



SERVICE DE PHYSIQUE DE L'ÉTAT CONDENSE

ORME DES MERISIERS, CENTRE D'ETUDES DE SACLAY
91191 GIF SUR YVETTE CEDEX (FRANCE)

**Rapport final de projet GICC 2002
(Gestion et Impacts du Changement Climatique)**

Titre du projet :

MATECLID

Modélisation des Arboviroses Tropicales Emergentes CLImato-Dépendantes

Mots Clés : Maladies émergentes, changement climatique, modélisation, arboviroses, écosystèmes tropicaux, dengue, extension des zones à risque

Thème de l'APR concerné : **3.2** (Impacts sur la Santé)

Thème GICC : **8** (Impact sur la santé)

Numéro de la convention MEDD : **7/02**

Responsable et coordinateur scientifique :

Marc A. DUBOIS
Service de Physique de l'Etat Condensé
CEA Saclay –Orme des Merisiers
91191 Gif sur Yvette cedex France

mail : mad@cea.fr
Tf : (33) (0) 1 69 08 74 18

Organismes partenaires : CEA, CNRS, INRA, IRD, Université

INTRODUCTION :

Un des effets prévisibles du changement climatique est l'émergence de pathologies nouvelles dans des endroits où elles n'existaient pas. Une des causes possibles est l'extension des zones de viabilité pour les vecteurs de parasites ou de virus, comme dans le cas des arboviroses, qui sont le sujet premier du programme MATECLID.

Pour aborder ce problème dans une perspective réunissant compréhension scientifique et prévision afin d'aider à la décision en stratégie sanitaire préventive et prophylactique, nous avons constitué une équipe pluridisciplinaire qui aborde tous les maillons, du climat à l'individu, en passant par le virus, les vecteurs, la structure de l'habitat etc.

Nous avons obtenu au cours de ce travail un certain nombre de résultats, en particulier une prévision de l'extension des zones à risque de dengue au cours des prochaines décennies, et un modèle spatialisé d'épidémie de dengue au niveau d'une localité (ville ou village), montrant bien la nécessité absolue de prendre en compte l'espace même aux petites échelles.

Le but du programme, non encore atteint, était de modéliser la dynamique des arboviroses à l'échelle de la planète. Le travail qui continue après la fin de ce programme GICC 2003 est l'intégration de la structure hiérarchisée de l'espace par agrégation des variables aux petites échelles, et la prise en compte de la structure de contacts distants (transports modernes par exemple).

Cette démarche est directement applicable à des problèmes actuels, comme l'épidémie de Chikungunya à la Réunion.

Ce rapport présente les étapes déjà franchies avec l'aide du programme GICC 2003.

Résumé du programme MATECLID et de ses objectifs

en terme d'aide à la gestion de l'environnement :

De nombreuses pathologies nouvelles sont apparues lors des dernières décennies. D'autres, connues depuis plus longtemps, ont élargi leur domaine d'existence : on parle dans les deux cas de maladies « émergentes ». Nous nous intéressons dans le projet MATECLID aux arboviroses émergentes d'origine tropicale, et plus particulièrement à celles que l'on pense favorisées par les changements climatiques (arbovirose = maladie d'origine virale transmise par des insectes).

Une grande proportion de ces maladies dites « émergentes », que ce soit le sida, la fièvre de la vallée du Rift, Ebola, ou plus anciennement la fièvre jaune, a une origine forestière de forêt tropicale humide, et y possède un cycle ancien et autonome. Dans le cas des arboviroses, ce cycle fait intervenir des insectes.

L'émergence hors du milieu forestier de nouvelles pathologies issues de ces cycles peut être due à quatre causes principales :

- a) les modifications du climat : **climatologie**
- b) les changements directement induits par le climat sur les écosystèmes et
- c) ceux résultant de modification de leur utilisation par l'homme : **écologie**
- d) les contaminations distantes dues à la banalisation des transports

Il est remarquable que dans plusieurs cas (fièvre jaune et fièvre de la vallée du Rift par exemple), les agents pathogènes aient pu retrouver un cycle autonome (agent, vecteur, réservoir, impasses éventuelles) différant en plusieurs aspects du cycle d'origine, en particulier par le vecteur et par le réservoir : **nature et physiologie des vecteurs**.

Dans d'autres cas, surtout parmi les plus récents, l'agent pathogène a gardé une virulence telle (par exemple Ebola) qu'il n'a pu encore installer un cycle autonome. Par ailleurs, certaines maladies connues depuis longtemps, et dont le cycle est depuis longtemps purement anthropique (comme la dengue, dont les cycles sylvatiques - en Malaisie et en Afrique - ne concernent pas l'homme) voient leur agent pathogène évoluer, parfois vers une plus grande dangerosité (recrudescence récente de cas mortels de dengue non hémorragique) : **évolution du pathogène**.

Des maladies longtemps localisées à une région d'un continent apparaissent en des endroits jusque là indemnes, et y causent des ravages d'autant plus grands que les populations n'ont pas d'histoire immunitaire avec ce pathogène : **liens distants et transports**.

En bref, une mosaïque de situations épidémiologiques nouvelles apparaît et les problèmes posés ont une importance économique et surtout humaine capitale. Le changement climatique d'origine anthropique paraît y jouer un rôle important, et il est vital de parvenir à une compréhension globale de ces interactions climat-santé afin de prévoir les tendances et de chercher à en contrôler les conséquences : **modélisation de systèmes complexes**.

La collaboration réalisée dans MATECLID entre des équipes spécialisées en climatologie, en modélisation, en écologie des forêts tropicales en entomologie et en épidémiologie des arboviroses et des maladies parasitaires, permet de discerner les conditions favorables à l'émergence (« sortie de forêt » ou extension de zone) de ces pathologies nouvelles et de cerner les zones à risque ; grâce à l'incorporation en cours de projet de nouveaux intervenants, les modèles mécanistes développés dans le cadre de MATECLID sont en cours de couplage à des **systèmes d'information géographique (SIG)** alimentés par les données de la télédétection afin d'apporter une aide à la décision des interventions sanitaires préventives (contrôle des vecteurs et vaccinations).

Dès le début du programme, nous avons proposé d'aborder cette problématique de façon pluridisciplinaire et cohérente, avec une répartition claire des tâches : chaque équipe est une « boîte » et l'assemblage de ces boîtes génère le processus de compréhension. La « boîte » modélisation était reliée à toutes les autres, le processus de modélisation d'un système complexe étant de créer un carrefour interdisciplinaire avant de chercher à mathématiser les mécanismes suggérés par les observations et les hypothèses émanant des différentes disciplines.

Ce schéma a été modifié dans la structure finale, pour tenir compte des progrès réalisés, de l'implication effective des différents participants (dont une trace sera visible dans la longueur inégale des paragraphes relatifs aux différentes « boîtes »), et de l'insertion des nouveaux intervenants ; on notera en particulier l'existence d'une composante SIG, très importante pour pouvoir développer des applications utilement prédictives aux modèles élaborés.

Nous souhaitons vivement que cette structure de collaboration qui a montré son efficacité puisse être pérennisée dans les programmes futurs.

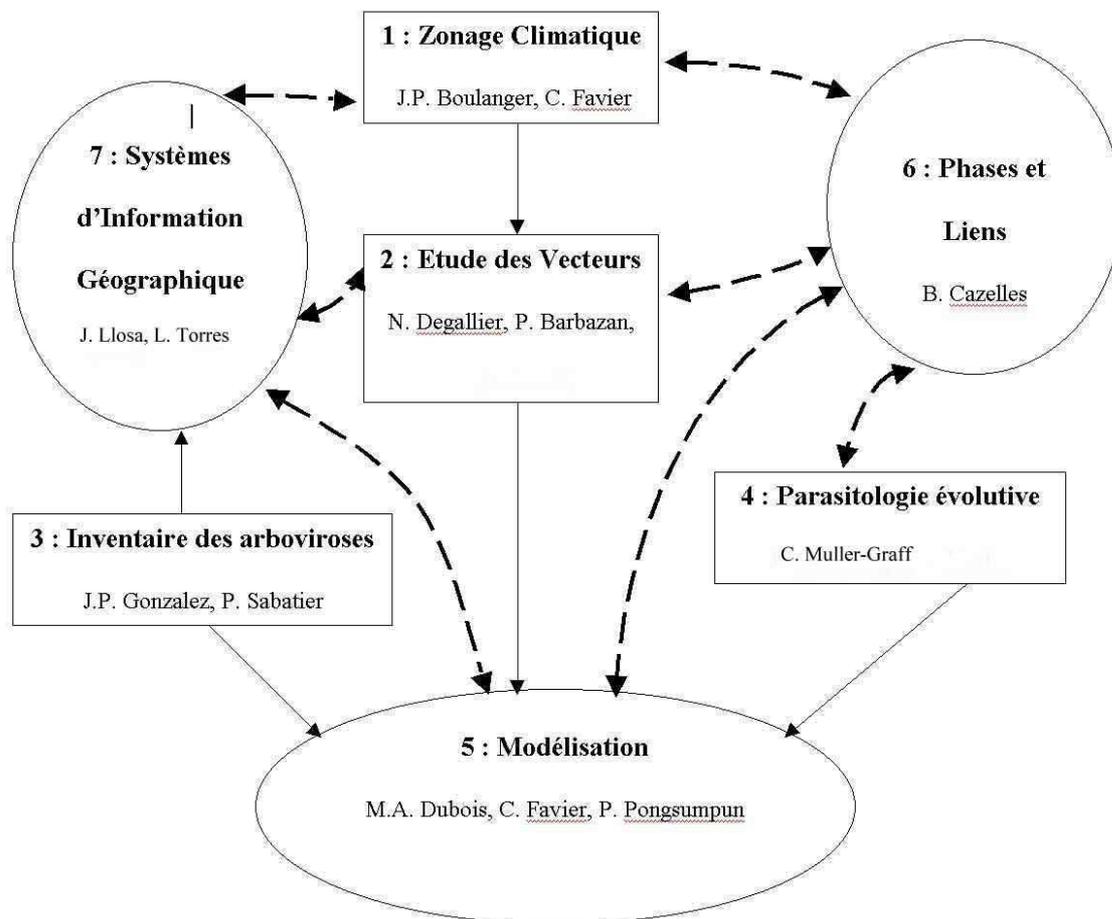


Figure 1.

