* 108, 276–284. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.11.004>
- Santman-Berends, I.M.G.A., van Wuijckhuise, L., Vellema, P., van Rijn, P.A., 2010c. Vertical transmission of bluetongue virus serotype 8 virus in Dutch dairy herds in 2007. *Vet. Microbiol.* 141, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.010>
- Sarvašová, A., Kočíšová, A., Liptáková, E., Hiavatá, H., Mathieu, B., 2016. First insights into indoor and outdoor *Culicoides* activity related to the risk period for Bluetongue virus transmission in Eastern Slovakia. *Acta Parasitol.* 61, 743–755. <https://doi.org/10.1515/ap-2016-0103>
- Schulz, C., Bréard, E., Sailleau, C., Jenckel, M., Viarouge, C., Vitour, D., Palmarini, M., Gallois, M., Höper, D., Hoffmann, B., Beer, M., Zientara, S., 2016. Bluetongue virus serotype 27: detection and characterization of two novel variants in Corsica, France. *J. Gen. Virol.* 97, 2073–2083. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000557>
- Sedda, L., Brown, H.E., Purse, B.V., Burgin, L., Gloster, J., Rogers, D.J., 2012. A new algorithm quantifies the roles of wind and midge flight activity in the bluetongue epizootic in northwest Europe. *Proc. Biol. Sci.* 279, 2354–2362. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.2555>
- Sedda, L., Morley, D., Brown, H.E., 2015. Characteristics of Wind-Infective Farms of the 2006 Bluetongue Serotype 8 Epidemic in Northern Europe. *EcoHealth* 12, 461–467. <https://doi.org/10.1007/s10393-014-1008-x>
- Singer, R.S., MacLachlan, N.J., Carpenter, T.E., 2001. Maximal predicted duration of viremia in bluetongue virus-infected cattle. *J. Vet. Diagn. Investig. Off. Publ. Am. Assoc. Vet. Lab. Diagn. Inc* 13, 43–49. <https://doi.org/10.1177/104063870101300109>
- Stan Development Team, 2017. RStan: the R interface to Stan. R package version 2.14.2. <http://mc-stan.org/>
- Sumner, T., Burgin, L., Gloster, J., Gubbins, S., 2013. Comparison of pre-emptive and reactive strategies to control an incursion of bluetongue virus serotype 1 to Great Britain by vaccination. *Epidemiol. Infect.* 141, 102–114. <https://doi.org/10.1017/S0950268812000532>
- Sumner, T., Orton, R.J., Green, D.M., Kao, R.R., Gubbins, S., 2017. Quantifying the roles of host movement and vector dispersal in the transmission of vector-borne diseases of livestock. *PLoS Comput. Biol.* 13, e1005470. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005470>
- Szmaragd, C., Gunn, G.J., Gubbins, S., 2010a. Assessing the consequences of an incursion of a vector-borne disease. II. Spread of bluetongue in Scotland and impact of vaccination. *Epidemics* 2, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2010.05.002>

Bibliographie

- Szmaragd, C., Wilson, A.J., Carpenter, S., Wood, J.L.N., Mellor, P.S., Gubbins, S., 2010b. The spread of bluetongue virus serotype 8 in Great Britain and its control by vaccination. *PloS One* 5, e9353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009353>
- Szmaragd, C., Wilson, A.J., Carpenter, S., Wood, J.L.N., Mellor, P.S., Gubbins, S., 2009. A modeling framework to describe the transmission of bluetongue virus within and between farms in Great Britain. *PloS One* 4, e7741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007741>
- Tago, D., Hammitt, J.K., Thomas, A., Raboisson, D., 2014. Cost assessment of the movement restriction policy in France during the 2006 bluetongue virus episode (BTV-8). *Prev. Vet. Med.* 117, 577–589. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2014.10.010>
- Takamatsu, H.-H., Mellor, P.S., Mertens, P.P.C., 2004. A potential overwintering mechanism for bluetongue virus--recent findings. *Vet. Ital.* 40, 456–461.
- Turner, J., Bowers, R.G., Baylis, M., 2012. Modelling bluetongue virus transmission between farms using animal and vector movements. *Sci. Rep.* 2, 319. <https://doi.org/10.1038/srep00319>
- Turner, J., Jones, A.E., Heath, A.E., Wardeh, M., Caminade, C., Kluiters, G., Bowers, R.G., Morse, A.P., Baylis, M., 2019. The effect of temperature, farm density and foot-and-mouth disease restrictions on the 2007 UK bluetongue outbreak. *Sci. Rep.* 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35941-z>
- van der Sluijs, M., de Smit, A.J., Moormann, R.J.M., 2016. Vector independent transmission of the vector-borne bluetongue virus. *Crit. Rev. Microbiol.* 42, 57–64. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.879850>
- van der Sluijs, M., Schroer-Joosten, D.P.H., Fid-Fourkour, A., Smit, M., Vrijenhoek, M.P., Moulin, V., de Smit, A.J., Moormann, R.J.M., 2013a. Transplacental transmission of BTV-8 in sheep: BTV viraemia, antibody responses and vaccine efficacy in lambs infected in utero. *Vaccine* 31, 3726–3731. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.087>
- van der Sluijs, M., Schroer-Joosten, D.P.H., Fid-Fourkour, A., Vrijenhoek, M.P., Debyser, I., Gregg, D.A., Dufe, D.M., Moulin, V., Moormann, R.J.M., de Smit, A.J., 2012. Effect of vaccination with an inactivated vaccine on transplacental transmission of BTV-8 in mid term pregnant ewes and heifers. *Vaccine* 30, 647–655. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.10.106>
- van der Sluijs, M., Schroer-Joosten, D.P.H., Fid-Fourkour, A., Vrijenhoek, M.P., Debyser, I., Moulin, V., Moormann, R.J.M., de Smit, A.J., 2013b. Transplacental transmission of Bluetongue virus serotype 1 and serotype 8 in sheep: virological and pathological findings. *PloS One* 8, e81429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081429>
- van der Sluijs, M., Timmermans, M., Moulin, V., Noordegraaf, C.V., Vrijenhoek, M., Debyser, I., de Smit, A.J., Moormann, R., 2011. Transplacental transmission of Bluetongue virus serotype 8 in ewes in early and mid gestation. *Vet. Microbiol.* 149, 113–125. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.11.002>
- Viboud, C., Sun, K., Gaffey, R., Ajelli, M., Fumanelli, L., Merler, S., Zhang, Q., Chowell, G., Simonsen, L., Vespignani, A., RAPIDD Ebola Forecasting Challenge group, 2018. The RAPIDD ebola forecasting challenge: Synthesis and lessons learnt. *Epidemics* 22, 13–21. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2017.08.002>
- Vitour, D., Guillotin, J., Sailleau, C., Viarouge, C., Desprat, A., Wolff, F., Belbis, G., Durand, B., Bakkali-Kassimi, L., Breard, E., Zientara, S., Zanella, G., 2011. Colostral antibody induced interference of inactivated bluetongue serotype-8 vaccines in calves. *Vet. Res.* 42, 18. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-18>

Bibliographie

- Ward, M.P., Carpenter, T.E., Osburn, B.I., 1994. Host factors affecting seroprevalence of bluetongue virus infections of cattle. *Am. J. Vet. Res.* 55, 916–920.
- Wegmann, D., Leuenberger, C., Excoffier, L., 2009. Efficient approximate Bayesian computation coupled with Markov chain Monte Carlo without likelihood. *Genetics* 182, 1207–1218. <https://doi.org/10.1534/genetics.109.102509>
- Willgert, K.J.E., Schroedle, B., Schwermer, H., 2011. Spatial analysis of bluetongue cases and vaccination of Swiss cattle in 2008 and 2009. *Geospatial Health* 5, 227–237. <https://doi.org/10.4081/gh.2011.175>
- Wilson, A., Darpel, K., Mellor, P.S., 2008. Where Does Bluetongue Virus Sleep in the Winter? *PLoS Biol.* 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060210>
- Wilson, A.J., Mellor, P.S., 2009. Bluetongue in Europe: past, present and future. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 364, 2669–2681. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0091>
- Wittmann, E.J., Mellor, P.S., Baylis, M., 2001. Using climate data to map the potential distribution of *Culicoides imicola* (Diptera: Ceratopogonidae) in Europe. *Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epizoot.* 20, 731–740.
- Worwa, G., Hilbe, M., Chaignat, V., Hofmann, M.A., Griot, C., Ehrensperger, F., Doherr, M.G., Thür, B., 2010. Virological and pathological findings in Bluetongue virus serotype 8 infected sheep. *Vet. Microbiol.* 144, 264–273. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.01.011>
- Worwa, G., Hilbe, M., Ehrensperger, F., Chaignat, V., Hofmann, M.A., Griot, C., Maclachlan, N.J., Thuer, B., 2009. Experimental transplacental infection of sheep with bluetongue virus serotype 8. *Vet. Rec.* 164, 499–500.
- Wouda, W., Roumen, M.P.H.M., Peperkamp, N.H.M.T., Vos, J.H., Garderen, E. van, Muskens, J., 2008. Hydranencephaly in calves following the bluetongue serotype 8 epidemic in the Netherlands. *Vet. Rec.* 162, 422–423. <https://doi.org/10.1136/vr.162.13.422-b>
- Zanella, G., Chartier, C., Biteau-Coroller, F., 2010. Signes cliniques de la FCO dus au sérotype 8 en France. *Bull. Épidémiologique* 10–12.
- Zanella, G., Durand, B., Sellal, E., Breard, E., Sailleau, C., Zientara, S., Batten, C.A., Mathevet, P., Audeval, C., 2012. Bluetongue virus serotype 8: abortion and transplacental transmission in cattle in the Burgundy region, France, 2008-2009. *Theriogenology* 77, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2011.07.015>
- Zientara, S., Lecollinet, S., 2015. Exemple d'émergences récentes des maladies vectorielles en Europe : la fièvre catarrhale ovine et schmallenberg. Cas de la peste équine pour la filière équine. *Bull Acad Vét Fr.* 168.
- Zientara, S., Lecollinet, S., Bréard, E., Sailleau, C., Boireau, P., 2009. La fièvre du Nil occidental et la fièvre catarrhale ovine, deux viroses en progression inattendue. *Bull. L'Académie Vét. Fr.* 162, 73–87.
- Zientara, S., Sailleau, C., E, B., 2019. Infections trans-placentaires par le virus de la FCO sérotype 8 chez des veaux. Plateforme ESA - Groupe Suivi FCO.
- Zientara, S., Sailleau, C., Viarouge, C., Höper, D., Beer, M., Jenckel, M., Hoffmann, B., Romey, A., Bakkali-Kassimi, L., Fablet, A., Vitour, D., Bréard, E., 2014. Novel Bluetongue Virus in Goats, Corsica, France, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 20, 2123–2125. <https://doi.org/10.3201/eid2012.140924>

ANNEXES

Annexe 1. Séroprévalences individuelles par classe d'âge chez les bovins du transect, hiver 2014/15	174
Annexe 2. Résultats du modèle mixte de régression logistique sans la variable département.....	174
Annexe 3. Évolution de la proportion et du nombre de bovins sensibles dans plusieurs populations ...	175
Annexe 4. Model fit et validation des modèles catalytiques.....	176
Annexe 5. Expériences in silico pour évaluer la capacité d'estimation du modèle catalytique.....	178
Annexe 6. Expériences in silico pour tester le modèle dans des populations synthétiques.....	181
Annexe 7. Indicateurs de la convergence des chaînes (transmission verticale et vectorielle)	186
Annexe 8. Détails sur la structure du modèle compartimental	187
Annexe 9. Informations détaillées sur les paramètres fixes du modèle.....	189
Annexe 10. Détails sur l'estimation des paramètres	191
Annexe 11. Comparaison et sélection de modèle avec ABC-RF	193
Annexe 12. Évaluation de la capacité du cadre de modélisation à estimer des paramètres connus	195
Annexe 13. Adéquation du modèle aux données (model fit).....	197
Annexe 14. Analyses de sensibilité	198
Annexe 15. Évolution du volume des échanges commerciaux de bovins entre cantons (2007-2015)...	201

Annexe 1. Séroprévalences individuelles par classe d'âge chez les bovins prélevés dans les sept départements du transect à l'hiver 2014/15

A, Manche ; B, Orne ; C, Sarthe ; D, Loir-et-Cher ; E, Cher ; F, Allier ; G, Rhône.

Département	Classe d'âge						Total
	age1*	age2*	age3*	age4*	age5*	age6*	
A	2/65 (2,7 %)	20/559 (3,2 %)	26/194 (13,1 %)	61/139 (43,9 %)	196/228 (86,3 %)	290/314 (92,8 %)	595/1 499 (1,4 %)
B	0/72 (0,0 %)	6/646 (0,5 %)	11/215 (4,8 %)	56/159 (35,1 %)	189/207 (91,7 %)	200/201 (100 %)	462/1 500 (30,7 %)
C	8/68 (11,5 %)	40/491 (7,8 %)	41/261 (15,4 %)	57/188 (30,2 %)	210/234 (90,2 %)	290/315 (92,5 %)	646/1 557 (41,5 %)
D	0/54 (0,0 %)	12/573 (1,7 %)	40/219 (18,0 %)	79/164 (48,2 %)	205/221 (93,2 %)	246/249 (99,3 %)	582/1 480 (39,3 %)
E	0/29 (0,0 %)	38/396 (9,3 %)	49/209 (23,2 %)	90/188 (47,9 %)	241/281 (86,1 %)	385/397 (97,5 %)	803/1 500 (53,6 %)
F	3/59 (4,7 %)	43/429 (9,7 %)	53/174 (30,3 %)	65/148 (43,9 %)	253/292 (87,0 %)	346/371 (93,7 %)	763/1 473 (51,9 %)
G	1/30 (3,0 %)	17/284 (3,0 %)	43/133 (32,2 %)	59/119 (49,6 %)	156/180 (87,0 %)	304/311 (98,2 %)	580/1 057 (55,0 %)

* Dates de naissance pour chacune des classes d'âge :

age1, \geq 01/01/2013 ; age2, [01/04/2011 - 31/12/2012] ; age3, [01/04/2010 - 31/03/2011] ;

age4, [01/04/2009 - 31/03/2010] ; age5, [01/07/2007 - 31/03/2009] ; age6 < 01/07/2007.

Annexe 2. Résultats du modèle mixte de régression logistique sans la variable département

Modèle mixte de régression logistique permettant d'expliquer la séroprévalence à l'hiver 2014/15 dans les sept départements du transect, en fonction de leur exposition à la vaccination et à l'épizootie de 2007/09, sans utiliser le département comme variable d'ajustement. IC, intervalle de confiance par *bootstrap*.

Variable	Modalité	Odds ratio [IC]	p-value (test de Wald)
Exposition à la vaccination	Non vaccinés	0,05 [0,03 - 0,07]	< 0,001
	Facultative uniquement	0,1 [0,1 - 0,2]	< 0,001
	Obligatoire (2010) et facultative	Référence	
	Obligatoire (2008/09, 2010) et facultative	4,5 [3,2 - 6,4]	< 0,001
Exposition à l'épizootie de 2007/09	Pas nés ¹	Référence	
	Pas détectée ²	2,2 [1,7 - 2,9]	< 0,001
	Voisinage 25 km ³	5,9 [3,3 - 10,5]	< 0,001
	Voisinage 10 km ⁴	7,5 [4,9 - 11,5]	< 0,001
	Commune ⁵	18,4 [12,2 - 27,9]	< 0,001
	Elevage ⁶	22,1 [14,4 - 34,1]	< 0,001

¹ Bovins qui n'étaient pas nés avant la fin de l'épizootie de 2007/09

Ceux qui étaient nés lors de l'épizootie de 2007/09 ont pu résider dans des élevages :

² Sans notification de foyer clinique dans les 25 km autour

³ Avec notifications de foyers cliniques dans les 25 km autour

⁴ Avec notifications de foyers cliniques dans les 10 km autour

⁵ Avec notifications de foyers cliniques dans la commune

⁶ Eux-mêmes notifiés en tant que foyers cliniques

Annexe 3. Évolution de la proportion et du nombre de bovins sensibles dans plusieurs populations

La population d'étude n'était pas entièrement représentative du cheptel bovin de la zone d'étude ; l'échantillon n'incluait notamment pas d'animaux de moins d'un an. Nous avons corrigé ce biais à l'aide d'extractions de la BDNI et reconstruit la proportion de bovins sensibles dans l'ensemble du cheptel bovin de la zone d'étude. Cette proportion a ensuite été comparée à celle obtenue dans la population d'étude (Figure A3.1). Le nombre total de bovins séropositifs est indiqué à certaines dates épidémiologiques importantes (Tableau A3.1).

Figure A3.1. Evolution de la proportion de bovins sensibles entre 2007 et 2016 dans la population d'étude et dans le cheptel bovin des zones W et E.

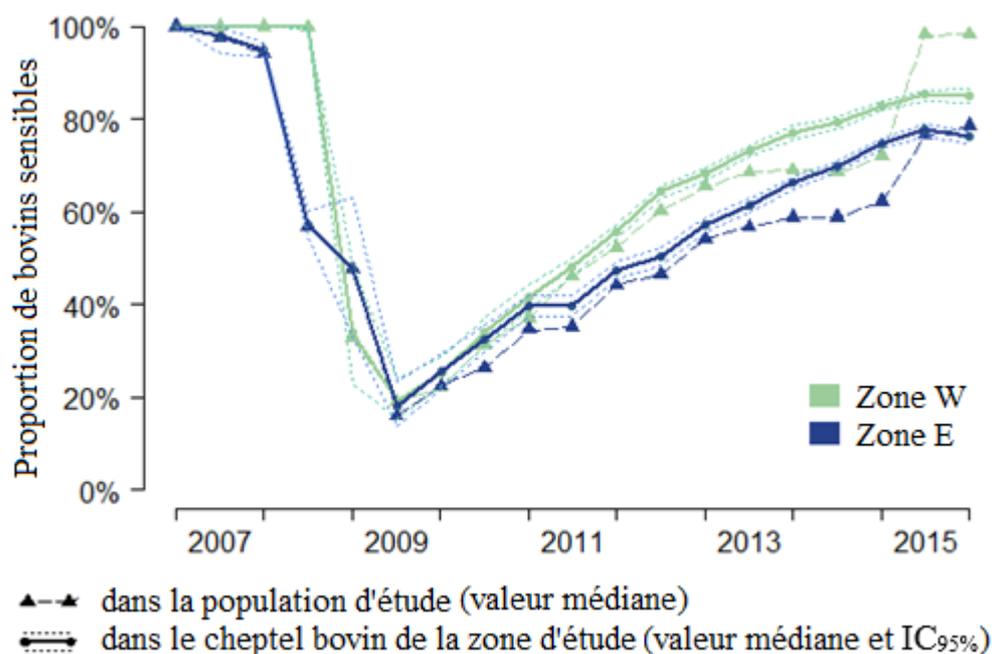


Tableau A3.1. Estimation du nombre total de bovins séropositifs dans les zones W et E à certaines dates importantes dans l'épidémiologie de la FCO. dpt, départements ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95 %.

Zone d'étude	Nombre total de bovins [min - max]	Nombre de bovins séropositifs [IC _{95%}]			
		Avant le début de la vaccination (01/07/2008)	Après la vaccination obligatoire (01/01/2011)	Après la vaccination facultative (01/01/2013)	Avant la réémergence (01/07/2015)
Zone W (5 dpt)	2,7 x10 ⁶ [2,3 x10 ⁶ - 2,8 x10 ⁶]	4,7 x10 ³ [0,0 - 1,7 x10 ⁴]	1,6 x10 ⁶ [1,5 x10 ⁶ - 1,7 x10 ⁶]	8,5 x10 ⁵ [8,1 x10 ⁵ - 8,8 x10 ⁵]	4,0 x10 ⁵ [3,7 x10 ⁵ - 4,4 x10 ⁵]
Zone E (5 dpt)	1,1 x10 ⁶ [9,0 x10 ⁵ - 1,2 x10 ⁶]	5,0 x10 ⁵ [4,6 x10 ⁵ - 5,3 x10 ⁵]	6,7 x10 ⁵ [6,5 x10 ⁵ - 7,0 x10 ⁵]	4,6 x10 ⁵ [4,4 x10 ⁵ - 4,8 x10 ⁵]	2,5 x10 ⁵ [2,3 x10 ⁵ - 2,6 x10 ⁵]
Total (10 dpt)	3,8 x10 ⁶ [3,2 x10 ⁶ - 3,9 x10 ⁶]	5,1 x10 ⁵ [4,6 x10 ⁵ - 5,5 x10 ⁵]	2,3 x10 ⁶ [2,2 x10 ⁶ - 2,4 x10 ⁶]	1,3x10 ⁶ [1,3x10 ⁶ - 1,4x10 ⁶]	6,5 x10 ⁵ [6,0 x10 ⁵ - 7,0 x10 ⁵]

Annexe 4. Model fit et validation des modèles catalytiques

Figure A4.1. Évaluation de la performance des modèles à l'aide d'ensembles d'apprentissage et de validation.

Les séroprévalences prédites dans les ensembles de validation (20 % des données) ont été calculées à l'aide des forces de séroconversion estimées par le modèle ajusté sur l'ensemble d'apprentissage (80 % des données).

A, B. Proportions d'animaux séropositifs observées et prédites (IC_{95%}) dans les ensembles de validation construits à partir de la population de toute la zone d'étude, de la zone W et de la zone E, avec le modèle de base (A), ou avec le modèle alternatif (B).

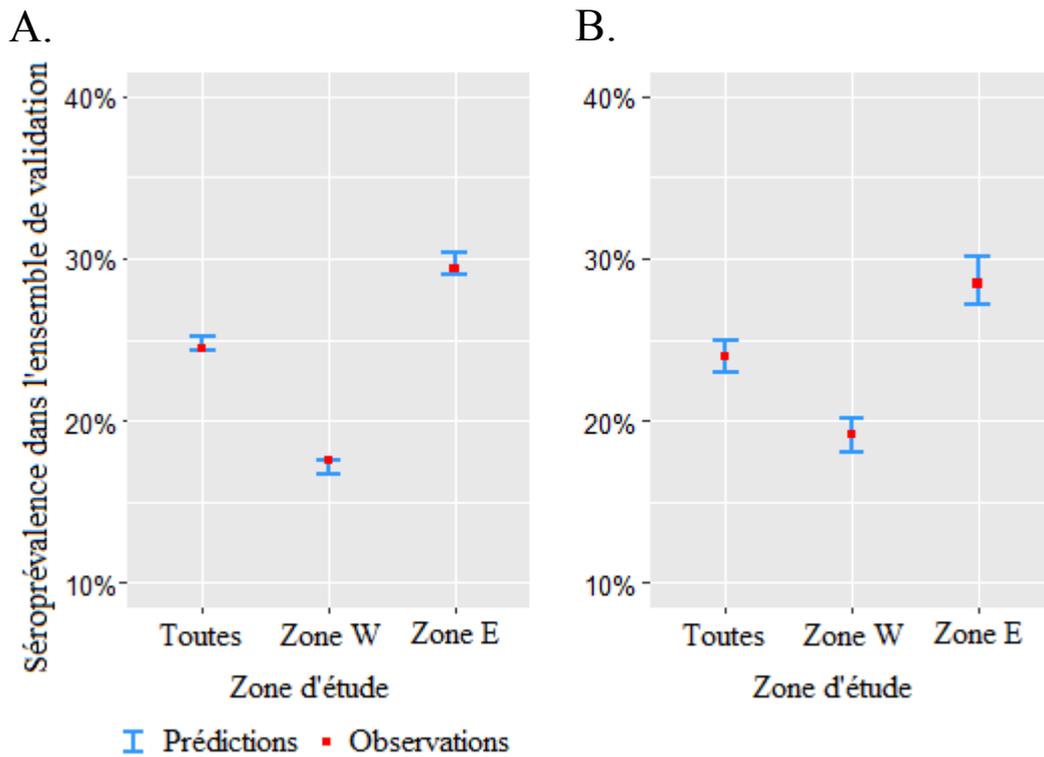
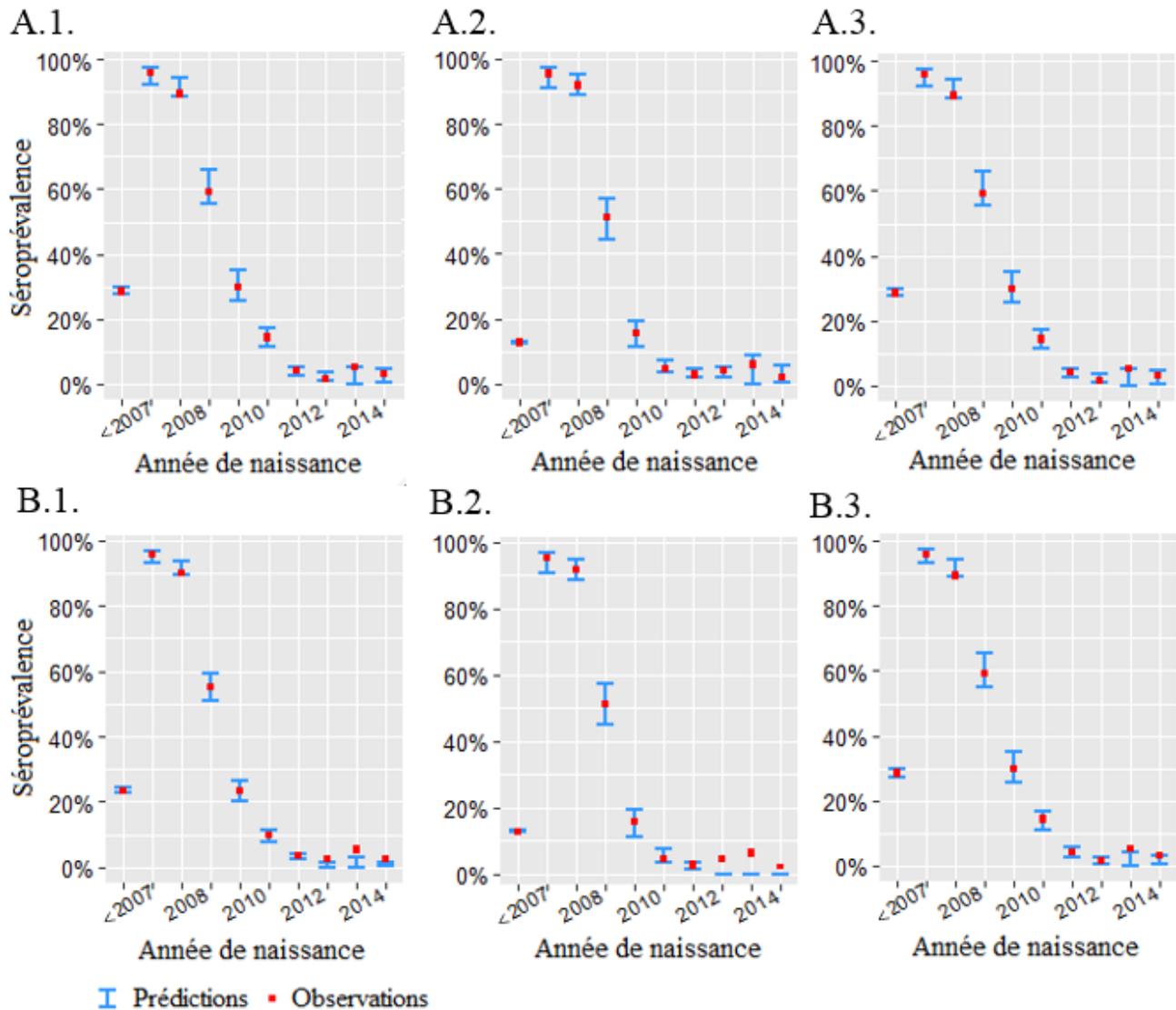


Figure A4.2. Adéquation des modèles aux données, estimée à partir de cohortes de naissance.

Les bovins étaient considérés comme exposés à toutes les forces de séroconversion entre leur date de naissance et leur date de prélèvement. Les estimations obtenues par chacun des modèles nous ont permis de prédire le statut sérologique de chaque animal à sa date de prélèvement. Puis, ces résultats ont été regroupés par cohortes de naissance et comparés aux observations. A, B. Proportions observées et prédites (IC_{95%}) d'animaux séropositifs pour chacune des cohortes de naissances, issues de la population de toute la zone d'étude (A.1, B.1), de la zone W (A.2, B.2) et de la zone E (A.3, B.3), pour le modèle de base (A), ainsi que pour le modèle alternatif (B).