Le schéma ci-dessus montre la structure actuelle et identifie les intervenants actifs lors de l'établissement de ce rapport intermédiaire.

La première étape (« boîte 1 ») est de définir les zones où le changement global sera susceptible d'affecter la répartition et la dynamique de populations d'arthropodes.

La deuxième « boîte » est consacrée à l'étude des arthropodes vecteurs, et permet de prévoir leur répartition et leur dynamique en fonction des informations de la boîte précédente.

La boîte 3 est consacrée à l'inventaire des pathologies émergentes. C'est par essence un pont vers d'autres programmes français ou européens existants.

La boîte 4 s'intéresse non plus au vecteur, mais à l'agent pathogène, et à ses capacités d'adaptation et d'évolution.

La boîte 5 « modélisation » est le carrefour où les différentes compétences sont mises en synergie, afin de construire un modèle mécaniste. Ce modèle doit être critiqué, confronté aux données expérimentales, afin de cerner son champ de validité et de voir jusqu'à quel point il peut être utilisé pour l'aide à la décision.

La boîte 6 est une sorte de superviseur, qui aide à cette critique, en comparant les prédictions du modèle mécaniste à celles que font d'autres méthodes, soit statistiques, soit par réseaux de neurones ou identification de systèmes dynamiques.

La boîte 7 a été ajoutée en cours de projet, et correspond à l'implantation des données recueillies sur des SIG, avec en sortie des données réelles formatées pour être directement utilisées dans les modèles.

Summary : the MATECLID program

During recent years, a number of pathologies have appeared or re-appeared. In both cases one speak of "emerging diseases". The participants to the program MATECLID try to understand and model tropical arboviral diseases, and especially those which may be boosted by climate changes. In order to achieve this goal, specialists from various fields are grouped to work as a team.

Many emerging diseases (HIV, Rift Valley fever, even yellow fever) originated in humid tropical forests where the virus has an old established cycle, in which, in the case of arboviral diseases, insects play a role.

The emergence out of the forest can be due to several causes:

- a) Climate modifications **CLIMATOLOGY**
- b) Changes in ecosystems directly induced by climate change, and
- c) Changes in ecosystems due to modification of anthropic action
- d) Distant contaminations due to the increased use of fast transportation means

To understand how a disease can establish itself outside of its original range, one needs to identify the possible cycles, and therefore the possible vectors: Vector nature and physiology **ENTOMOLOGY**.

When a disease changes its cycle, the virus evolves and adapts to its new cycle: the lethality of Ebola fever is due to its recent introduction in human populations. The pathogenicity of the various strains of virus of emerging diseases have to be studied and their evolution understood: **VIRAL EVOLUTION**.

It is also important to identify the relations between populations, the structure of the interactions and the spatialisation of the population at different scales: **SIGNAL ANALYSIS**.

To put all this together, we will need **COMPLEX SYSTEM MODELLING**.

To make models useful, and susceptible to help decision making on health problems, the models have to incorporate real spatialised data, and this is not possible without the use of geographic information systems **GIS**

Figure one shows how these different components are organised within MATECLID, and identifies the participants.

Nous allons maintenant préciser la nature des travaux effectués dans chaque « boîte », sous la forme d'un « état des lieux », présentant les méthodologies expérimentales et les modélisations utilisées et développées dans le cadre de ce projet, ainsi que les résultats obtenus.

Etat des lieux –méthodes et résultats :

Boîte 1 : Zonage climatique :

1.1 Paramètres d'environnement des arthropodes vecteurs potentiels.

Charly Favier, Christophe Menkes, Matthieu Lengaigne, Nicolas Degallier, Jean-Philippe Boulanger et Alban Lazar.

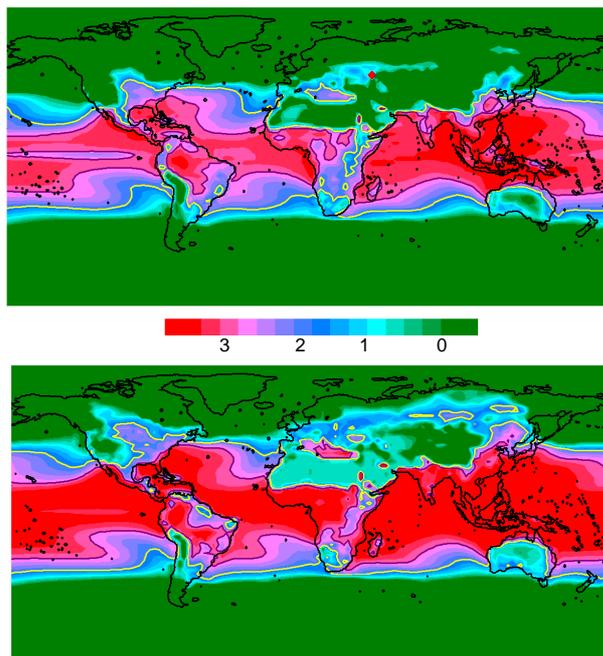
Cette boîte a pour objectif de mieux caractériser, comprendre et prévoir les impacts régionaux du climat sur le développement des arboviroses, en particulier dans des régions directement affectées par les grands modes de variabilité tels ENSO (El Niño/Oscillation Australe), le dipôle Atlantique et par les téléconnexions qui s'exercent entre ces grands modes de variabilité et les climats locaux où les vecteurs d'arboviroses se développent. Ceci concerne la variabilité passée et future en relation avec le changement climatique.

Déterminants climatiques de la répartition de la dengue. La dengue circule essentiellement dans la bande intertropicale. C'est du à la combinaison de deux effets. D'abord, la dynamique de population d'*Aedes aegypti* dépend étroitement des conditions climatiques : une température et une humidité relative importantes sont nécessaires pour assurer la survie et la fécondité de la population. D'autre part, la transmission du virus est elle-même facilitée par les températures élevées : le temps d'incubation dans l'organisme du vecteur est d'autant plus rapide que la température extérieure est élevée, le vecteur n'ayant pas de température propre. Les liens entre température et humidité relative et la durée des processus élémentaires, comme la durée de vie, la durée du cycle gonotrophique (c'est-à-dire le temps qui sépare deux piqûres) et de l'incubation ont été étudiés en laboratoire et des modèles en ont été développés par des études précédentes.

Le climat n'est pas le seul facteur expliquant la possibilité de transmission du virus : la nature de l'environnement anthropique est déterminant : est-ce qu'il y a beaucoup de récipients contenant de l'eau accessibles au vecteur pour lui permettre de pondre ? Sont-ce les modes de vie qui favorisent les contacts entre la population humaine et les vecteurs ? Par exemple, l'occurrence et l'absence de dengue de part et d'autre de la frontière entre le Mexique et le Texas s'expliquent par des différences importantes d'environnement anthropique. Le but de cette étude est de déterminer le potentiel climatique de transmission de la dengue, qui est ensuite modulé par les conditions de l'environnement anthropique. Pour cela, un indice de risque a été mis au point : la rapport entre d'une part le nombre de nymphes dans l'environnement suffisant pour assurer la transmission de la dengue dans les conditions les plus favorables au virus (temps de recherche de lieu de ponte et de piqûre nul en particulier) et d'autre part le taux de reproduction du vecteur dans les conditions optimales (où seule la mortalité naturelle est prise en compte). Cet indice est calculé pour chaque mois en utilisant comme conditions climatiques les moyennes mensuelles (données par le CRU selon une grille de 0.5° de résolution) puis l'indice annuel est déterminé comme le minimum de ces douze indices.

Figure 2. Carte du potentiel climatique de transmission avec les sorties du modèle de CGCM de l'IPSL. Haut : moyennes 1970-2000. Bas : Moyenne 2070-2100 pour le scénario A2 (émissions élevées). La ligne jaune représente la zone d'incidence potentielle, la ligne violette la zone à risque élevé. Les extensions de la zone potentielle concernent essentiellement des régions où les épidémies ne peuvent se développer à cause de l'environnement anthropique.

Par contre, l'extension des de la zone à risque élevé est quasiment générale, excepté au nord de l'Amérique du Sud.