Annexe 5. Expériences in silico pour évaluer la capacité d'estimation du modèle catalytique

Nous avons réalisé une étude *in silico* afin d'évaluer la capacité du modèle de base à reconstruire correctement des forces de séroconversion connues. Pour cela, nous sommes partis d'une population synthétique à la structure de naissances et de prélèvements identique à celle de la population d'étude, à laquelle nous avons appliqué des forces de séroconversion semestrielles de séroconversion arbitraires mais réalistes. Nous avons ainsi calculé la probabilité pour chaque animal d'être séropositif au moment du prélèvement. Nous avons ensuite procédé à des tirages binomiaux successifs sur la base de ces probabilités, et généré des résultats de tests ELISA (positifs/négatifs) pour chaque bovin de la population synthétique. Vingt jeux de données sérologiques ont ainsi été construits, puis analysés par notre modèle. Nous avons également mené une analyse de sensibilité afin de comparer quatre distributions *a priori* pour l'estimation Bayésienne, utilisant des distributions log-normales pour les paramètres λ_i avec les paramètres suivants : ($\mu = 0, \sigma^2 = 2$), ($\mu = 0, \sigma^2 = 4$) (référence), ($\mu = -1, \sigma^2 = 2$), ($\mu = -1, \sigma^2 = 4$).

Dans chaque zone d'étude, nous avons comparé les moyennes des valeurs obtenues *a posteriori* aux valeurs utilisées en entrée pour les forces de séroconversion semestrielles estimées à partir des vingt jeux de données simulés et avec les différents *priors* (Tableau A5.1). Pour cela, nous avons utilisé la déviation absolue moyenne (DAM), *i.e.* la différence moyenne entre les moyennes des distributions *a posteriori* et les forces de séroconversions utilisées en entrée. De même, nous avons calculé la proportion moyenne des intervalles de crédibilité ($IC_{r95\%}$) estimés qui incluent la valeur utilisée en entrée ($P_{95\%}$). Nous avons également illustré la capacité d'estimation du modèle en superposant les valeurs utilisées en entrée et les résultats d'inférence obtenus pour l'un des jeux de données simulés choisi aléatoirement dans chaque zone, et en utilisant des distributions log-normales ($\mu = 0, \sigma^2 = 4$) pour les paramètres λ_i (Figure A5.1).

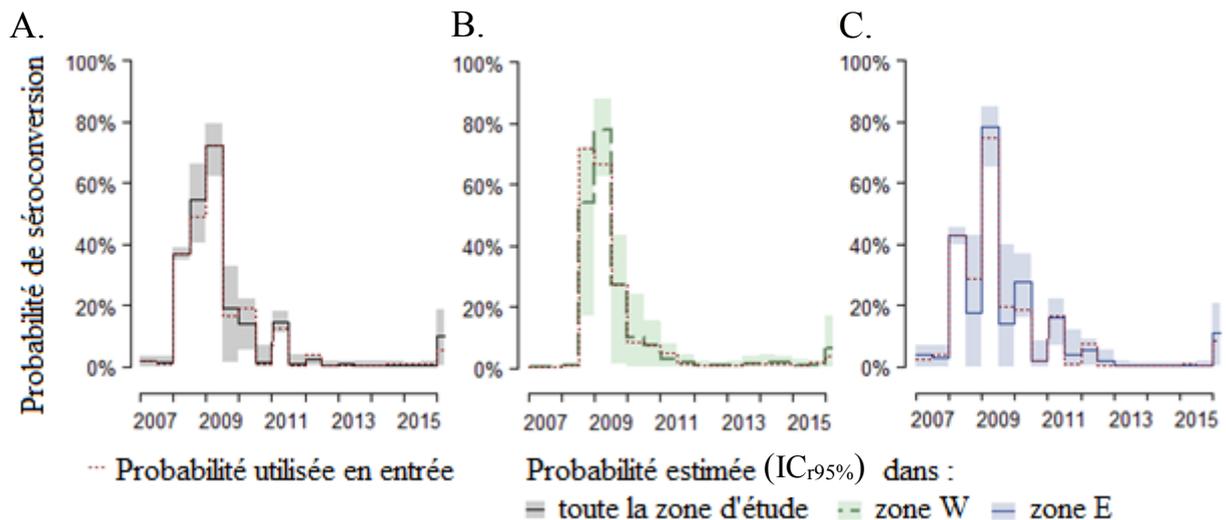
Tableau A5.1. Résultats de l'étude *in silico* pour quatre distributions *a priori*.

Nous consignons ici les valeurs moyennes, minimales et maximales des DAM, ainsi que les valeurs moyennes, minimales et maximales des P_{95%}. DAM, déviation absolue moyenne ; P_{95%}, proportion de IC_{r95%} qui incluent la valeur utilisée en entrée ; IC_{r95%}, intervalle de crédibilité.

Paramètres de la distribution log-normale de λ_i	Zone d'étude					
	Tous départements		Zone W		Zone E	
	DAM moyenne [min – max] (10^{-2})	P _{95%} [min – max]	DAM moyenne [min – max] (10^{-2})	P _{95%} [min – max]	DAM moyenne [min – max] (10^{-2})	P _{95%} [min – max]
$\mu = 0, \sigma^2 = 2$	1,65 [0,06 - 6,43]	97,11 [70 - 100]	1,48 [0,03 - 8,65]	99,47 [80 - 100]	2,32 [0,07 - 8,92]	96,84 [60 - 100]
$\mu = 0, \sigma^2 = 4$	1,57 [0,08 - 7,58]	98,16 [90 - 100]	1,75 [0,01 - 11,7]	98,68 [80 - 100]	2,45 [0,05 - 10,7]	97,63 [80 - 100]
$\mu = -1, \sigma^2 = 2$	1,62 [0,06 - 6,62]	98,42 [90 - 100]	1,55 [0,03 - 9,64]	99,21 [80 - 100]	2,36 [0,06 - 9,36]	96,84 [60 - 100]
$\mu = -1, \sigma^2 = 4$	1,58 [0,08 - 8,09]	97,89 [90 - 100]	1,78 [0,01 - 12,2]	98,95 [80 - 100]	2,52 [0,05 - 11,5]	97,89 [80 - 100]

Figure A5.1. Illustration de la capacité d'estimation du modèle.

Nous avons tracé l'évolution des probabilités de séroconversion dans la population synthétique de l'étude *in silico* : dans toute la zone d'étude (A), dans la zone W (B) et dans la zone E (C). Les résultats représentés ont été obtenus avec l'un des vingt jeux de données simulés, choisi aléatoirement dans chaque zone, en utilisant des distributions log-normales ($\mu = 0, \sigma^2 = 4$) pour les paramètres λ_i . IC_{r95%}, intervalle de crédibilité.

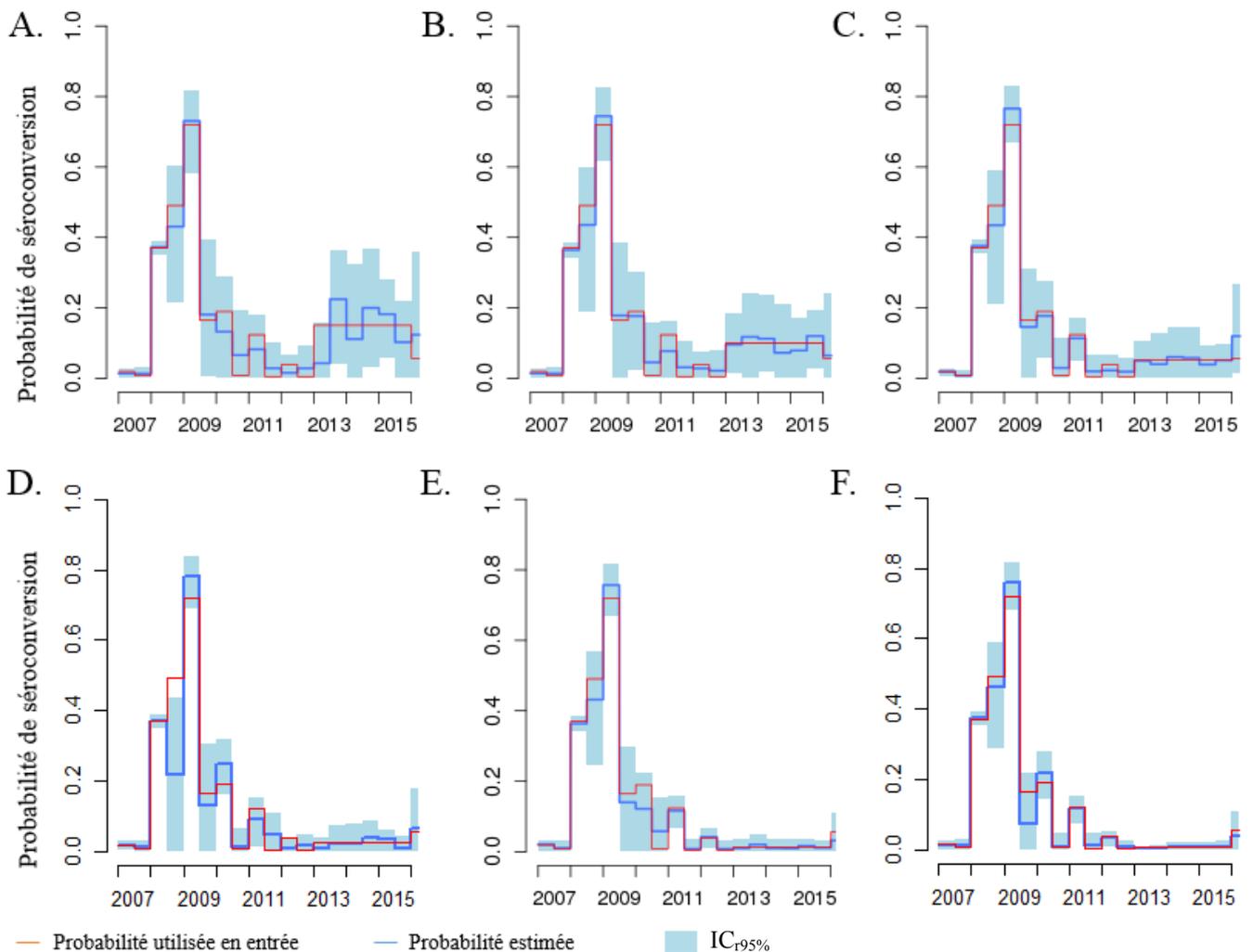


Enfin, nous avons exploré la capacité de détection du modèle pour de faibles niveaux de circulation entre la date de recouvrement du statut indemne de FCO et la réémergence de 2015 (Figure A5.2). Nous avons procédé comme décrit ci-dessus, sauf sur la période comprise entre janvier 2013 et juillet 2015. Nous avons appliqué des forces de séroconversion constantes sur cette période et comparé six niveaux d'exposition différents. Les probabilités de séroconversion semestrielles correspondantes étaient les suivantes : 15 %, 10 %, 5 %, 2,5 %, 1,25 %, et 0,625 %. Nous avons ensuite utilisé chaque jeu de données ainsi simulé pour voir si de tels niveaux de circulation seraient détectés compte tenu de notre cadre de modélisation et de la structure de naissances/prélèvements de la population.

Nous avons ainsi montré qu'une probabilité semestrielle de séroconversion pourrait être détectée entre 2013 et 2015 si supérieure à 5% (Figure A5.2). En dessous de cette valeur, les estimations ne sont pas significativement différentes de la valeur nulle. Par ailleurs, une probabilité de séroconversion $\leq 1,25\%$ donnerait des résultats similaires à ceux obtenus à partir des données observées (Figure A5.2, Figure 10).

Figure A5.2. Etude in silico pour évaluer la capacité à détecter un faible niveau de circulation.

Les probabilités de séroconversion ont été reconstruites à partir de populations synthétiques soumises à une probabilité de séroconversion constante entre janvier 2013 et juillet 2015, prenant la valeur de 15 % (A), 10 % (B), 5 % (C), 2,5 % (D), 1,25 % (E) et 0,625 % (F), respectivement. $IC_{r95\%}$, intervalle de crédibilité.



Annexe 6. Expériences in silico pour tester le cadre de modélisation dans des populations synthétiques

Nous avons testé notre cadre méthodologique par une série d'expériences *in silico*. Nous avons construit des populations synthétiques entièrement connues dans lesquelles nous avons fait varier la valeur de quatre paramètres dont nous avons ensuite étudié l'influence sur l'estimation de la probabilité de transmission verticale : la probabilité de transmission verticale dans la population, la taille du jeu de données, le niveau d'exposition à la transmission vectorielle, et l'hétérogénéité spatiale de cette exposition dans la zone d'étude. Nous n'avons pas étudié l'hétérogénéité temporelle de l'exposition à l'infection vectorielle car la distribution temporelle des résultats de RT-PCR positifs était similaire dans toutes les zones avec circulation substantielle de BTV-8 en 2016 (Bournez et al., 2017).

Nous avons construit une population synthétique de taille finie $N = 15\ 000$, dont la distribution d'âges et de dates de prélèvement était la même que dans l'échantillon de population. Nous avons appliqué les mêmes forces d'infection vectorielle mensuelles aux veaux et à leurs mères : de juin 2016, ou leur date de naissance si postérieure, jusqu'à leur date de prélèvement pour les veaux ; de juin 2016, jusqu'à leur date de mise bas pour les mères. Nous avons comparé trois patterns d'exposition à l'infection vectorielle. Pour chacun d'entre eux, nous avons fait l'hypothèse de l'existence d'un pic dans la probabilité de transmission, avec l'essentiel de la transmission concentrée en septembre et octobre 2016, comme suggéré par la distribution des résultats de RT-PCR. Nous avons fait varier la taille du pic, *i.e.* le niveau d'exposition, dans chacun des trois scénarios, appelés Fo, M et Fa pour fort, modéré et faible respectivement (Figure A6.2.A-C). Nous avons fixé la taille du pic dans les deux scénarios extrêmes sur la base de l'étude menée au chapitre 2§2 : dans le scénario de forte exposition, le pic était supérieur au plus grand pic observé dans l'étude précédente ; et dans le scénario de faible exposition, le pic était du même ordre de grandeur que le plus faible niveau détectable.

Nous avons d'abord considéré le même pattern d'exposition pour tous les bovins de la population et exploré trois scénarios d'exposition homogène : 100 % d'exposition à Fo, M et Fa respectivement. Puis, pour simuler de l'hétérogénéité spatiale dans la circulation virale, nous avons aussi exploré trois scénarios d'exposition hétérogène : 33 % d'exposition à chaque pattern, 70 % d'exposition à un pattern et 15 % aux deux autres (trois combinaisons), 50 % d'exposition à Fo et M ; et nous avons aléatoirement choisi les bovins exposés à chaque pattern, dans le respect de ces proportions. Les veaux nés avant juin 2016 étaient également exposés à l'infection transplacentaire en cours de gestation et nous avons appliqué une probabilité de transmission verticale de 50 %. Nous avons varié cette probabilité ($\gamma = 25\%$, 75%), et réduit la taille de la population synthétique ($N = 10\ 000$, $5\ 000$, $2\ 500$) dans les scénarios d'exposition homogène. Nous avons ainsi estimé la probabilité individuelle d'être testé positivement par RT-PCR dans chacun des scénarios et simulé dix jeux de résultats RT-PCR par tirages binomiaux successifs. Nous avons utilisé ces données simulées pour estimer la probabilité de transmission verticale et les probabilités mensuelles d'infection vectorielle, que nous avons comparées aux probabilités d'entrée, utilisées pour générer le jeu de données.

Dans les scénarios d'exposition hétérogène, nous avons comparé deux modèles avec ou sans prise en compte de l'hétérogénéité spatiale dans l'exposition : (i) le modèle *zone unique*, permettant la reconstruction d'un unique ensemble de probabilités d'infection vectorielle dans la zone globale et d'une unique probabilité de transmission verticale ; et (ii) le modèle *sous-zones* dans lequel les animaux sont répartis par niveau

d'exposition, permettant la reconstruction d'ensembles distincts de probabilités d'infection vectorielle dans chaque zone d'exposition, mais d'une unique probabilité de transmission verticale pour l'ensemble des bovins. Dans ces scénarios où les bovins ont été exposés différemment aux piqûres de *Culicoides*, il nous fallait une mesure pour approximer le niveau global d'exposition à l'infection vectorielle dans l'ensemble de la zone d'étude. Nous avons utilisé pour cela la proportion de résultats positifs par RT-PCR chez les bovins uniquement exposés aux piqûres infectantes (popA et popB), calculée entre juin et décembre 2016 sur l'ensemble de la zone. Cette proportion constituait un indicateur de l'exposition cumulée aux piqûres infectantes (Tableau A6.1).

Impact du niveau de circulation vectorielle, de la probabilité de transmission verticale et de la taille du jeu de données dans les scénarios d'exposition homogène.

Dans les scénarios d'exposition homogène forte et modérée, nous avons correctement estimé la probabilité moyenne de transmission verticale (γ) dans la population synthétique. L'estimation moyenne de la valeur γ correspondait à la valeur d'entrée pour les trois probabilités testées ($\gamma = 25\%$, 50% , 75% , Figure A6.1.A) et pour toutes les tailles de jeux de données ($N = 15\ 000$, $10\ 000$, 5000 , 2500) (Figure A6.1.A, B). Nous avons obtenu des largeurs similaires d'intervalles de crédibilité ($IC_{r95\%}$), quelle que soit la probabilité de transmission verticale et pour un niveau donné d'exposition (Figure A6.1.B). Nous avons mis en évidence un impact de la taille de la population et du niveau d'exposition aux piqûres infectantes sur le niveau de crédibilité : il y avait une augmentation de la largeur des intervalles de crédibilité en cas de diminution des tailles de population et du niveau d'exposition (Figure A6.1.A, B).

Dans le scénario de faible exposition, les intervalles de crédibilité couvraient plus de 70% de l'espace des paramètres avec des valeurs moyennes différentes des valeurs d'entrée pour toutes les probabilités γ (Figure A6.1.B) et toutes les tailles de population testées (Figure A6.1.A, B).

Le niveau d'exposition aux piqûres infectantes et la taille du jeu de données impactaient l'estimation des paramètres avec un effet d'interaction. En effet, l'augmentation des intervalles de crédibilité en cas de diminution de la taille des jeux de données était plus importante dans le scénario d'exposition modérée que dans celui d'exposition forte (Figure A6.1.B). Dans ce dernier, l'intervalle de crédibilité couvrait moins de 25% de l'espace des paramètres, y compris avec le plus petit jeu de données (Figure A6.1.B). Par contraste, dans le scénario d'exposition modérée, l'intervalle de crédibilité couvrait plus de 50% de l'espace des paramètres pour $N = 2\ 500$, avec une estimation moyenne restant tout de même similaire à la valeur d'entrée.

Impact de l'hétérogénéité spatiale de la circulation vectorielle.

Dans les huit scénarios où les bovins de la zone ont été différenciellement exposés aux piqûres infectantes, nous avons d'abord ignoré l'hétérogénéité d'exposition dans la zone (modèle *zone-unique*). Les résultats de l'inférence ont été classés par niveau global d'exposition, en utilisant la proportion de résultats positifs par RT-PCR chez les bovins uniquement exposés aux piqûres infectantes, calculée sur l'ensemble de la période de juin à décembre, comme indicateur de l'exposition cumulée aux piqûres infectantes (Figure A6.1.C). Nous avons mis en évidence un élargissement des intervalles de crédibilité de γ dans les scénarios avec les plus faibles niveaux d'exposition, *i.e.* pour des proportions de résultats positifs par RT-PCR

inférieurs à 10 %. Plus ces proportions diminuaient, plus les intervalles de crédibilité s'élargissaient (Figure A6.1.C).

Nous avons ensuite tenu compte des patterns d'exposition vectorielle différentiels avec le modèle *sous-zones* (Figure A6.1.D, Figure A6.2.D-H). Cette approche permettait de mettre en évidence des contrastes locaux dans la circulation virale en reconstruisant des probabilités mensuelles spécifiques par zone d'exposition (Figure A6.2.D-H). Par contre, nous avons estimé les mêmes probabilités de transmission verticale avec les deux modèles (Figure A6.1.D) : avec ou sans tenir compte de l'hétérogénéité d'exposition vectorielle dans la zone.

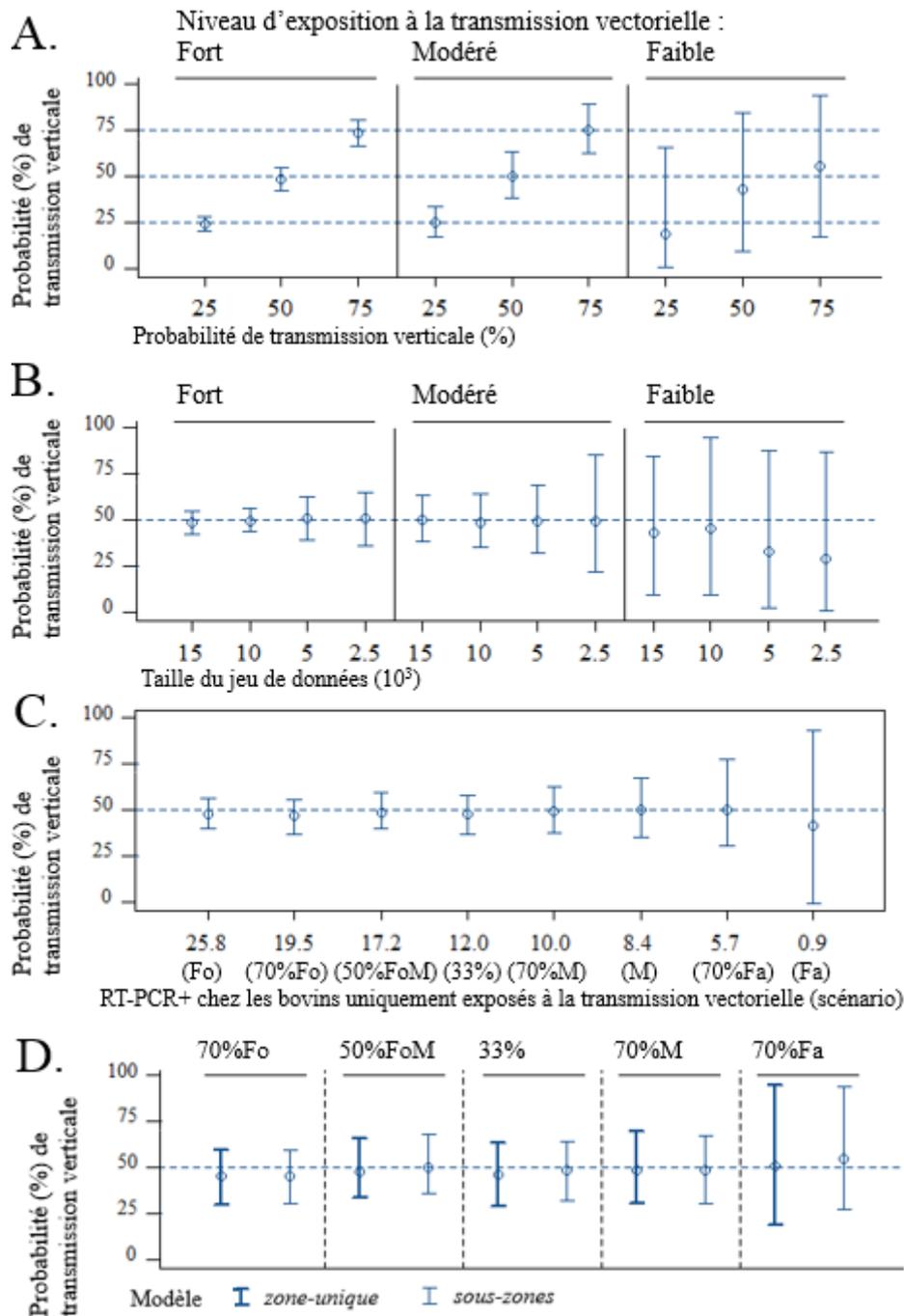
Tableau A6.1. Proportion de résultats positifs par RT-PCR dans les huit scénarios de l'étude *in silico*.

Cette proportion a été calculée sur la période d'étude allant de juin à décembre 2016, dans une population synthétique (N = 15 000) sous huit scénarios d'exposition à la transmission vectorielle, avec quatre probabilités de transmission verticale. Les résultats ont été moyennés sur les dix jeux de données par scénario. γ , probabilité de transmission verticale ; Fo, fort ; M, modéré ; Fa, faible ; 33%FoMFa, 33 % d'exposition à chaque pattern ; 70%Fo - 70%M - 70%Fa, 70 % d'exposition à un pattern et 15 % aux deux autres ; 50%Fo/M, 50/50 % d'exposition aux patterns Fo et M ; x, scénario non étudié dans les expériences *in silico*. RT-PCR+, résultat positif en RT-PCR.

Proportion de RT-PCR+ (%)	Exposition homogène			Exposition hétérogène					
	Fo	M	Fa	33%FoMFa	70%Fo	70%M	70%Fa	50%Fo/M	
Bovins uniquement exposés aux vecteurs (N = 5 430)	25,8	8,36	0,91	12,01	19,46	9,97	5,71	17,19	
Tous bovins (N = 15 000)	$\gamma = 0 \%$	15,58	5,26	0,57	x	x	x	x	x
	$\gamma = 25 \%$	18,95	7,26	0,68	x	x	x	x	x
	$\gamma = 50 \%$	22,12	7,29	0,80	9,11	15,38	7,74	4,37	13,17
	$\gamma = 75 \%$	25,46	8,47	0,95	x	x	x	x	x

Figure A6.1. Résultats des expériences *in silico*.

Impact de quatre paramètres sur l'estimation de la probabilité de transmission verticale : le niveau d'exposition à la transmission verticale et la probabilité de transmission verticale dans la population (A) ; le niveau d'exposition à la transmission vectorielle et la taille du jeu de données (B) ; le niveau d'exposition à la transmission vectorielle (C) ; et l'hétérogénéité spatiale de cette exposition dans la zone d'étude (D). Les scénarios d'exposition vectorielle sont indiqués au-dessus de chaque graphe. Si non spécifié, une probabilité de transmission verticale de 50 % a été appliquée à une population synthétique de taille N = 15 000 et la probabilité de transmission verticale (IC_{r95%}) a été reconstruite à partir de cette population, avec le modèle *zone-unique*. Patterns d'infection homogènes : 100 % d'exposition à un niveau de circulation virale fort (Fo), modéré (M) et faible (Fa). Patterns d'infection hétérogènes : 33 % d'exposition à chaque niveau (33%), 70 % d'exposition à un niveau et 15 % aux deux autres (70%Fo, 70%M, 70%Fa) ; 50 % d'exposition à Fo et M (50%FoM). RT-PCR+, proportion de résultats positifs par RT-PCR chez les bovins uniquement exposés à la transmission vectorielle, calculée entre juin et décembre 2016. IC_{r95%}, intervalle de crédibilité.



Annexe 7. Indicateurs de la convergence des chaînes lors de l'estimation de la probabilité de transmission verticale et des probabilités mensuelles d'infection vectorielle

Figure A7.1. Indicateurs visuels de convergence des chaînes obtenues pour les huit paramètres, dans le cas du modèle *zone-unique*, dans l'ensemble de la zone d'étude : un γ (A) et sept $\log\lambda_j$ (B-H), un par mois j entre juin et décembre 2016, *i.e.* valeurs prises par chacun des paramètres dans les 1 500 itérations conservées après la période de chauffe.