Ce type d'indice de risque, qui fournit une information qualitative, est difficile à valider. La première validation a consisté à vérifier sur différentes villes du Brésil et de Thaïlande que les périodes de croissance des courbes épidémiques correspondaient bien aux périodes de pic de l'indice de risque. Ensuite, au niveau du Brésil, la comparaison de l'incidence annuelle moyenne sur la période 1999-2004 projetée sur une grille de résolution 0.5° et l'indice de risque annuel montre qu'au-delà des différences de conditions environnementales l'indice de risque explique effectivement une partie de la variabilité. Enfin, au niveau global il est possible de trouver des lignes de niveaux qui identifient d'une fois la zone de répartition maximale de la dengue notée au XXe siècle et d'autre part les zones hyper-endémiques. Pour étudier l'impact du changement climatique sur l'aire de répartition de la dengue, les sorties de différents modèles climatiques (UKMO, MPI, IPSL***) suivant différents scénarios d'évolution de la concentration de CO₂ dans l'atmosphère ont été utilisés pour calculer les indices de risques. Les résultats convergent vers deux conclusions majeures. D'abord, les changements climatiques ne seront certainement pas moteurs d'une extension latitudinale de la dengue. En effet la limite évolue peu au Sud sur les continents. Au Nord la limite n'est actuellement pas atteinte malgré la faible extension de la zone potentielle, seul un changement des conditions environnementales anthropiques peut conduire à l'émergence de la dengue. En revanche, la plupart des régions touchées actuellement voient leur risque augmenter, ce qui nécessitera une adaptation des politiques de prévention. En Amérique du Sud, la zone à risque va connaître un déplacement vers l'ouest. Finalement, l'évolution prévisible de la zone de répartition est loin d'être aussi évidente que le prévoyaient les précédentes études, qui négligeaient une partie des processus ou des paramètres.

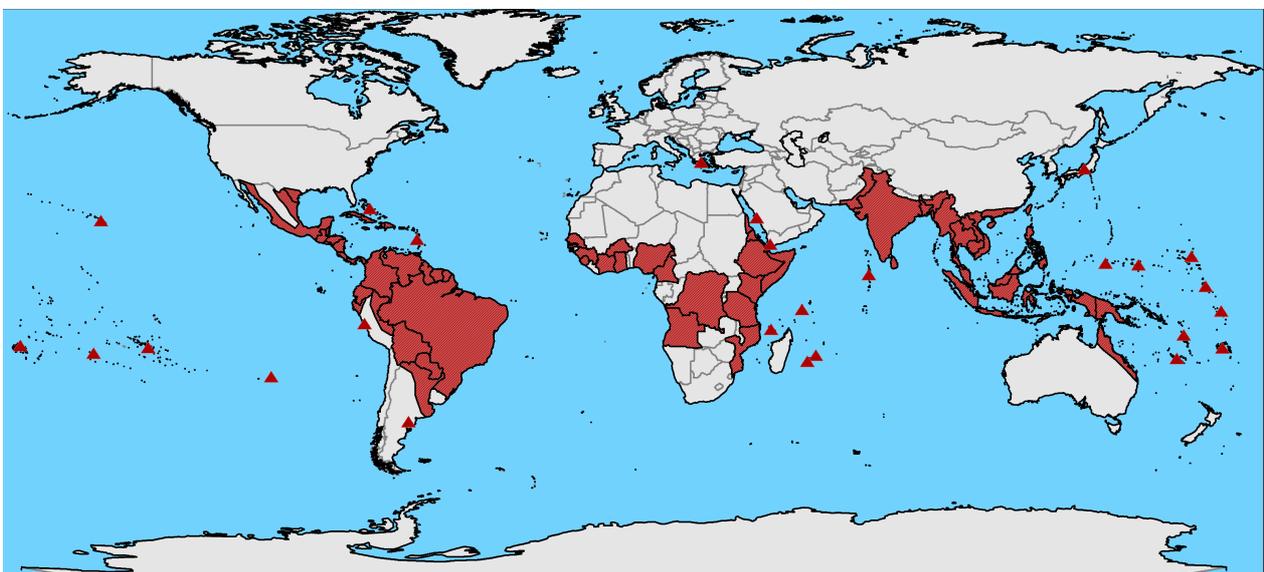
Pour présenter ce travail plus en détail, précisons que nous avons développé un modèle du risque épidémique basé sur le taux de reproduction R_0 de la maladie sous la forme : $R_0 = m a^2 b c \exp(-\mu \tau e) / \mu \gamma$. où les paramètres sont respectivement, la densité m relative de moustiques, le nombre de piqûres par jour a , les probabilité d'infection d'un homme par un moustique, la probabilité d'infection d'un moustique, le taux μ de mortalité du vecteur, le temps τ du cycle extrinsèque du virus, la virémie humaine γ . On peut réécrire cette formule entomologique classique, sous la forme : $R_0 = V \cdot N \cdot \frac{S_N \exp(-\mu t_j)}{1 - \exp(-\mu t_g)} \cdot \left[\frac{k}{1 - \exp(-\mu t_g)} \right]^2 \cdot \exp(-\mu t_e)$, où

A représente le nombre de moustiques prêts à piquer/habitant, B représente le taux de piqûres par jour et C , la probabilité de survie à la fin du cycle extrinsèque. Dans cette formule, N est le nombre de nymphes et la température et le déficit en vapeur d'eau du milieu interviennent de façon notable dans les formulations de t_j , t_n (durée du stade nymphal) qui dépendent de la température, de μ , le taux de survie du vecteur qui dépend de la température et de l'humidité, de t_g et e , la durée du cycle gonotrophique et extrinsèque qui dépendent aussi de la température. Les dépendances sus nommées sont, soit issues de la littérature, soit calculées à partir d'un modèle de dynamique du cycle gonotrophique du moustique de type Focks 1993ab. Une fois ce taux de reproduction formulé en fonction des paramètres climatiques, il est nous simple de calculer un nombre de nymphes infectantes minimum permettant à une épidémie de se déclencher $R_0 \geq 1$. C'est ce nombre minimal que nous représentons sur les cartes du monde, le modèle précédent étant forcé par un ensemble de situations climatiques du présent et du passé :

Tout d'abord, nous avons utilisé la température et le déficit en vapeur d'eau issus des observations de terrain des données CRU (Climate Research Unit) couvrant la période 1961-1990. Ceci permet de créer un nombre de nymphes (Figure 3b) que nous comparons aux zones connues de dengue (Figure 3a).

Sur la Carte 2b, le contour en grisé léger a été choisi pour approximer au mieux les zones épidémiques de la Figure 2a. Ce choix, « à la main » est dû au fait que pour le moment, le modèle utilisé ne permet pas de simuler un nombre de cas de Dengue mais un nombre de nymphes infectantes. La simulation de cas de Dengue sera étudiée dans un projet ultérieur. Cependant, on voit déjà que le modèle permet de simuler de façon satisfaisante les grandes zones endémiques. Muni de cet outil, nous pouvons réappliquer le modèle de moustiques, forcé par les scénarios de changement climatique.

Figure 3a : Carte historiques des zones où se sont produites des épidémies de Dengue



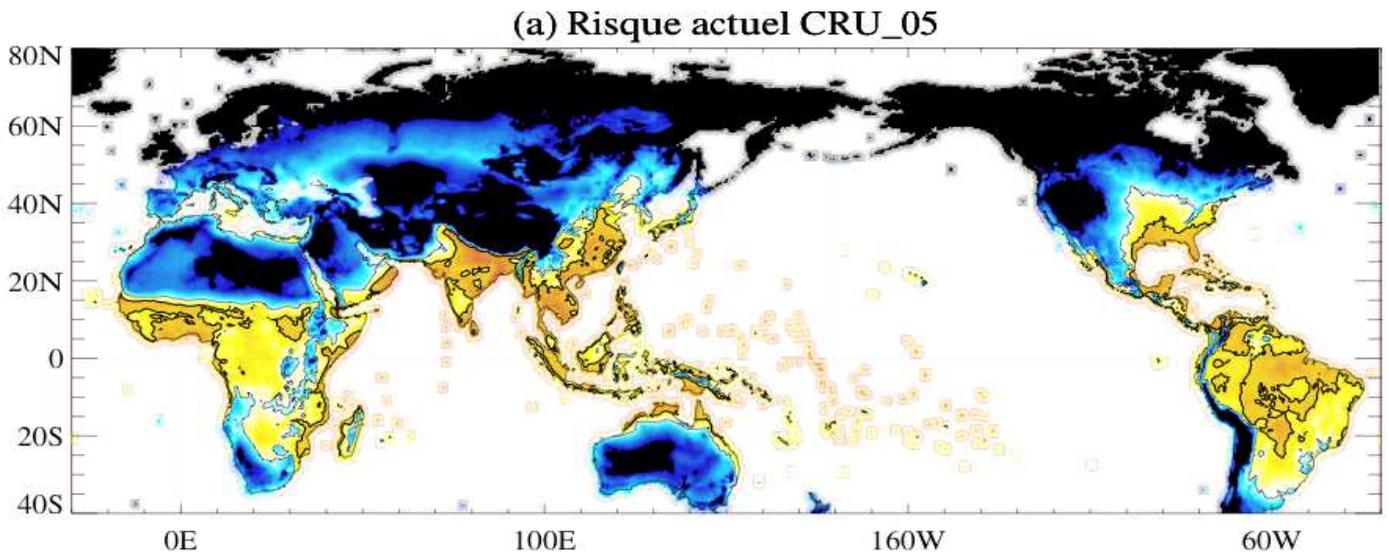


Figure 3b : Carte du nombre de nymphes minimum permettant le développement d'une épidémie pendant au moins un mois, au cours d'une année type.