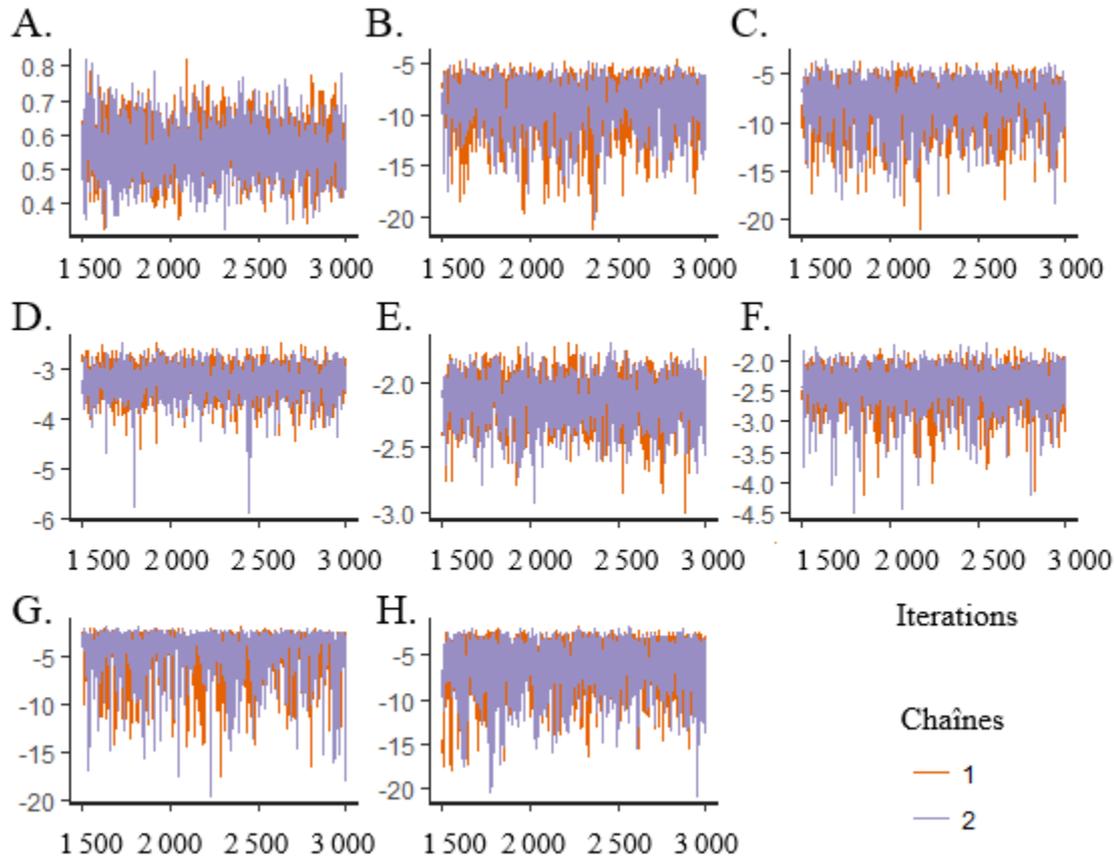


Tableau A7.1. Statistiques de convergence des chaînes obtenues pour les huit paramètres, dans le cas du modèle *zone-unique*, dans l'ensemble de la zone d'étude : un γ et sept $\log\lambda_j$, un par mois j entre juin et décembre 2016. Rhat, facteur de réduction d'échelle ; Neff, le nombre effectif d'échantillons.

Paramètre	γ	$\log\lambda_1$	$\log\lambda_2$	$\log\lambda_3$	$\log\lambda_4$	$\log\lambda_5$	$\log\lambda_6$	$\log\lambda_7$
Neff	1 231	1 052	1 115	1 434	1 302	859	688	1 317
Rhat	1,001	1,000	1,002	1,000	1,001	1,000	1,000	1,003

Annexe 8. Détails sur la structure du modèle compartimental**A8.A. Transmission intra-canton**

$\lambda_{int}(k, t)$ dépend des *Culicoïdes* s'étant infectés localement, dans le canton k , au cours de repas sanguins pris aux pas de temps précédents, puis ayant achevé leur période d'incubation extrinsèque (EIP) et survécu jusqu'au temps t .

$$\lambda_{int}(k, t) = \tau(k, t) * \sum_i (w_i * Prev(k, t - i))$$

avec $\tau(k, t)$, le taux hebdomadaire de contact effectif entre les hôtes et vecteurs du canton k ; $Prev(k, t - i)$, la proportion de repas sanguins pris par les vecteurs du canton k sur des animaux infectieux, i semaines avant le pas de temps courant ; et w_i , la fraction de *Culicoïdes* ayant achevé leur EIP et survécu, en i semaines.

$\tau(k, t)$, $Prev(k, t - i)$ et w_i avaient la forme suivante :

$$Prev(k, t - i) = \pi^b * Prev^b(k, t - i) + \pi^o * Prev^o(k, t - i)$$

avec π^b , la préférence des vecteurs pour un repas sanguin sur les bovins vs ovins ; $\pi^o = 1 - \pi^b$;

$Prev^{esp}(k, t-i)$, la proportion d'animaux infectieux, par espèce, au temps $t-i$ et dans le canton k .

$$w_i = \begin{cases} 0 & \text{si } Tp(k, t - i, t) < T_{min} \text{ ou si } i = 0 \\ (1 - \mu^v)^{i*7} * x_{EIP}(i) & \text{si } Tp(k, t - i, t) \geq T_{min} \text{ et } i > 0 \end{cases}$$

$$x_{EIP}(i) = \begin{cases} (i * 7) / EIP & \text{si } i * 7 < EIP \\ 1 & \text{si } i * 7 \geq EIP \end{cases}$$

avec $Tp(k, t - i, t)$, la température moyenne entre $t - i$ et t ; $x_{EIP}(i)$, la proportion de *Culicoïdes* ayant achevé leur EIP en i semaines ; μ^v , le taux de mortalité journalier des *Culicoïdes* ; et T_{min} , la température seuil pour la réplication du virus dans l'organisme du vecteur.

Le taux hebdomadaire de contact effectif entre les hôtes et vecteurs d'un canton donné est défini par :

$$\tau(k, t) = \beta_0 * Env(k) * b(k, t)$$

avec β_0 , un coefficient qui représente l'exposition de base des hôtes aux vecteurs, défini comme le produit du ratio vecteur/hôte de base, des probabilités de transmission du virus à l'occasion de piqûres dans les sens hôte-vecteur et vecteur-hôte, ainsi que de la préférence trophique des *Culicoïdes* pour les bovins et les ovins plutôt que pour d'autres espèces d'hôtes à sang chaud. $Env(k)$, un ensemble de variables environnementales indicatrices de présence et d'abondance locale de *Culicoïdes* ; $b(k, t)$, le taux de piqûre des *Culicoïdes* du canton k au temps t , défini comme une fonction de la température moyenne au cours de la semaine t (Tableau 12), et représentant la saisonnalité de l'activité des *Culicoïdes*.

$Env(k)$ a été défini sous l'hypothèse que la proportion de la surface du canton couverte de pâtures est le principal facteur environnemental permettant la transmission du BTV dans une zone donnée. En effet, les hôtes et vecteurs entrent en contact sur les pâtures où le fumier procure des gîtes larvaires favorables pour les espèces vectrices de la FCO (Ninio, 2011). Deux autres variables d'occupation des sols ont été incluses pour moduler l'effet de la transmission sur les pâtures : (i) la densité de frontières entre pâtures et zones arables, où le fumier est épandu ; (ii) la densité de frontières entre pâtures et forêts/aires semi-naturelles, qui constituent des abris pour les animaux sauvages pouvant contribuer au cycle sylvatique du BTV (Rossi et al., 2014).

Nous avons attribué les coefficients β_A et β_F aux densités de frontières de pâtures vs zones arables et vs forêts/aires semi-naturelles respectivement, et exprimé le terme $Env(k)$ comme suit :

$$Env(k) = dPat(k) * (1 + \beta_A * e_{PA}(k) + \beta_F * e_{PF}(k))$$

avec $dPat(k)$, la proportion de surface du canton k couverte de pâtures ; $e_{PA}(k)$ et $e_{PF}(k)$, les densités de frontières de pâtures vs zones arables et vs forêts/aires semi-naturelles respectivement.

A8.B. Discussion des hypothèses de modélisation et paramétrisation

Nous avons attribué des poids aux prévalences d'animaux infectieux aux pas de temps précédents (w_i) pour tenir compte de la proportion de *Culicoides* qui avaient achevé leur EIP et survécu entre leur date d'infection et le pas de temps courant. Ces poids ont été calculés à partir du taux de survie mesuré spécifiquement pour le groupe *Obsoletus*, mais uniquement entre 17 et 25°C (Goffredo et al., 2004). La grande majorité des auteurs qui ont modélisé la transmission du BTV au cours de l'épizootie européenne de 2006/09 (Gubbins et al., 2008 ; Szmargd et al., 2009 ; Guis et al., 2012 ; Graesbøll et al., 2012 ; Sumner et al., 2017) ont représenté la survie des *Culicoides* à l'aide d'une même formule qui permettait d'intégrer la dépendance de la survie à la température (Gerry et Mullens, 2000). Cependant, l'étude dont est issue cette formule avait été menée sous un climat différent (sud de la Californie), et sur *C. sonorensis* (Gerry et Mullens, 2000), le principal vecteur du BTV en Amérique du Nord (Ninio, 2011). Or, en Europe, c'est le groupe *Obsoletus* qui joue un rôle majeur dans la transmission (Ninio, 2011), avec des traits d'histoire de vie différents de ceux de *C. sonorensis*. Ce dernier a une espérance de vie courte qui varie fortement avec les températures : de quelques jours en été, jusqu'à plus de 10 jours en hiver (Gerry et Mullens, 2000). Par contre, les variations de populations de *Culicoides* du complexe *Obsoletus* d'une saison à l'autre seraient davantage dues à l'impact des températures sur le développement larvaire que sur la survie (Birley et Boorman, 1982). L'espérance de vie de ce groupe est plus élevée : 10 % de survie (N = 150/1 500) sur 40 jours à 17 - 25 °C et une période maximale de survie de 92 jours (Goffredo et al., 2004).

Les poids w_i ont donc été calculés sur la base de taux de survie estimés pour des températures entre 17 et 25 °C, correspondant aux températures moyennes enregistrées en France sur la période où la plupart des cas de BTV ont été signalés en 2007 (de juillet à septembre). Nous avons ajouté un seuil de 12°C en dessous duquel les vecteurs ne pouvaient pas achever leur EIP (Carpenter et al., 2011), et nous avons pris en compte l'influence des variations de températures sur la dynamique de transmission en ajoutant un taux de piqûre dépendant de la température.

Annexe 9. Informations détaillées sur les paramètres fixes du modèle

A9.A. Démographie

Les effectifs de bovins et d'ovins ont été fixés à partir de données réelles. Pour les bovins, nous disposons du nombre d'animaux ainsi que du nombre de naissances chaque semaine et dans chaque canton. Pour les ovins, nous avons considéré une taille constante de population par canton et appliqué un taux de renouvellement hebdomadaire μ^o (4 %, Institut de l'élevage, 2016, 2017). Les nouveau-nés étaient répartis dans les compartiments C^{esp} et S^{esp} proportionnellement aux séroprévalences par espèce dans le canton. Les animaux du compartiment C^{esp} passaient dans le compartiment S^{esp} après disparition des anticorps colostraux avec un taux α_1^{esp} . Les animaux quittant le canton étaient tirés au sort parmi tous les compartiments, proportionnellement au nombre d'animaux dans chacun d'eux.

A9.B. Détection

Les cantons où il y avait des animaux dans le stade infectieux pouvaient être signalés si au moins l'un de ces animaux était détecté par surveillance clinique passive, compte tenu d'une probabilité Δ de présenter des signes cliniques et d'être détecté. Ainsi :

$$n_{detect}^{esp}(k, t) \sim Binom(n_{nI1.I2}^{esp}(k, t), \Delta)$$

avec $n_{detect}^{esp}(k, t)$, le nombre d'animaux infectieux détectés et $n_{nI1.I2}^{esp}(k, t)$, le nombre de ruminants passant du premier au second stade infectieux, ce qui permettait de prendre en compte la durée de la période d'incubation qui est d'environ une semaine (Guyot et al., 2008).

Nous avons utilisé les résultats du chapitre 3 obtenus peu après l'introduction du BTV-8 parmi les bovins de la zone NE, afin d'identifier un ordre de grandeur plausible pour Δ (Durand et al., 2010 ; Courtejoie et al., 2018c). Dans cette zone, nous avons estimé que 40 % de tous les bovins étaient susceptibles d'avoir été infectés (soit environ 120 000 têtes de bétail), alors que seuls 155 élevages bovins avaient été notifiés depuis l'introduction du BTV (environ deux ou trois mille animaux présentant des signes cliniques, Mounaix et al., 2010). Nous avons donc considéré qu'une probabilité de détection Δ de 2 % des cas infectés sur la base de suspicion clinique, était plausible dans les zones nouvellement atteintes par le BTV. Puis, nous avons fait varier cette valeur entre 1 et 5 % dans une analyse de sensibilité.

A9.C. Proportion de surface du canton atteignable par les *Culicoïdes* des cantons voisins

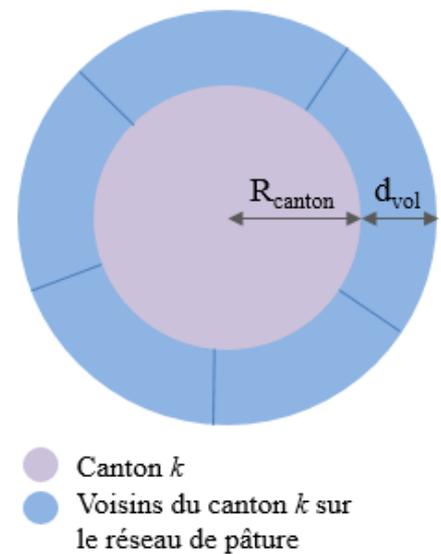
Nous avons combiné des informations sur la distance de vol des *Culicoïdes*, la superficie des cantons français et la topologie du réseau de pâture pour estimer des valeurs plausibles pour Ψ_p , la proportion de surface du canton atteignable par les *Culicoïdes* provenant des cantons voisins. La dispersion des *Culicoïdes* autour des exploitations agricoles est encore mal comprise et on a longtemps considéré que ceux-ci s'éloignaient peu de leur lieu de reproduction (EFSA, 2017). Cependant, des études récentes ont montré que la dispersion des *Culicoïdes* est probablement plus importante qu'on ne le pensait à l'origine. Des femelles de *C. chiopterus*, gorgées de sang de bovins ont été capturées dans des exploitations ovines alors qu'il n'y avait pas de bovins à moins de 2 km (Garros et al., 2011), et une expérience de capture-marquage-recapture a permis d'estimer à

1,75 km la distance de dispersion quotidienne pour *C. punctatus* et *C. pulicaris* (Kirkeby et al., 2009). Une étude similaire a permis de cibler spécifiquement le complexe *Obsoletus* (Kluiters et al., 2015) qui est supposé jouer un rôle majeur dans la transmission du BTV Europe (Ninio, 2011). Kluiters et al. (2015) ont estimé à 2,15 km et 2,5 km respectivement, la distance moyenne parcourue en deux nuits par les femelles du groupe *Obsoletus*, et en trois nuits par l'ensemble des mouchérons. Nous avons donc fait l'hypothèse d'une distance de vol hebdomadaire de 5 km et estimé Ψ_P en conséquence.

Afin d'estimer Ψ_P , nous avons représenté les cantons par des disques de rayon R_{canton} ($=\sqrt{\frac{A_{canton}}{\pi}}$), avec A_{canton} , la surface moyenne d'un canton. Nous avons considéré la surface couverte par les *Culicoïdes* provenant du canton k comme un cercle de rayon R_{culi} ($=R_{canton} + d_{vol}$), et d'aire A_{culi} ($=\pi*(R_{culi}^2 - R_{canton}^2)$), avec d_{vol} , la distance moyenne de vol des *Culicoïdes* en une semaine (Figure A9.1). Ainsi, la proportion de surface de n'importe quel canton voisin du canton k sur le réseau de pâture, pouvant être atteinte par les *Culicoïdes* venant du canton k est : Ψ_P ($=\frac{A_{culi}}{n_{vois} * A_{canton}}$), avec n_{vois} , le nombre moyen de voisins dans le réseau de pâture (c'est-à-dire le degré moyen de ce réseau).

Sachant que la surface moyenne d'un canton (A_{canton}) est de 150 km² (Insee), que le degré moyen du réseau de pâture est de 5 (chap4.§4.2.2), et considérant une distance de vol hebdomadaire de 5 km pour les *Culicoïdes* femelles, on obtient une estimation de 0,4 pour Ψ_P . Lors de l'estimation des paramètres du modèle de transmission dynamique, nous avons fait varier cette valeur dans une analyse de sensibilité et testé les valeurs alternatives de : 0,2, 0,3, 0,5 et 0,6 ; correspondant à une dispersion hebdomadaire de 3, 4, 6 et 7 km.

Figure A9.1. Représentation schématique de l'éventuelle dispersion des *Culicoïdes* entre cantons voisins.



Annexe 10. Détails sur l'estimation des paramètres**A10.A. Adaptive population Monte-Carlo approximate Bayesian computation method**

Les méthodes ABC sont utiles pour les modèles stochastiques complexes où il est difficile, voire impossible, de calculer la vraisemblance totale (Pritchard et al., 1999), car ils exigent seulement de pouvoir échantillonner à partir de la vraisemblance. Ils reposent sur l'échantillonnage de particules à partir de distributions *a priori* connues, une particule étant un ensemble de valeurs avec une valeur pour chacun des paramètres que l'on cherche à estimer. Les particules sont ensuite sélectionnées si les sorties du modèle (statistiques résumées) satisfont un critère de proximité avec les données cibles (observées). Les distributions *a posteriori* pour chaque paramètre sont ensuite obtenues à partir des particules sélectionnées.

L'échantillonnage de l'ensemble de l'espace des paramètres est peu efficace et exigeant sur le plan informatique ; de nombreuses méthodes ont été mises au point pour améliorer l'algorithme de base d'acceptation-rejet (Marjoram et al., 2003 ; Del Moral et al., 2006 ; Beaumont et al., 2009 ; Wegmann et al., 2009 ; Drovandi et Pettitt, 2011). Le nombre requis de simulations peut être réduit en passant plus de temps dans les parties de l'espace des paramètres pour lesquelles les sorties de modèle sont fréquemment proches des sorties cibles. L'algorithme proposé par Lenormand et al. (2013) commence comme celui de Beaumont et al. (2009) : par la génération d'un ensemble de particules, auquel un poids est attribué en fonction de leur importance pour l'inférence combinée avec la probabilité de tirer chaque particule compte tenu des distributions *a priori*. Aux étapes d'estimation suivantes, les particules sont rééchantillonnées sur la base des poids de l'étape précédente, perturbées à partir d'un noyau de perturbation prédéfini, puis un nouvel ensemble de poids est calculé. Le seuil de tolérance pour l'acceptation des particules est diminué à chaque étape. L'algorithme proposé par Lenormand et al. (2013) a l'avantage de fournir des seuils calculés automatiquement, définis comme le quantile α de la distance entre les statistiques résumées simulées et observées dans l'échantillon précédent. Cet algorithme fournit un critère d'arrêt explicite puisque l'inférence s'interrompt lorsque la proportion de particules satisfaisant au niveau de tolérance parmi les particules nouvellement générées est inférieure à une valeur minimale d'acceptation choisie. Le résultat final est le dernier ensemble de particules générées, avec leurs poids associés.

A10.B. Statistiques résumées

Seules les données de la vague épidémiologique de 2007 ont été utilisées pour l'estimation des paramètres. Nous avons construit trois statistiques résumées en combinant les données épidémiologiques par type et par espèce (pour les données de séroprévalence seulement). Pour les données de surveillance, nous avons attribué la note de un aux départements ayant au moins un canton primo-déclarant à l'hiver 2007/08, zéro sinon. À chaque simulation, nous avons extrait le nombre de départements ayant un score de zéro (FF) et de un (TT) à la fois dans les données simulées et observées, et nous avons calculé une distance L^2 ($Surv$). Pour la séroprévalence, nous avons calculé les distances L^2 , par espèce, entre le nombre d'animaux séropositifs détectés dans chaque département échantillonné lors de l'enquête sérologique réalisée à l'hiver 2007/08 ($Sero^{esp}$). Les trois statistiques résumées étaient les suivantes :

$$Surv = \sqrt{(TT_{sim} - TT_{obs})^2 + (FF_{sim} - FF_{obs})^2}$$

$$Sero^{esp} = \sqrt{\sum_{dpt^{esp}} (NPos_{sim}^{esp} - NPos_{obs}^{esp})^2}$$

Avec *sim* et *obs* pour les mesures simulées et observées respectivement ; *TT*, le nombre de départements ayant des cantons primo-déclarants à la fois dans les données simulées et observées, *FF*, ni dans les données simulées, ni dans les données observées ; *dpt^{esp}*, les sept et quatre départements où bovins et ovins ont été prélevés respectivement ; *NPos^{esp}*, le nombre d'animaux séropositifs détectés dans ces départements.

A10.C Distributions *a priori*

Nous avons utilisé des distributions uniformes pour tous les paramètres (Tableau A10.1).

Tableau A10.1. Intervalles de variation des distributions uniformes *a priori* utilisées.

Notation	Description	Intervalle possible	Intervalle de la distribution <i>a priori</i>	Source
β_0	Taux de base d'exposition des hôtes aux vecteurs par semaine et par canton	[0 - +∞[[1 000 - 10 000]	Données externes
Ψ_F	Proportion d'animaux déplacés chaque semaine entre pâtures d'un même élevage (<i>via</i> le réseau d'exploitation)	[0 - 1]	[0 - 1]	Prior non informatif
θ	Probabilité que les mesures de contrôle appliquées aux mouvements de bovins <i>via</i> le réseau de commerce soient respectées	[0 - 1]	[0,9 - 1]	(Drouet, 2010)

Les limites de la distribution *a priori* utilisée pour β_0 ont été choisies arbitrairement après avoir vérifié qu'elles couvraient toutes les valeurs plausibles de l'espace des paramètres. Compte tenu de l'hypothèse de modélisation selon laquelle la transmission intra-canton est le principal moteur de l'infection dans les cantons infectés, nous nous sommes concentrés sur un sous-ensemble de 22 cantons pour lesquels nous connaissions les dates de détection et les niveaux de séroprévalence à l'hiver 2007/08. Nous avons exploré l'espace des paramètres en simulant l'infection à différentes dates et avec différentes valeurs de β_0 . Nous avons tracé l'évolution dans le temps de la proportion d'animaux *S*, *I* et *R* dans chaque canton, avec chaque valeur de β_0 . Nous en avons conclu qu'il n'y aurait pratiquement pas de transmission intra-canton pour des valeurs de β_0 inférieures à 1 000, alors qu'il y aurait saturation pour des valeurs supérieures à 10 000.

Les restrictions des échanges commerciaux de bovins semblent avoir été correctement appliquées (Drouet, 2010). Dans une analyse préliminaire, nous avons simulé 100 épizooties avec des valeurs de θ comprises entre 50 et 100 %. Nous avons obtenu des dynamiques épizootiques compatibles avec celle observée pour les valeurs de θ supérieures à 90 %. Pour des valeurs inférieures, il y avait saturation dans les statistiques résumées car l'ensemble du territoire français était infecté avant l'hiver 2007 dans toutes les simulations. Nous avons donc limité la distribution *a priori* du paramètre θ à l'intervalle [0,9 - 1].

Nous avons validé ces choix de distributions *a priori* dans le cadre de l'évaluation de la capacité prédictive du cadre de modélisation (Annexe 12).

Annexe 11. Comparaison et sélection de modèle avec ABC-RF

Pour éviter une complexité inutile, nous avons vérifié si l'adéquation du modèle aux données (*model fit*) était améliorée par la description détaillée des processus de transmission du BTV : nous avons évalué s'il était nécessaire (i) d'incorporer des variables d'occupation des sols ($Env(k)$) dans la formulation du taux de transmission intra-canton, et (ii) de prendre en compte trois réseaux de contacts distincts dans la transmission inter-canton. Pour cela, nous avons construit des modèles distincts (incorporant diverses combinaisons de variables d'occupation des sols dans le cas (i), et différentes combinaisons des trois de réseaux de contacts dans le cas (ii)), et nous les avons comparés par une procédure de sélection de modèles reposant sur des méthodes de classification par forêts aléatoires (Pudlo et al., 2016).

A11.A. Sélection de modèle par forêts aléatoires

Nous avons échantillonné 10 000 particules (ensembles de valeurs de paramètres), que nous avons utilisées pour simuler : (i) des données de surveillance (détection de cantons primo-déclarants), et (ii) les résultats de l'enquête sérologique (chap4§3.1.1) avec chaque modèle. Nous avons fait pousser une forêt de 1 000 arbres pour entraîner le classifieur de type forêts aléatoires (RF) à identifier, sur la base des données simulées, l'identité du modèle ayant permis de les produire. Nous avons ensuite appliqué ce classifieur aux données observées en construisant de nouveau une forêt de 1 000 arbres. Nous avons ainsi obtenu des votes de classification pour chaque modèle, représentant le nombre de fois où ils ont été sélectionnés. Le modèle recueillant le plus de votes était celui qui correspondait le mieux aux données observées (meilleur *model fit*). Ces résultats nous ont permis de choisir un modèle, donc un ensemble de variables/réseaux, que nous avons utilisé pour toutes les analyses ultérieures.

A11.B. Variables d'occupation des sols utilisées pour la transmission intra-canton du BTV

Pour sélectionner les variables d'occupation des sols à inclure dans la formulation du taux de transmission intra-canton, nous avons construit cinq modèles distincts. L'un d'eux ne comportait aucune variable environnementale (*modèle₀*). La proportion de pâtures par canton ($dPat(k)$) a été ajoutée aux quatre autres. L'effet de cette variable sur la force d'infection, décrit par le produit $\beta_0 * Env(k)$, pouvait être modulé par les deux densités de frontières (entre pâtures et zones arables, entre pâtures et forêts/aires semi-naturelles) (*modèle_{AF}*), par une seule d'entre elles (*modèle_A* et *modèle_F* respectivement), ou par aucune d'elles (*modèle_I*). Les cinq modèles se distinguaient par l'expression du terme $Env(k)$:

- *modèle₀*: $Env(k) = 0$
- *modèle_I*: $Env(k) = dPat(k)$
- *modèle_A*: $Env(k) = dPat(k) * (1 + \beta_A * e_{PA}(k))$
- *modèle_F*: $Env(k) = dPat(k) * (1 + \beta_F * e_{PF}(k))$
- *modèle_{AF}*: $Env(k) = dPat(k) * (1 + \beta_A * e_{PA}(k) + \beta_F * e_{PF}(k))$

avec $dPat(k)$, la proportion de surface du canton k couverte de pâtures ; $e_{PA}(k)$ et $e_{PF}(k)$, les densités de frontières de pâtures vs zones arables et vs forêts/aires semi-naturelles respectivement ; β_A et β_F , les coefficients attribués à ces densités de frontières.

Le classifieur RF a été entraîné sur des données simulées générées à partir de valeurs de paramètres échantillonnées dans des distributions uniformes, dont les bornes figurent au Tableau A10.1 pour β_0 , Ψ_F et θ . Les bornes pour les distributions de β_A et β_F ont été établies en fonction de la distribution des densités de frontières $e_{PA}(k)$ et $e_{PF}(k)$ dans tous les cantons, de sorte que l'effet des densités de frontières prenne la valeur minimale de -1, correspondant à une force d'infection nulle. Nous avons donc permis à β_A et β_F de varier uniformément entre -3,5 et 3,5 lorsqu'une seule densité de frontières était prise en compte (*modèle_A*, *modèle_F*), et entre -1,75 et 1,75 lorsqu'elles étaient prises en compte simultanément (*modèle_{AF}*).

Tableau A11.1. Comparaison des modèles incluant plusieurs combinaisons de variables d'occupation des sols : d'abord des cinq modèles (gauche), puis de deux en fonction des résultats de la première étape (droite).

Proportion de votes (/1 000 arbres)					Proportion de votes (/1 000 arbres)	
<i>modèle₀</i>	<i>modèle_I</i>	<i>modèle_A</i>	<i>modèle_F</i>	<i>modèle_{AF}</i>	<i>modèle_I</i>	<i>modèle_A</i>
0,004	0,213	0,291	0,232	0,260	0,444	0,556
Probabilité post-test					Probabilité post-test	
0,416					0,519	

Les résultats (Tableau A11.1) montrent que la proportion de pâtures était indispensable à la représentation de la transmission intra-canton du BTV. Nous avons également comparé le modèle qui comprenait uniquement la proportion de pâtures (*modèle_I*) avec celui qui a obtenu le plus de votes (*modèle_A*), afin de déterminer si la complexification du modèle permettait d'améliorer l'adéquation aux données. Comme les deux modèles ont obtenu des proportions de votes comparables (Tableau A11.1), nous avons conclu qu'il n'y avait aucun avantage supplémentaire à tenir compte des densités de frontières. Nous avons donc choisi le modèle le plus parcimonieux, avec la proportion de pâtures comme seule variable environnementale (*modèle_I*), et l'avons utilisé pour toutes les analyses ultérieures.

A11.C. Réseaux de contacts inclus dans la transmission inter-canton du BTV

Pour déterminer quels réseaux de contacts prendre en compte dans la transmission inter-canton, nous avons construit sept modèles distincts, représentant toutes les combinaisons des trois réseaux :

- *modèle_{pat}*, *modèle_{expl}*, *modèle_{com}*, pour chacun des réseaux isolément
- *modèle_{pat,expl}*, *modèle_{pat,com}*, *modèle_{expl,com}*, pour toutes les paires de réseaux
- *modèle_{p.e.c.}* pour tous les réseaux ensemble

Les distributions utilisées pour l'échantillonnage de 10 000 particules (β_0 , Ψ_F , θ) sont les mêmes que celles décrites précédemment. Les résultats ont clairement montré qu'il était nécessaire de combiner ces réseaux de contact, car aucun réseau à lui seul n'était suffisant pour représenter la propagation du BTV à de nouvelles zones. La meilleure adéquation aux données a été obtenue avec le modèle combinant tous les réseaux (*modèle_{p.e.c.}*, Tableau A11.2) ; celui qui n'incluait que les réseaux d'exploitation et de pâture arrivait en seconde position (*modèle_{pat,expl}*). Nous avons comparé les deux modèles ayant obtenu le plus de votes afin de déterminer si la complexification du modèle avait vraiment amélioré l'adéquation aux données Tableau A11.2. Dans la seconde étape de la comparaison des modèles, le modèle incluant tous les réseaux (*modèle_{p.e.c.}*) a recueilli plus de 75 % des votes. Nous l'avons donc sélectionné et utilisé pour toutes les analyses ultérieures.