La base de données de l'IPCC (Intergovernmental Panel for Climate Change) AR4 fournit une foison de simulations de changements climatiques. Nous avons pour l'étude préliminaire présentée ici de ne prendre que 12 (sur 24) modèles et pour deux type de scénarios. Un scénario dit « modéré » SRES B2, et un scénario avec fort changement climatique (SRES A2), ceci pour donner une fourchette d'erreur sur les prévisions épidémiques à 2100. Donc, les températures de surface et le déficit en vapeur d'eau sont calculés à partir de ces simulations et des cartes précédentes du risque sont établies avec ces forçages sur la période 2070-2100. Pour résumer l'information de l'ensemble des modèles, nous présentons un histogramme d'augmentation des surfaces à risques pour les deux scénarios (Figure 4). Le premier histogramme, représente, pour SRESB2, l'augmentation de surface du contour de la carte 3b sur le globe pour tous les modèles. Le second histogramme présente ce même résultat mais pour le scénario SRES A2.

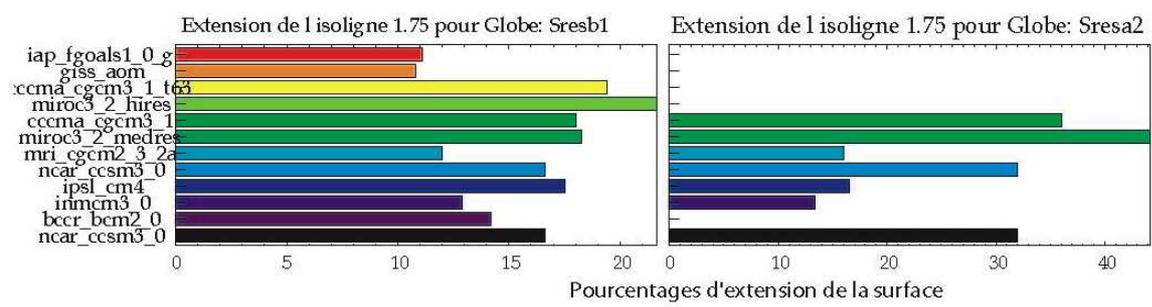


Figure 4.

Pour le scénario SRESB2, le modéré, on voit que malgré la diversité des modèles (leur nom en ordonnée), les pourcentages d'extension sont relativement homogènes, avec, à l'horizon 2100, une augmentation du risque épidémique global de l'ordre de 15%. Ce risque atteint 25% en moyenne pour un scénario extrême comme le SRESA2. Cette augmentation, considérable, se fait non seulement dans les zones tropicales non touchées mais aussi aux confins de ces zones, comme le long du pourtour méditerranéen (non montré). Un examen

minutieux des cartes montre pour chaque modèle des disparités qu'il s'agira de comprendre par la suite mais on peut déjà arguer du fait que le changement climatique va induire une augmentation considérable des risques de santé publique pour des épidémies climato-dépendantes, comme la Dengue.

1.2 Collecte des paramètres climatiques et d'environnement au Pérou.

Marc A. Dubois, Jaime Llosa et Luis Torres

Une mission à Lima en février 2005 a permis d'officialiser la collaboration avec le Ministère de la Santé Péruvien, et en particulier avec l'Office Général d'Epidémiologie, et de définir les données nécessaires et leur format : en plus de données épidémiologiques dont l'intégralité a été saisie sur SIG, une saisie des données climatiques, démographiques et environnementales a été lancée, et nous disposons maintenant de ces données sur l'ensemble du Pérou avec un maillage à 10 km ce qui est notre maille du modèle spatialisé à grande échelle.

Les figures suivantes illustrent par quelques exemples cette base :

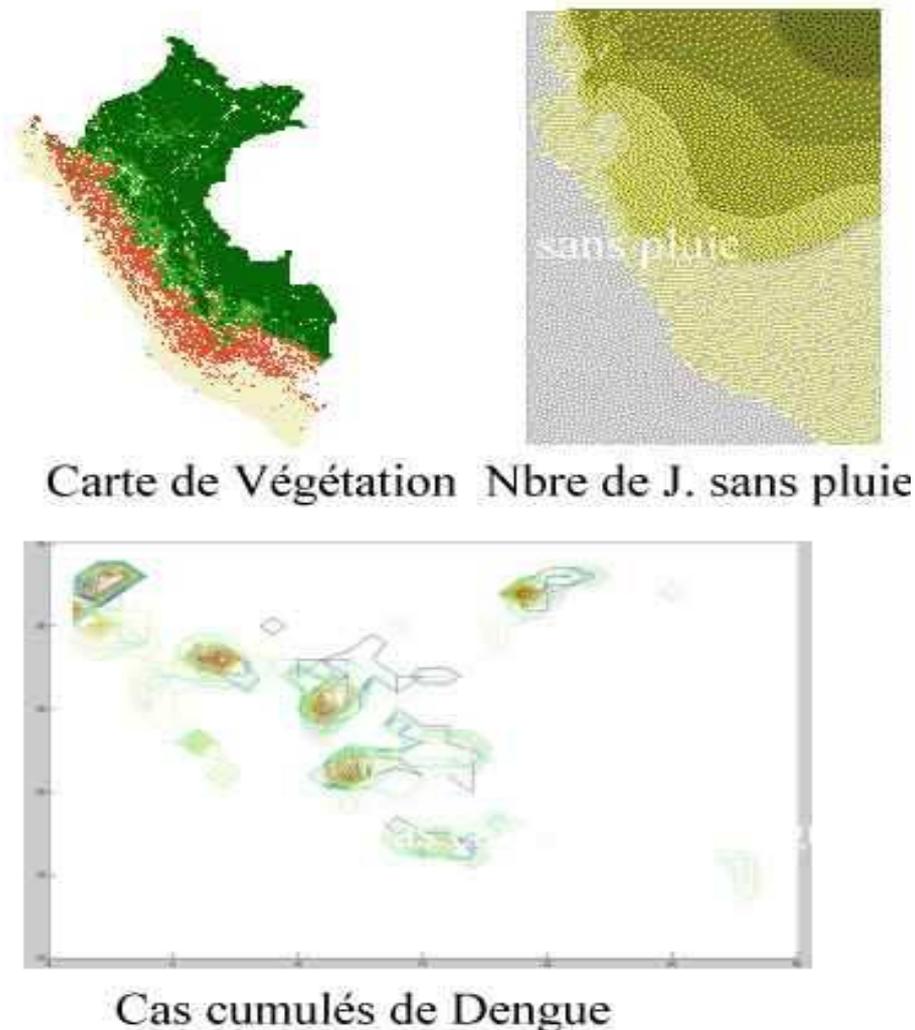


Figure 5 : Quelques données maillées à 10 km pour modèle à grande échelle

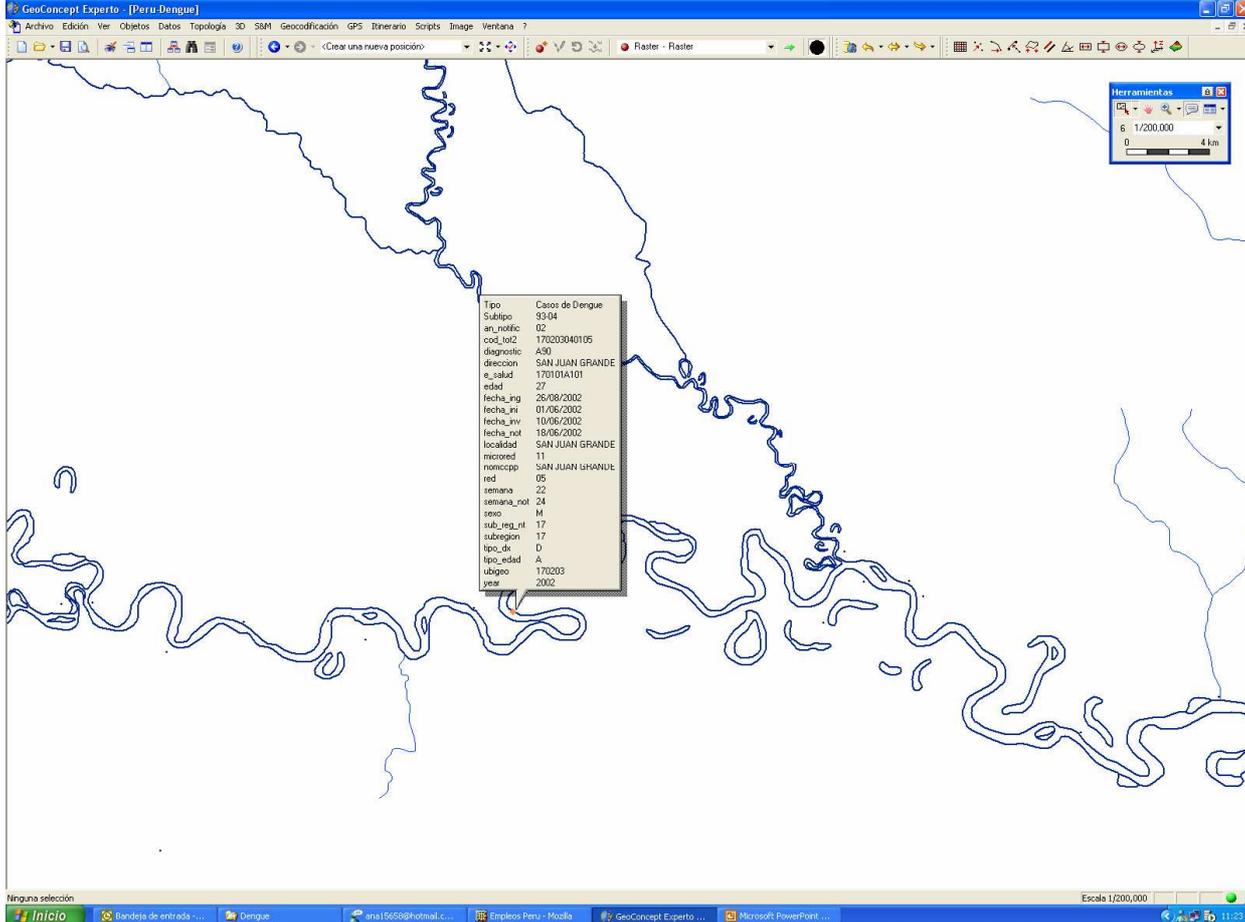


Figure 5 bis *Données épidémiologiques sur logiciel SIG Géoconcept : région de Puerto Maldonado (est du Pérou). NB : La station de recherche en Ecologie Tropicale de l'ACCA (CICRA - Los Amigos) est juste à droite de l'étiquette de cas.*