Tableau A11.2. Comparaison des modèles incluant plusieurs combinaisons de réseaux de contacts : d'abord des sept modèles (en haut), puis des deux modèles ayant collecté le plus de votes dans la première étape (en bas).

Proportion de votes (/1 000 arbres)							Probabilité post-test
<i>modèle_{pat}</i>	<i>modèle_{expl}</i>	<i>modèle_{com}</i>	<i>modèle_{pat.expl}</i>	<i>modèle_{pat.com}</i>	<i>modèle_{expl.com}</i>	<i>modèle_{p.e.c}</i>	
0,003	0,003	0,008	0,433	0,035	0,005	0,513	0,52

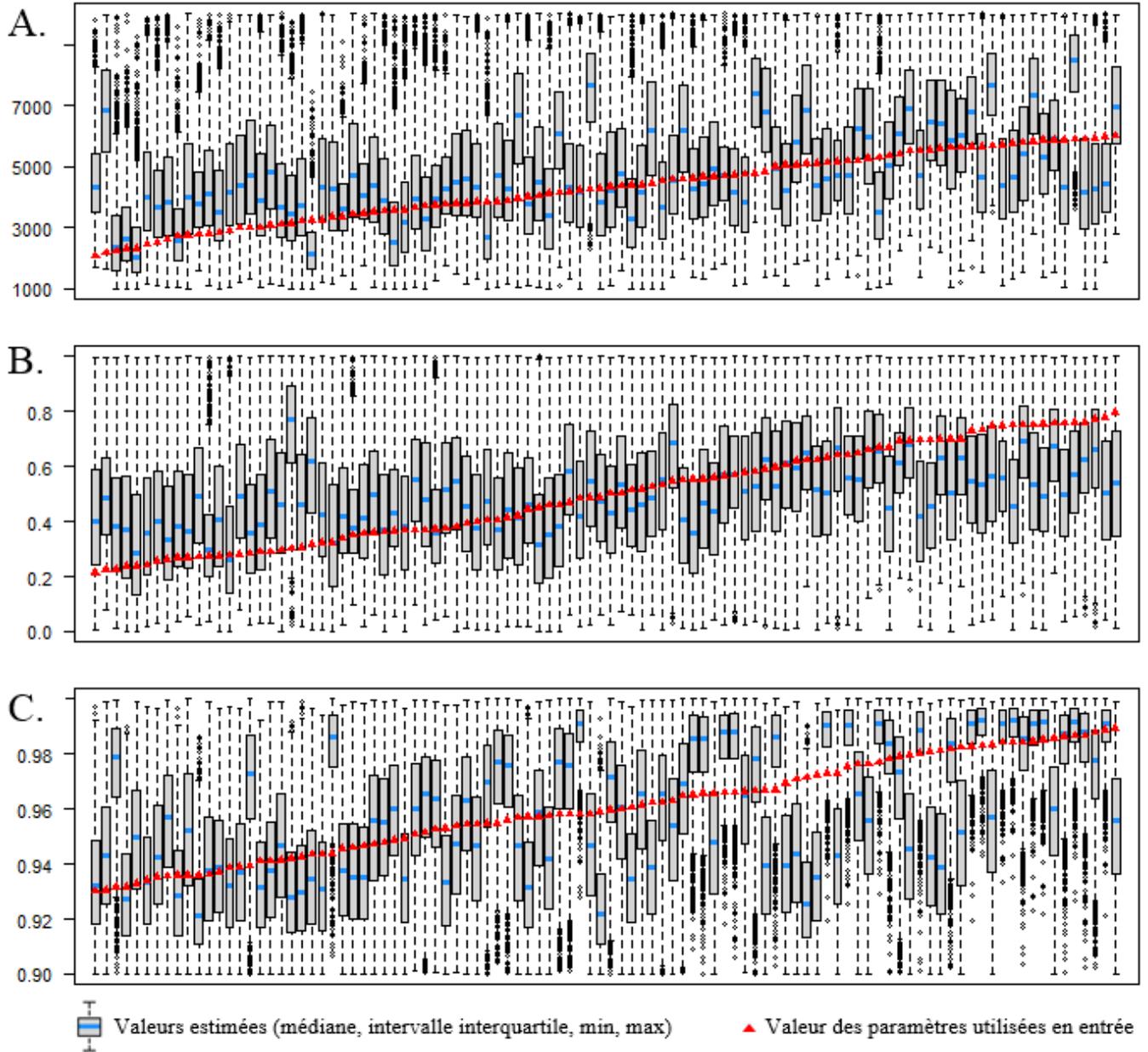
Proportion de votes (/1 000 arbres)		Probabilité post-test
<i>modèle_{pat.expl}</i>	<i>modèle_{p.e.c}</i>	
0,236	0,764	0,791

Annexe 12. Évaluation de la capacité du cadre de modélisation à estimer des paramètres connus

Pour évaluer la capacité du cadre de modélisation à estimer les valeurs des paramètres du modèle utilisées pour générer les statistiques résumées décrites à l'Annexe 10.B, nous avons échantillonné au hasard cent particules provenant de sous-ensembles des distributions *a priori*, choisis de façon à explorer de préférence les zones les plus plausibles de l'espace des paramètres ($2\ 000 < \beta_0 < 5\ 000$, $0,2 < \Psi_F < 0,8$, $\theta > 0,93$). Nous avons simulé cent épizooties à partir de ces particules et calculé des statistiques résumées, constituant des pseudo-observations. Ces dernières ont ensuite été utilisées dans la procédure ABC-APMC pour voir s'il était possible d'estimer des valeurs de paramètres proches de celles utilisées en entrée et donc de quantifier la fiabilité de notre approche. Nous avons utilisé des distributions *a priori* uniformes pour chacun des paramètres. Ces distributions variaient dans les intervalles suivant : [1 000 - 10 000], [0 - 1] et [0,9 - 1] pour β_0 , Ψ_F et θ respectivement.

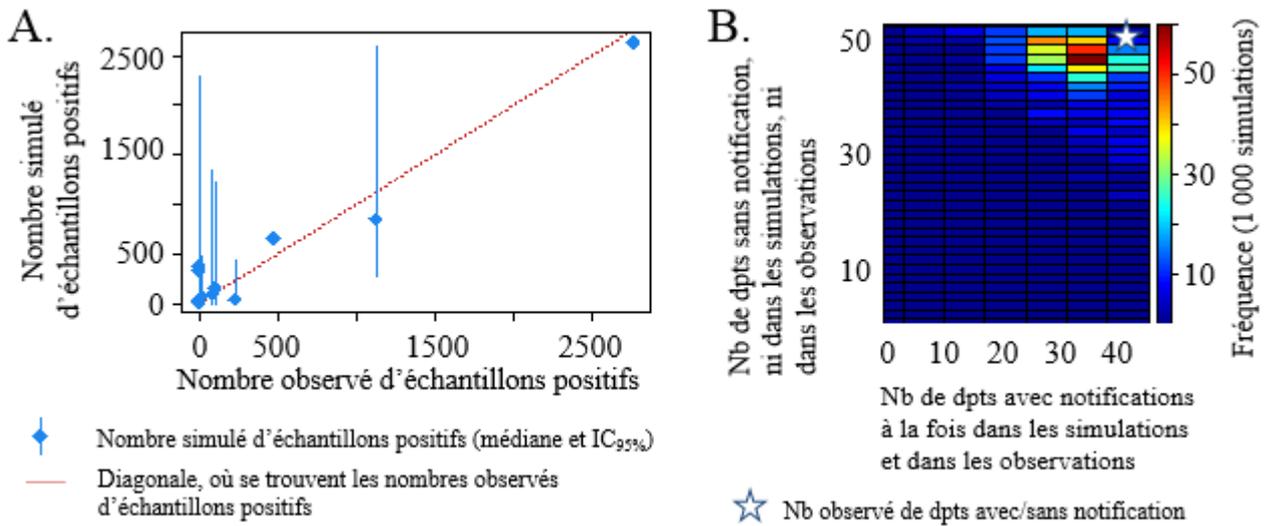
Dans ces conditions, l'estimation des paramètres était satisfaisante (Figure A12.1) Les valeurs estimées moyennes étaient proches des valeurs d'entrée pour la plupart des valeurs β_0 et Ψ_F testées. Cependant, nous avons identifié une certaine saturation dans le modèle pour les valeurs extrêmes de β_0 et Ψ_F ($\beta_0 < 3\ 000$, $\Psi_F < 0,3$, $\Psi_F > 0,6$), avec peu de variations dans les statistiques résumées pseudo-observées au-dessus, et au-dessous, de ces seuils, et avec des valeurs estimées convergeant vers la moyenne de la distribution *a priori*. Pour certaines valeurs extrêmes, nous avons observé une saturation des statistiques résumées.

Figure A12.1. Évaluation de la capacité du cadre de modélisation à estimer les valeurs des paramètres par une analyse *in silico*. Distributions *a posteriori* et valeurs d'entrée obtenues pour les trois paramètres estimés : β_0 (A), Ψ_F (B) et θ (C).



Annexe 13. Adéquation du modèle aux données (model fit)

Figure A13.1 : Comparaison des statistiques résumées observées et simulées, générées après échantillonnage de 1 000 particules dans les distributions *a posteriori* conjointes. A. Nombre simulé et observé de sérums avec anticorps anti-BTV détectables parmi ceux collectés lors de l'enquête sérologique menée à l'hiver 2007/08 dans sept et quatre départements, chez les bovins et les ovins respectivement. B. Nombre de départements avec le même statut (*i.e.* avec ou sans notification de foyers détectés sur la base de suspicions cliniques en 2007) dans les observations et dans les simulations. IC_{95%}, intervalle de confiance à 95 % ; nb, nombre ; dpts, départements.



Annexe 14. Analyses de sensibilité**A14.A. Analyse de sensibilité de l'estimation des paramètres**

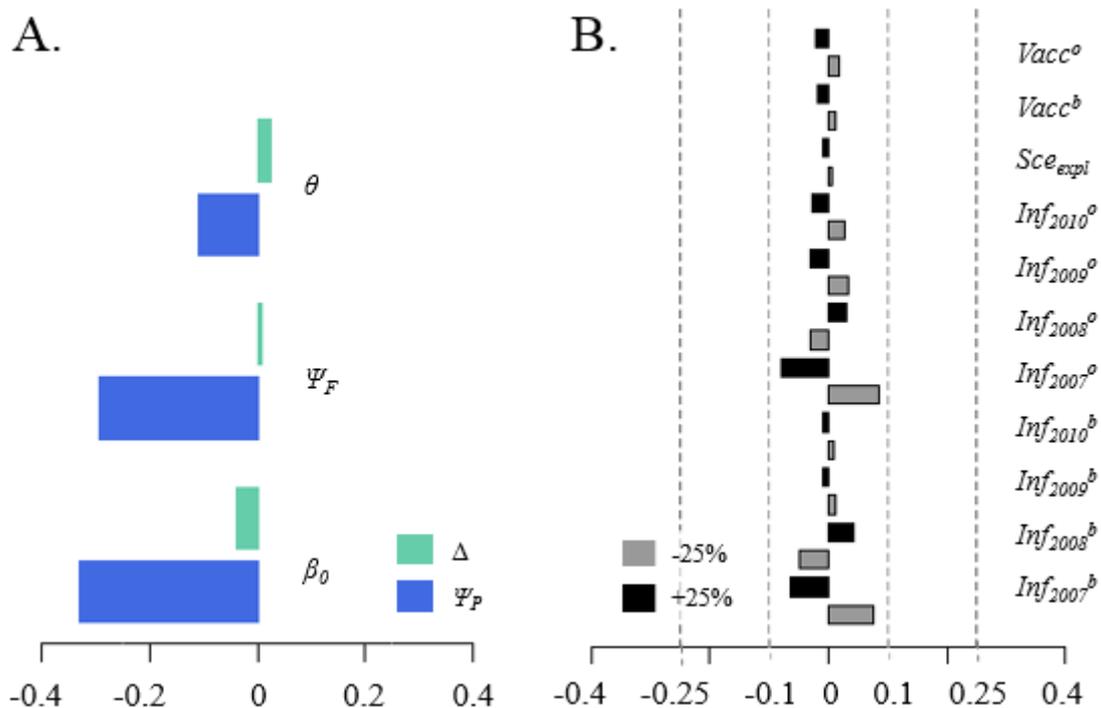
Une analyse de sensibilité a été effectuée pour évaluer l'effet de deux paramètres clés dont la valeur a été fixée (Ψ_P , Δ , Tableau 12), sur les valeurs estimées des paramètres (β_0 , Ψ_F et θ). Nous avons analysé les effets de premier ordre en utilisant 5 valeurs différentes (écart fixe de 25 %) pour chaque paramètre fixe, soit 25 combinaisons et 25 distributions *a posteriori* par paramètre. Pour Ψ_P , la valeur de référence de 0,4 correspondait à une distance de vol hebdomadaire des *Culicoïdes* de 5 km, et nous avons étudié les valeurs alternatives de 0,2, 0,3, 0,5 et 0,6, correspondant respectivement à des distances de vol de 3, 4, 6 et 7 km. Pour Δ , la valeur de référence était de 0,02 et nous avons étudié les valeurs alternatives de 0,01, 0,03, 0,04 et 0,05. Nous avons utilisé trois modèles linéaires généralisés (GLM), un par paramètre estimé (β_0 , Ψ_F et θ), pour prédire l'effet d'une augmentation de 25 % de chaque paramètre fixe sur les valeurs moyennes de chaque paramètre estimé. Nous avons comparé l'erreur relative (RE) induite par un changement de 25 % de la valeur des paramètres fixes avec le coefficient de variation (CV) des distributions *a posteriori* obtenues avec les valeurs par défaut.