Lors de cette mission, MATECLID a fait don d'un logiciel de SIG « Geoconcept » à l'OGE, et le bureau d'études « EKODES », partenaire de MATECLID, forme à son utilisation les chercheurs de l'OGE. En outre, Marc A. Dubois a donné deux séminaires à l'OGE lors de son passage à Lima début 2005, juste avant (et ce n'est qu'une coïncidence !) la ré-émergence de la dengue à Lima...

Un inventaire des gîtes larvaires sur toute la zone urbaine de Lima est réalisé par l'OGE, mis en SIG par EKODES, et mis à disposition de MATECLID pour la concrétisation de modèles.

La venue pour quelques mois en France d'un collaborateur de Jaime Llosa à EKODES, Luis Torres, à l'automne 2005, a permis d'avancer l'interfaçage du modèle grande échelle au SIG.

Boîte 2 : Etude des vecteurs :

Présence et écologie des arthropodes vecteurs.

Nicolas Degallier, Philippe Barbazan, Charly Favier et Didier Fontenille

La caractérisation des conditions de vie et de dissémination des arthropodes vecteurs est une étape essentielle dans ce projet. L'équipe de Didier Fontenille est déjà très engagée dans des projets menés par l'IRD au Cameroun et ailleurs, et seul un travail (essentiel) de consultant est réalisable. En particulier, Didier Fontenille a travaillé sur la mise en forme finale d'un article sur le modèle spatialisé de la fièvre de la vallée du Rift développé au cours des phases précédentes, et cet article est accepté dans MTIH (2006).

L'arrivée de Nicolas Degallier dans la structure MATECLID a permis d'incorporer au modèle Dengue en développement de précieuses données recueillies au Brésil ces dernières années : ce travail a été fait en collaboration avec Charly Favier au LODYC.

Philippe Barbazan a lui aussi rejoint MATECLID et apporte ses travaux sur la Thaïlande et les pays voisins).

Par ailleurs, plusieurs participants à MATECLID se retrouvent maintenant dans le programme ANR « EPIDENGUE », montrant la continuité du réseau établi.

Le travail effectué par MATECLID dans ce domaine concerne essentiellement la dengue (comme maladie émergente modèle) et son vecteur principal *Aedes aegypti*. Deux aspects doivent être pris en compte : l'influence du climat (température, humidité) sur les paramètres biologiques des vecteurs adultes (mortalité, incubation, taux de piqûre) et la bioécologie des stades immatures. Le paragraphe suivant résume les travaux faits sur ce sujet :

Dynamique de population des vecteurs. Dans la plupart des modèles épidémiologiques, les modules concernant le vecteur sont généralement très simplifiés. Plus que pour représenter une dynamique de population effective des vecteurs, ils sont là pour représenter l'évolution de la densité de contacts entre ceux-ci et les hôtes. En particulier, ils s'intéressent le plus souvent seulement au cycle du virus dans l'organisme adulte en omettant deux caractéristiques importantes : le cycle gonotrophique, c'est-à-dire l'intervalle entre deux repas de sang et le stade larvaire du vecteur. Or, les conditions climatiques (température et humidité relative surtout) interviennent essentiellement sur ces deux caractéristiques et c'est sans doute essentiellement par cette influence qu'il peut y avoir émergence de la dengue. Deux pistes ont été explorées : la construction d'un modèle agrégé qui tienne compte du caractère cyclique des piqûres et la caractérisation de l'émergence en lien avec le climat.

Les seuls modèles dynamiques qui prenaient en compte le caractère cyclique des piqûres étaient individu-centrés ou cohorte-centrés. Contrairement aux modèles agrégés qui décrivent l'évolution des effectifs de la population regroupée en classes (typiquement susceptible, infectieux...), ces modèles décrivent l'évolution propre de chaque individu de la population. Ce formalisme permet en effet d'intégrer facilement les cycles et l'évolution de leur durée en fonction des conditions climatiques. Cependant, il présente deux inconvénients majeurs : l'impossibilité de déduire des résultats autrement que par simulations numériques et le temps de calcul de ces simulations. Comme il n'est pas possible d'écrire une version agrégée exacte et facilement manipulable, nous avons défini un modèle approché simple et son paramétrage

en fonction des paramètres individuels. Il prend en compte cinq états (les vecteurs sains et infectieux en repos et en recherche de piqûre et les vecteurs entre la piqûre qui les infecte et la première piqûre infectieuse) mais se réduit en fait à trois équations différentielles à retard, les stades de repos n'étant pas nécessaires à suivre. Ce modèle approché, contrairement au modèle classique négligent la nature cyclique des piqûres, permet de reproduire les courbes épidémiques du modèle individu-centré considéré comme référence dans le cas de paramètres constants comme dans le cas de paramètres variables influencés par des séries climatiques. Finalement, il s'est révélé un bon compromis entre le modèle classique trop simple et le modèle complet trop compliqué.

La modélisation des stades larvaires a une importance fondamentale puisque c'est elle qui détermine l'émergence de nouveaux adultes mais elle constitue la partie la plus compliquée des modèles de population de vecteurs. En effet, elle dépend de l'accessibilité des gîtes potentiels, c'est-à-dire dans les endroits où les vecteurs pondent leurs œufs et de la dynamique du niveau d'eau dans ceux-ci ainsi que de processus de compétition pour la nourriture chez les larves. Comme pour la population de vecteurs, deux approches sont utilisées : la première, trop compliquée parce que pratiquement impossible à paramétrer, consiste à inventorier les gîtes potentiels et à modéliser la dynamique du niveau d'eau en fonction de la pluie et de l'évaporation et la dynamique de population larvaire à l'intérieur ; la seconde, probablement trop simple, revient à considérer un seul grand gîte en définissant de façon plus ou moins explicite les délais entre ponte des œufs et émergence des adultes et de l'influence des paramètres climatiques dont la pluie. Nous avons cherché à trouver une solution intermédiaire, simple et efficace, dans le cas d'*Aedes aegypti*, vecteur de la dengue et de la fièvre jaune, et d'*Anopheles gambiae* et *An. funestus*, vecteurs du paludisme en nous appuyant respectivement sur des études de terrain au Brésil et au Sénégal.

Dans le cas d'*Ae. aegypti*, les gîtes sont principalement artificiels (pneus, pots de fleurs, etc.). La première étape a consisté en l'analyse des liens entre paramètres climatiques et caractéristiques des gîtes dans le cas d'un quartier de Brasilia où des inventaires ont été menés tous les mois pendant un an par N. Degallier. Il en ressort que le nombre de gîtes en eau est principalement corrélé à la pluie (avec toutefois un seuil non nul pour les mois secs) ; que la proportion de gîtes positifs (i.e. avec des larves) est lié à la pression de vapeur ; que le nombre de nymphes moyen dans les gîtes positifs est lié à la température. C'est donc la variation des conditions environnementales qui détermine l'émergence et le lien entre la population adulte et l'émergence est ténu. Ceci peut s'expliquer par le fait que les générations d'*Ae. aegypti* sont très rapprochées et qu'ils pondent une grande quantité d'œufs et donc inondent l'environnement : à l'extrême, cette stratégie (appelée stratégie r) fait que l'effectif d'une génération est quasiment indépendante de l'effectif de la génération précédente. Des comparaisons à l'échelle du Brésil sur des inventaires moins précis devraient permettre de confirmer ou non ces premières pistes.

Dans le cas des *An. gambiae* et *An. funestus*, les gîtes sont naturels mais différents pour les deux espèces. Le premier préfère les gîtes temporaires (typiquement les flaques), le second les gîtes permanents avec de la végétation. Dans ce cas, l'inventaire des gîtes potentiels est quasiment impossible et nous avons utilisé le modèle de dynamique de population des adultes forcés avec différentes hypothèses de lien entre paramètres climatiques, population adultes et émergence dans le but de comparer les nombre de piqûres modélisées et mesurées dans deux villages du Sénégal sur la période 1991-2000. En utilisant les paramètres climatiques mesurés sur le terrain ou les ré-analyses NCEP2, cette approche a permis de montrer que les relations entre pluviométrie et émergence sont très différentes pour les deux espèces dans les deux villages. Une comparaison de la variabilité interannuelle donnée par le modèle et les données pourra être effectuée lorsque celles-ci seront vérifiées.

2.1 Biologie des adultes, liens avec le climat

La première partie de ce travail (N. Degallier, C. Favier) a consisté en une étude bibliographique et en un rassemblement des résultats d'études de laboratoires existantes sur l'influence de la température et de l'humidité sur :

- la mortalité des adultes : les données sont compatibles avec une mortalité des *A. aegypti* constante au cours de leur vie (à conditions environnementales stationnaires), dépendant à la fois de la température et de l'humidité relative ;
- la durée du cycle gonotrophique qui détermine le temps entre deux piqûres successives et dépend de la température
- la durée d'incubation du virus dans l'organisme du moustique qui dépend également de la température.

Des lois statistiques de dépendance de ces trois caractéristiques biologiques vis-à-vis de la température et de l'humidité ont été paramétrées à partir de ces données.

Le problème des études de laboratoires est qu'elles sont généralement menées dans des conditions idéales pour les moustiques (pas de prédation, mise à disposition de nourriture et de pondoirs, température et humidité généralement constantes) et, de ce fait, sous-évaluent certainement la mortalité. Ces résultats doivent être complétés par des études (effectuées dans le cadre d'autres programmes européens) dans des conditions réelles (ou du moins plus proches du réel) :

- des études de capture-recapture en Guyane Française
- des mesures de mortalité et de durée du cycle gonotrophique dans des populations de moustiques (souches de laboratoire) au Brésil soit en laboratoire avec des conditions de température et d'humidité variant au cours de la journée ou dans des cages directement placées dans des maisons avec des capteurs de température et d'humidité.

2.2 Bioécologie des stades immatures

Concernant les vecteurs, le second point déterminant est l'émergence de nouveaux adultes. Cette émergence est liée d'une part aux conditions environnementales anthropiques (les moustiques *A. aegypti* pondent principalement dans des gîtes artificiels, laissés par l'homme) et aux conditions climatiques (les œufs peuvent entrer en diapause et n'éclore qu'à la prochaine mise en eau : pour une partie de ces gîtes, elle est dépendante de la pluie tandis que la température détermine le temps de développement de la larve et de la nymphe). Deux suivis longitudinaux ont été effectués ou étudiés dans le cadre de MATECLID : un en Thaïlande (cinq sites) par P. Barbazan, l'autre au Brésil (Brasilia) par N. Degallier et C. Favier. Dans les deux cas, il s'agit d'un suivi au cours d'une ou plusieurs années (donc sur plusieurs saisons) d'inventorier dans une zone géographique donnée les gîtes potentiels, de les classer par type, de déterminer d'entre eux les positifs (présence de larves ou de nymphes d'*Ae. aegypti*), de compter les nymphes dans les gîtes qui en contiennent. Cela permet ensuite de déterminer les indices de risque associés à chaque container (rapport entre la proportion des gîtes d'un type donnée parmi les positifs et parmi les potentiels) et de déterminer au cours du temps et de croiser avec les variations météorologiques l'évolution des indices classiques :

- indice de Breteau (BI, *Breteau index*) : nombre de gîtes positifs pour 100 maisons
- indice maison (HI, *house index*) : proportion de maisons avec des gîtes positifs ;

- indice gîte (CI, *container index*) : proportion de gîtes positifs.

Le suivi longitudinal en Thaïlande s'est déroulé sur 3 mois de 2003 (juin, septembre, décembre) correspondant aux saisons sèches, chaudes et humides. Une analyse préliminaire a déjà permis d'identifier que les réservoirs non dépendant de la pluie (jarres, réservoirs de toilettes) étaient des réservoirs les plus productifs. Des analyses plus poussées sont en cours pour déterminer notamment l'évolution des indices de risques avec le temps.

Le suivi longitudinal à Brasilia s'est déroulé en 1994 : il s'agit donc ici d'une étude complète de données existantes. Dans cette étude, le quartier de Villa Planalto a été divisé en six zones. Dans chaque zone, chaque maison était visitée au cours d'un cycle (il y a eu 15 cycles d'une durée comprise entre 1 et 2 mois) et suivant la zone à laquelle elle appartenait un traitement différent était appliqué après comptage des gîtes : une négativisation des gîtes (assèchement du gîte et destruction lorsque c'est possible) associée ou non à un traitement par un antimoustique. L'étude approfondie menée par C. Favier de cette étude a permis de déterminer :

- qu'il y a eu dans toutes les zones une diminution marquée du nombre de gîtes potentiels après la mise en place de l'étude ;
- qu'il n'y a pas eu de différence significative de résultat selon les différentes méthodes et donc que la baisse notée des BI venait essentiellement de la diminution des gîtes potentiels ;
- qu'il y a une dépendance saisonnière forte, les pics du BI comme du nombre de nymphes (et donc de l'émergence d'adultes) correspondant est corrélée avec, d'une part, l'humidité relative moyenne pendant le cycle et, d'autre part, avec la pluviométrie totale avec néanmoins un maintien des indices à une valeur seuil pendant les saisons sèches.
- que la productivité d'un gîte positif (nombre de nymphes) ne dépend pas significativement de la saison.

Boîte 3 : Inventaire des arboviroses, détection d'une épidémie :

Caractérisation et suivi des arboviroses émergentes.

Jean Paul Gonzalez, Philippe Sabatier, C. Favier

L'équipe de bio-mathématique de l'école nationale vétérinaire de Lyon est depuis plusieurs années à l'origine de projets et de réseaux d'étude de maladies émergentes : Emercase et S2Dengue en sont des exemples. En relation avec les organismes de veille sanitaire et de recherche sur la santé, cette équipe poursuit l'inventaire des arboviroses et fait le lien avec d'autres programmes. Son expertise dans l'utilisation des données de télédétection et des données des réseaux locaux de suivi sanitaire est utilisée et développée en particulier en Guyane.

La participation de l'UR de J.P. Gonzalez (UR dont font partie Philippe Barbazan et Nicolas Degallier) apporte à MATECLID une expérience et un corpus de données relatives au Brésil et à la Thaïlande, pays où la dengue n'est pas une maladie émergente (plus de 70% de séroprévalence chez les plus de 20 ans), permettant ainsi de caler les modèles sur une situation extrêmement différente des zones d'émergence (comme l'est par exemple le nord du Pérou – voir plus bas).

La caractérisation précoce des caractéristiques d'une épidémie, en particulier de son taux de reproduction de base R_0 ou de son taux de reproduction effectif R , sont d'une importance capitale pour la politique de santé. C. Favier a proposé une méthode de détermination du R basée sur l'évolution du nombre cumulé de cas déclarés, spécialement dédiée aux maladies vectorielles et indépendante du taux de déclaration (le nombre de cas déclarés par rapport au nombre de cas réels, qui est très variable selon les épidémies à cause des formes asymptomatiques). Les méthodes similaires utilisées jusqu'à présent utilisaient des formules valables uniquement pour les maladies à transmission directe, ce qui conduisait à sous évaluer drastiquement le taux de reproduction effectif. Cette méthode a été validée par la confrontation à une épidémie simulée puis appliquée sur différentes épidémies brésiliennes. Nous la présentons brièvement dans le paragraphe suivant :

Diagnostic rapide de l'épidémie. Pouvoir déterminer dans les premiers jours d'une épidémie une mesure de son intensité (représentée par exemple par le taux de reproduction de base R_0 , le nombre de cas qu'un malade est susceptible de générer) et une estimation, même grossière, du nombre de cas potentiels est d'un enjeu considérable : adapter les politiques de lutte au type d'épidémies mis en lumière. Pour cela, nous avons considéré le modèle le plus simple d'une épidémie de dengue : deux systèmes couplés d'équations décrivant l'évolution de classes d'hôtes susceptibles, incubants, infectieux pour les vecteurs et pour les hôtes (en ajoutant pour ces derniers une classe d'hôtes résistants). En supposant que la croissance initiale du nombre cumulé de cas est exponentielle (on a vu que c'était le cas même avec de l'hétérogénéité spatiale), il est possible de relier le R_0 à quelques paramètres : le temps de vie moyen des vecteurs, le temps de virémie de l'hôte, les temps d'incubation du virus chez l'hôte et chez le vecteur, et le taux de croissance initiale de l'épidémie que l'on peut mesurer simplement en connaissant les courbes épidémiologiques. Cette méthode a été validée en utilisant une épidémie artificielle générée par le modèle précédent.

Evaluer le R_0 par cette méthode présente deux avantages. D'abord, il ne fait intervenir que quelques paramètres alors que l'expression entomologique du R_0 fait appel à d'autres paramètres quasiment impossibles à évaluer, comme le taux de contacts entre hôtes et vecteurs. Ensuite, il est indépendant du nombre de malades ou de personnes infectées non répertoriées tant que la proportion de celles-ci reste constante au cours de l'épidémie. C'est particulièrement intéressant pour la dengue où les taux de formes asymptomatiques sont importants et très variables d'une épidémie à l'autre. Cette méthode permet d'évaluer tout de même le « vrai » R_0 .

Cette méthode a été appliquée sur des courbes épidémiologiques recueillies dans diverses villes du Brésil. Les valeurs trouvées sont sensiblement plus importantes (6 à 12) que celles évaluées pour d'autres épidémies de dengue au Brésil (1 à 2).