Les ratios RE/CV étaient toujours inférieurs à un, avec peu d'effet d'une variation de 25 % de Δ mais un effet plus fort d'une variation de 25 % de Ψ_P sur les estimations Ψ_F et β_0 (Figure A14.1.A). Cependant, pour chaque valeur de Ψ_P combinée aux valeurs des paramètres estimés avec ce Ψ_P , nous n'avons montré que peu de variations des prédictions du modèle (Figure A14.1.B).

Nous avons montré dans cette analyse de sensibilité que l'estimation des paramètres était impactée par la proportion de surface du canton atteignable par les *Culicoïdes* provenant des cantons voisins, une valeur estimée à partir des distances de vol mesurées dans un essai de capture/recapture de *Culicoïdes obsoletus* autour de bâtiments d'élevages (Kluiters et al., 2015). Cette proportion est appliquée à la force d'infection dans les cantons voisins. Elle intervient donc en tant que facteur multiplicateur du taux d'exposition des hôtes aux vecteurs (paramètre estimé β_0), d'où la question de l'identifiabilité entre Ψ_P et β_0 . Cependant, nous avons aussi montré que même si nous avons considéré des distances de vol de *Culicoïdes* légèrement inférieures ou supérieures, nous aurions obtenu des prédictions similaires à partir du modèle paramétré en fonction de chaque valeur de Ψ_P .

Figure A14.1. Résultats de l'analyse de sensibilité de l'estimation des paramètres du modèle.

Nous avons fait varier les valeurs fixes de deux paramètres : la probabilité de détection d'animaux infectieux sur la base de suspicions cliniques (Δ), et la proportion de surface pouvant être atteinte par des vecteurs provenant des cantons voisins (Ψ_P). A. Ratios RE/CV : ratios du coefficient de variation de chaque paramètre estimé (β_0 , Ψ_F et θ) avec une augmentation de 25 % de Δ et Ψ_P , et du coefficient de variation de l'estimation obtenue pour chaque paramètre avec les valeurs par défaut. B. Variation (%) des prédictions moyennes du modèle par rapport à celles qui auraient été obtenues avec une variation de +/- 25 % pour Ψ_P combinée aux valeurs des paramètres estimés avec ce Ψ_P (1 000 simulations pour chaque combinaison). Nous avons exploré la variation de la proportion de doses de vaccin administrées à des animaux de chaque espèce déjà immuns lors de la campagne en urgence de 2008 ($Vacc^{esp}$), du nombre total d'animaux de chaque espèce infectés par saison de circulation ($Inf_{année}^{esp}$), et de la proportion d'introduction du BTV dans des cantons initialement indemnes attribuée au réseau d'exploitation (Sce_{expl}). *b*, pour les bovins, *o*, pour les ovins.

**A14.B. Analyse de sensibilité des prédictions du modèle**

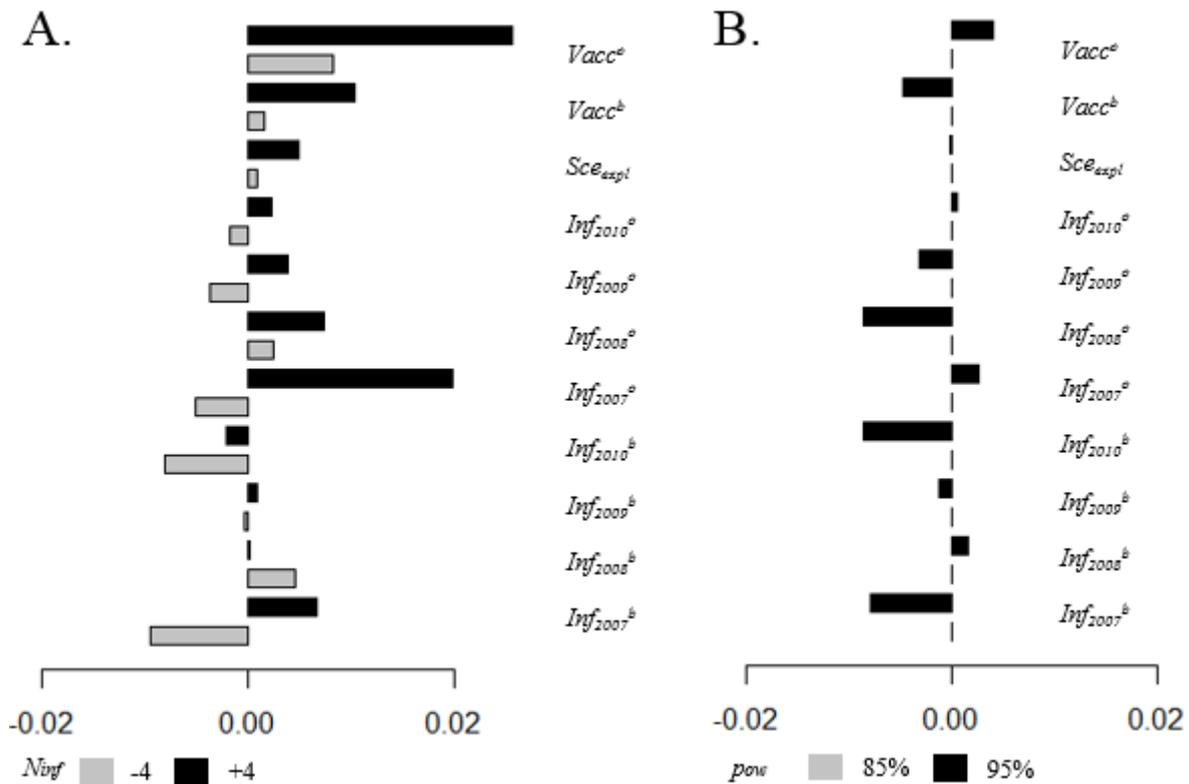
Nous n'avons pas utilisé la même approche pour l'analyse de la sensibilité des prédictions du modèle aux conditions initiales, car nous ne pouvions pas supposer d'effet linéaire de ces conditions sur les résultats. Nous avons fait varier les conditions initiales autour de leurs valeurs fixes (N_{inf} , p_{ow}) et étudié l'amplitude de variation de 11 variables prédites par le modèle par rapport à leur valeur par défaut. Ces variables prédites étaient les suivantes : la proportion de doses de vaccin administrées à des animaux de chaque espèce déjà immuns lors de la campagne en urgence de 2008 ($Vacc^{esp}$), le nombre total d'animaux de chaque espèce infectés par saison de circulation ($Inf_{année}^{esp}$), et la proportion d'introduction du BTV dans des cantons initialement indemnes attribuée au réseau d'exploitation (Sce_{expl}). N_{inf} , le nombre de bovins infectés introduits dans les cantons où l'infection a été initialisée prenait par défaut la valeur de 5. Nous avons étudié des valeurs alternatives de +/- 4 bovins. Après 2007, les cantons où le BTV était réintroduit en saison $n+1$ étaient ceux où

le BTV circulait encore à la date de la saison n à laquelle les températures sont descendues sous le seuil de T_{min} dans une proportion p_{ow} de cantons. p_{ow} prenait la valeur moyenne de 90 % et nous avons étudié des valeurs alternatives +/- 5 %.

Nous n'avons mis en évidence que peu d'effet des variations de conditions initiales sur les prédictions moyennes du modèle (< 2 %) (Figure A14.2). Cet effet pourrait être encore réduit en tenant compte de l'écart type autour des prédictions dans 1 000 simulations obtenues avec un même jeu de conditions initiales. Cette analyse confirme la robustesse de nos prédictions pour une fourchette de variation raisonnable des conditions initiales.

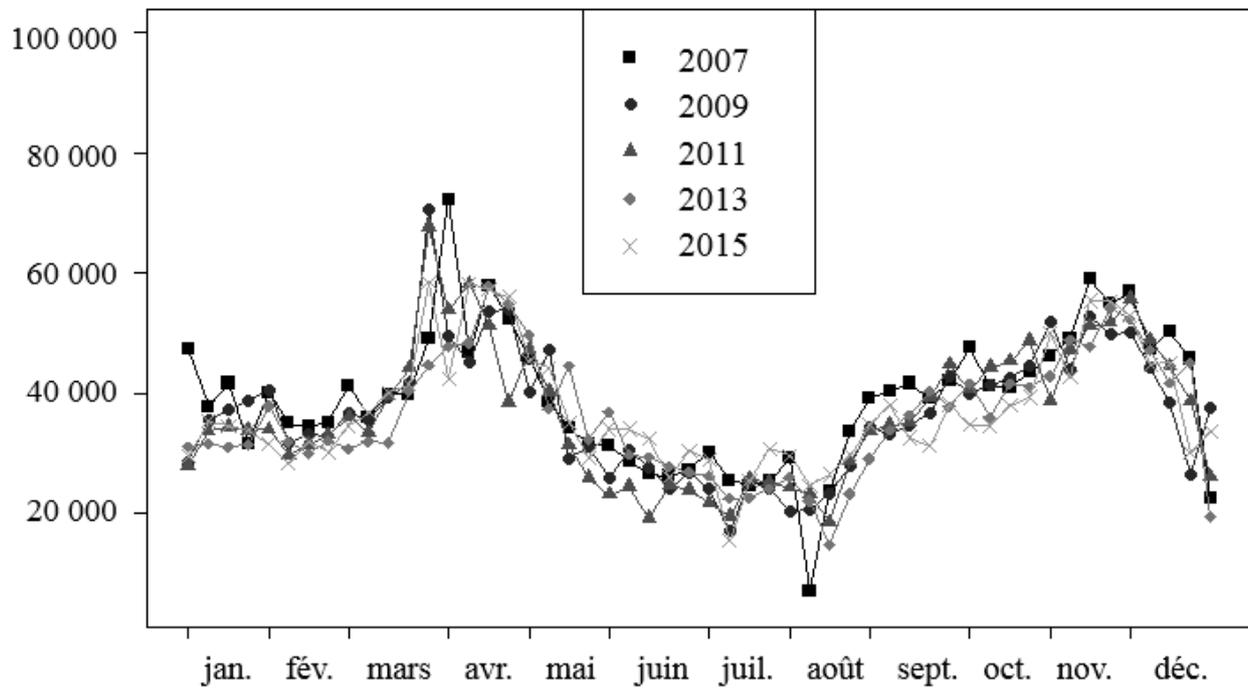
Figure A14.2. Résultat de l'analyse de sensibilité des prédictions du modèle à des variations des conditions initiales.

Variation (%) des prédictions moyennes du modèle obtenues avec les valeurs par défaut des conditions initiales ($N_{inf}= 5$ et $p_{ow}= 90\%$), comparées à celles obtenues avec des variations de N_{inf} (A) et de p_{ow} (B) dans 1 000 simulations. Nous avons exploré la variation par rapport au scénario par défaut de : la proportion de doses de vaccin administrées à des animaux de chaque espèce déjà immunisés lors de la campagne en urgence de 2008 ($Vacc^{esp}$), le nombre total d'animaux de chaque espèce infectés par saison de circulation ($Inf_{année}^{esp}$), et la proportion d'introduction du BTV dans des cantons initialement indemnes attribuée au réseau d'exploitation (Sce_{expl}). b , pour les bovins, o , pour les ovins.



Annexe 15. Évolution du volume des échanges commerciaux de bovins entre cantons de 2007 à 2015

Figure A15.1 : Nombre total de transactions commerciales de bovins entre cantons, par semaine, pour les années 2007, 2009, 2011, 2013 et 2015.



Titre : Modélisation de la dynamique et du contrôle de la fièvre catarrhale ovine en France

Mots clés : fièvre catarrhale ovine, maladie vectorielle, modélisation dynamique, réseaux de contacts, surveillance, vaccination

Le sérotype 8 du virus de la fièvre catarrhale ovine (BTV-8) s'est largement propagé en France en 2007/09 et a eu un fort impact économique. La vaccination, d'abord obligatoire puis facultative, a permis de recouvrer un statut indemne fin 2012, mais l'épizootie a repris en 2015. Il est possible que le BTV-8 n'ait jamais cessé de circuler. Cette thèse visait à clarifier l'épidémiologie du BTV-8 de l'émergence à la réémergence et à apporter une analyse critique des modalités de surveillance et de contrôle, à l'aide de méthodes variées de modélisation. Par des analyses de facteurs de risque, nous avons caractérisé l'immunité des bovins au moment de la réémergence et mis en évidence une circulation antérieure du BTV-8. Par des modèles catalytiques développés dans un contexte bayésien, nous avons ajouté une dimension temporelle, estimé l'ampleur de l'infection, séparé la contribution de mécanismes de séroconversion (infection et

vaccination) et de transmission (vectorielle et transplacentaire), estimé la probabilité de transmission verticale (> 50 % en 2016) et évalué la vaccination facultative (peu suivie en 2011/12, avec des contrastes régionaux). Nous avons synthétisé l'ensemble des informations disponibles et développé un modèle mathématique, dynamique et stochastique, représentant différents mouvements d'hôtes et de vecteurs par des réseaux de contacts. Nous avons identifié les mesures ayant été efficaces (vaccination obligatoire, restrictions commerciales) et proposé une gestion alternative (ciblage de la vaccination en urgence en amont du front, contrôle des mouvements au pâturage). Enfin, nous avons apporté un faisceau d'arguments en faveur d'une circulation continue et non détectée du BTV-8.

Title : Modelling bluetongue disease dynamics and control in France

Keywords : bluetongue, vector-borne disease, dynamic modelling, contact networks, surveillance, vaccination

Abstract: Bluetongue virus serotype 8 (BTV-8) spread throughout France in 2007/09 and had a strong economic impact. Vaccination, first mandatory then voluntary, allowed regaining a disease-free status in December 2012, but a new outbreak occurred in August 2015. BTV-8 may have kept circulating all along. The aim of this thesis was to clarify the epidemiology of BTV-8 from emergence to re-emergence and to provide a critical analysis of surveillance and control measures, using various modelling tools. Using risk factor analyses, we characterized the immunity of cattle at the time of re-emergence and detected low-level BTV-8 circulation prior to that date. Using catalytic models developed in a Bayesian context, we added a time dimension, we separated the contribution of seroconversion mechanisms (infection and vaccination) and transmission mechanisms

(vector-borne and transplacental), we estimated the burden of infection, and the probability of vertical transmission (>50% in 2016), and we assessed the coverage of voluntary vaccination (poorly implemented in 2011/12, with regional contrasts). We synthesized all available information and developed a mathematical, dynamic and stochastic model, using contact networks to represent different types of host and vector movements. We identified the control measures that had been effective (mandatory vaccination, trade restrictions), and suggested alternative ones (targeting emergency vaccination ahead of the front, controlling movements on pastures). Finally, we provided arguments in favor of a continuous and undetected BTV-8 circulation.