Une autre situation a été mise en évidence pour l'épidémie de Brasilia en 2003, où la majorité des cas étaient des cas importés (personnes ayant contracté la dengue à l'extérieur de Brasilia). La confrontation des données épidémiologiques et d'un modèle simple SIR tenant compte de l'importation continue de virus montre que la dynamique observée est compatible avec un R_0 inférieur à 1, c'est-à-dire une situation où il n'y a pas une épidémie autoentretenu mais une épidémie forcée par l'importation de virus.

Boîte 4 : Parasitologie évolutive :

Christine Müller-Graf

L'étude des conditions d'émergence des arboviroses nécessite une bonne compréhension des phénomènes biologiques (l'histoire naturelle des virus, des hôtes et des vecteurs) impliqués dans la dynamique des systèmes hôtes/vecteurs/parasites avant le travail de modélisation. Ces connaissances touchent divers domaines réunis au sein du laboratoire d'écologie évolutive et parasitaire de l'université Paris VI Pierre et Marie Curie.

Ce laboratoire rassemble des compétences biologiques fondamentales sur l'écologie, l'évolution et l'épidémiologie de divers systèmes parasitaires. Plus précisément, les compétences des chercheurs du laboratoire s'étendent à la modélisation des maladies parasitaires des micro et macro parasites et de la dynamique de ces populations.

Au sein de ce programme le laboratoire se penche tout particulièrement sur le problème posé par l'hétérogénéité des infections. Le résultat principal de MATECLID dans cette boîte n'est en fait pas directement issu de ce labo, mais des modélisateurs, et concerne un modèle de gravité de la maladie pour tester si les différentes sous-souches ont des pathogénicités différentes :

Modèle de la gravité de la maladie (exemple de la dengue). Les mécanismes menant à une maladie de telle ou telle gravité ne sont pas bien connus. Les quelques études séro-épidémiologiques après des épidémies dans différents lieux montrent des disparités très importantes de répartition des 4 stades de gravité de la maladie. Une première explication repose sur l'hypothèse que les infections successives avec des virus de sérotypes différents augmenteraient les risques de maladie grave. Mais celle-ci ne suffit pas. La comparaison de deux épidémies à Araguaiana et Rio de Janeiro suffit à le comprendre. Dans le premier cas, il n'y a que des primo-infections et 75% des personnes touchées ont déclaré une forme symptomatique (DF). Par contre, dans la seconde épidémie, il y a eu seulement 39% de primo infections mais moins de la moitié de DF, le reste étant des formes asymptomatiques. D'autres facteurs doivent être pris en compte : certains propres au virus et d'autres propres à l'hôte. Compte tenu de la pauvreté des données disponibles à ce jour, nous sommes amenés à faire des suppositions qu'il faudra confronter plus tard aux nouvelles expériences. Pour l'instant, nous avons tenté de simplifier ces hypothèses au maximum pour bâtir le modèle théorique minimal compatible avec les connaissances actuelles. La gravité de la maladie est représentée par une grandeur continue de l'ordre de quelques unités correspondant par intervalles aux quatre stades cliniques de la dengue. Cette gravité est une variable aléatoire dont chaque infection est une réalisation. Cette variable aléatoire est influencée par un facteur de pathogénicité propre à la souche en cause, un facteur de sensibilité propre à l'hôte : âge ou caractéristiques génétiques et par l'histoire immunitaire de l'hôte, c'est-à-dire du caractère primaire ou secondaire avec virus hétérologue de l'infection.

Le modèle peut se paramétrer pour trouver des distributions analogues à celles mesurées pour des épidémies successives à Cuba de 1977, 1981 et 1997 en tenant compte des classes de sensibilité mis en évidence par les études séro-épidémiologiques. Ce paramétrage indique notamment que la souche de 1977 devait avoir une pathogénicité propre plus grande que les deux autres souches. Bien entendu, la correspondance de ces chiffres ne vaut pas preuve de la validité de l'approche présentée. En effet, le nombre de paramètres est grand par rapport au nombre de variables libres à comparer (11 contre 9). Pour une validation rigoureuse du modèle, il faudrait le tester sur un grand nombre d'études séro-épidémiologiques. Ces études sont peu nombreuses et, bien souvent ne détaillent pas, comme dans les cas de Cuba, les

classes à risque. Le modèle de gravité de la maladie a donc essentiellement une fonction descriptive : il synthétise en un modèle minimal les connaissances et hypothèses sur le sujet.

Boîte 5 : Modélisation : Compréhension et prédiction spatialisée des épidémies
Marc A. Dubois, Charly Favier, Puntani Pongsumpun

Mademoiselle Puntani Pongsumpun, de l'Université de Mahidol (Bangkok, Thaïlande) a fait un stage de six mois en France sous la responsabilité de Marc A. Dubois : elle y a travaillé sur la modélisation de la prise en compte de souches multiples dans un modèle de Dengue individu centré. Elle a soutenu en avril 2004 à Bangkok une thèse dirigée par le Pr. I Ming Tang. Marc A. Dubois a été invité à participer à son jury de thèse et a donné une série de cours de modélisation à l'Université de Mahidol. Un renforcement des collaborations entre l'équipe du Pr. Tang et MATECLID est envisagé, avec des post doctorants thaïlandais venant travailler avec MATECLID, sous financement extérieur. Mlle Pongsumpun est ainsi revenue en 2005 pour deux mois et en 2006 pour quatre mois et travaille sous la responsabilité de Marc A. Dubois sur la mise au point d'un modèle analytique agrégé qui reproduit la dynamique du modèle individu centré hétérogène afin de poursuivre le travail de hiérarchisation du modèle spatial. Ce module analytique servira pour l'élaboration d'un modèle à grande échelle (au sens physique – c'est-à-dire typiquement à l'échelle d'un pays, e.g. le Pérou).

Charly Favier a soutenu le 10 décembre 2003 sa thèse (effectuée sous la direction de Marc A. Dubois) sur la modélisation de l'impact anthropique dans l'évolution de la mosaïque forêt-savane et sur la modélisation de la Dengue. Il a bénéficié en 2004 et 2005 de contrats post-doctoral au LODYC financés par MATECLID, puis par le programme BQR, où il assure un rôle central de coordination entre plusieurs des « boîtes » de MATECLID (cf. plus haut).

La modélisation des arboviroses tropicales permet d'élucider leurs conditions d'émergence et de tester la validité et la pertinence de certaines hypothèses. Les trois aspects d'un modèle sont : la structure spatiale sur lequel il s'appuie, les lois régissant la maladie et son transport, et l'impact des changements climatiques sur les paramètres de ces lois. Nous avons récemment développé des modèles spatialisés de la tremblante du mouton et de la fièvre de la vallée du Rift.

Un modèle de propagation de la dengue est actuellement en cours de réalisation et peut servir d'exemple à notre approche :

- La structure spatiale est hiérarchisée et organisée selon plusieurs niveaux de description : continents, régions, ville, village, quartiers, maisons. Cela permet de tenir compte des différentes natures de liens qui peuvent exister entre les entités de différents niveaux.

- Au niveau le plus bas (selon les cas : maison, quartier ou village), les mécanismes élémentaires intervenant dans la dynamique de la maladie sont identifiés en collaboration avec les spécialistes de terrain (immunologistes, entomologistes, ...). Ils sont représentés par des lois concises, dont les paramètres sont compatibles avec les données des bases communes.

- L'impact des changements climatiques (et des changements écologiques ou de comportement humain associés) est limité aux paramètres des lois et non aux lois elles-mêmes. Ainsi, on peut prendre en compte l'évolution génétique des pathogènes ou le changement des champs d'action des vecteurs ou des hôtes.

Une fois que les mécanismes locaux sont validés et les impacts des changements sur les paramètres décrits, le modèle local (ou 0-dimension) est placé au niveau le plus bas de la hiérarchie spatiale. Il s'agit alors de définir les liens. Entre maisons d'un même village, les liens sont assurés par les fréquents déplacements de personnes ou les migrations de populations de vecteurs. En s'élevant dans la hiérarchie, les liens peuvent changer soit de nature (plus de possibilité de migration de vecteurs, par exemple) ou d'intensité (contacts humains moins fréquents). Un exemple d'utilisation du modèle dans sa phase de développement actuelle est donné au paragraphe suivant.

Influence de l'hétérogénéité spatiale. Les modèles épidémiologiques classiques sont basés sur l'hypothèse d'homogénéité des contacts entre les individus : chacun a la même chance d'entrer en contact infectieux avec n'importe quel autre individu. Dans le cas de la dengue, comme pour d'autres maladies, des études ont montré entre les quartiers d'une même ville des hétérogénéités dans les conditions d'hygiène et l'exposition aux vecteurs qui se traduisent par des différences de prévalence. D'autre part, des études entomologiques ont montré que, malgré un potentiel de transport important, les moustiques domestiques *Aedes aegypti* ont pour la plupart une étendue limitée à la maison.

Pour vérifier l'importance de l'hétérogénéité des contacts dans la propagation d'une épidémie au niveau local (au niveau d'une ville), nous avons comparé les caractéristiques de courbes épidémiologiques réelles (épidémies sur l'île de Pâques et dans différentes villes du Brésil) avec des courbes issues de deux modèles (figure 6) :

1. Un modèle avec contacts homogènes entre les populations d'hôtes et de vecteurs ;
2. Un modèle hôte-centré qui tient compte de la structuration de la population en maisonnées, individu-centré du point de vue des hôtes. A l'intérieur de chaque maison, les contacts entre les populations d'hôtes et de vecteurs sont toujours considérés homogènes. L'hétérogénéité vient de la possibilité de contact entre maisons, assurée seulement par les hôtes. Les vecteurs sont attachés à chaque maison. Les hôtes ont une probabilité quotidienne d'être piqué par un moustique d'une autre maison prise au hasard. Ainsi, le virus de la dengue a deux possibilités pour passer d'une maison à une autre : soit un hôte infectieux est piqué dans une autre maison que la sienne par un moustique d'une population saine, soit un hôte sain est piqué par un moustique infectieux. Le réseau de contacts entre les hôtes a deux dimensions : une dimension locale, avec des contacts privilégiés entre les hôtes d'une même maison et une dimension globale, avec des contacts possibles entre les hôtes de maisons différentes. Du point de vue théorique, la principale différence avec les modèles d'épidémie dans des réseaux (*scale-free networks*, modèles *small world* par exemple) est que dans le cas présent la structure du réseau n'est pas explicitement décrite mais émerge des hypothèses sur la structure de la population elle-même. Un paramètre définit le degré d'hétérogénéité du réseau : la probabilité de passage d'un hôte d'une maison à une autre.

Pour le modèle homogène, les caractéristiques statiques temporelles (durée de l'épidémie, jour du pic) et épidémiologiques (prévalence finale, hauteur du pic) des épidémies synthétiques sont liées de façon très forte. Du point de vue dynamique également, la forme de la courbe est également relativement fixée, de forme sigmoïdale où la phase de saturation succède rapidement à la phase initiale de croissance exponentielle. Les caractéristiques des courbes épidémiologiques réelles sont incompatibles avec les caractéristiques des modèles homogènes : il n'est pas possible de reproduire la forme des courbes épidémiologiques réelles avec ces modèles.

Dans le modèle hétérogène, selon la valeur du paramètre d'hétérogénéité, on observe une transition analogue aux transitions de percolation. Pour les valeurs inférieures à une valeur seuil, on a l'impossibilité d'une épidémie, caractérisée par un nombre moyen de malades par

jour proche de zéro (extinction rapide ou persistance à bas bruit pendant un temps plus ou moins long). Au-dessus de ce seuil, il y a la possibilité d'une épidémie, avec un pic clairement défini et un nombre moyen de malades par jour non proche de zéro. Pour les valeurs les plus importantes, on retrouve la situation homogène. Pour les valeurs intermédiaires, les épidémies sont plus longues avec une phase de croissance linéaire du nombre cumulé de cas entre la phase de croissance exponentielle initiale et la phase finale de saturation.

L'introduction de ce type d'hétérogénéité permet donc de retrouver les caractéristiques qualitatives des courbes épidémiologiques réelles. D'autre part, il est possible de reproduire la courbe épidémiologique de l'île de Pâques en introduisant ce type d'hétérogénéité, mais sur

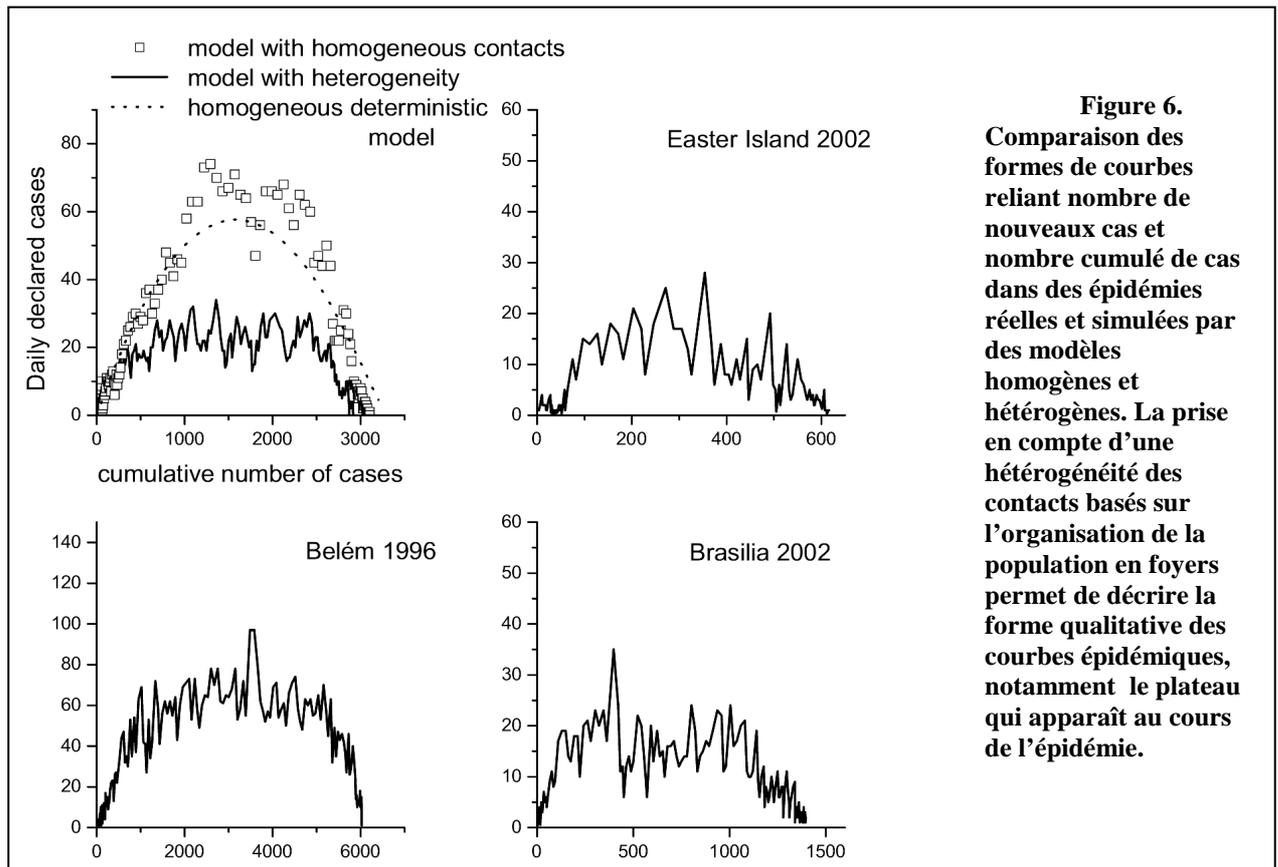


Figure 6. Comparaison des formes de courbes reliant nombre de nouveaux cas et nombre cumulé de cas dans des épidémies réelles et simulées par des modèles homogènes et hétérogènes. La prise en compte d'une hétérogénéité des contacts basés sur l'organisation de la population en foyers permet de décrire la forme qualitative des courbes épidémiques, notamment le plateau qui apparaît au cours de l'épidémie.

trois niveaux. Les hôtes sont regroupés en maisons, elle-même regroupées en quartiers. Les contacts entre maisons sont favorisés pour les maisons d'un même quartier. Comme dans la situation réelle, on a considéré qu'un quartier seulement était infesté. Ces hypothèses permettent de reproduire les caractéristiques statiques et la forme de la courbe épidémiologique.

Au cours des derniers mois, les efforts de modélisation ont porté sur la définition des variables agrégées nécessaires au modèle à grande échelle. Cela passe par une réflexion approfondie sur les données disponibles et les sorties attendues. Notre expérience dans la modélisation à grande échelle de la tremblante du mouton – qui posait des problèmes analogues – est un guide précieux dans ce travail d'implémentation hiérarchisée. Les premiers résultats (béta modèles) sont en cours d'écriture et de test.

Boîte 6 : Phases et liens : Détermination des liens entre épidémies et forçages climatiques
Bernard Cazelles

La contribution de cette boîte au cours de la première phase du projet a été principalement la lecture critique du premier article en cours sur les résultats du modèle spatialisé de Dengue évoqué plus haut. Puis une étude avec des outils mathématiques dédiés (ondelettes etc.) des corrélations entre climat et épidémie a été menée : plusieurs articles ont été soumis et/ou publiés depuis avec l'aide de MATECLID, dont l'un étudie l'influence d'el Niño sur les épidémies de Dengue en Thaïlande (cf bibliographie et articles dans CD-Rom).

Boîte 7 : Systèmes d'information géographique (voir aussi en Boîte 1) :

Nous avons développé les activités 2005 de ce pôle dans le premier paragraphe « zonage climatique », et nous nous contentons ici de reproduire ci-dessous ce que nous disions l'an dernier. Le programme présenté alors a été rempli entièrement, et l'activité SIG est maintenant intégrée dans les méthodes de MATECLID. L'émergence (ou plutôt la ré-émergence) de la dengue au Pérou semble en effet très fortement corrélée au changement climatique, et notre espoir est que l'utilisation des modèles couplés aux SIG donnera rapidement (à l'échelle de quelques mois) des résultats utilisables en terme de prévention et d'intervention.

L'adjonction au projet d'une forte composante SIG (systèmes d'information géographique), avec la participation enthousiaste de Jaime Llosa (EKODES, Pérou), est un atout majeur du programme. EKODES est une petite entreprise d'étude et de recherche qui représente au Pérou SPOT_IMAGE et GEOCONCEPT, permettant ainsi de financer ou d'aider des projets de recherche proprement dits. Les contacts de Jaime Llosa sont en train de déboucher sur la signature d'un accord de collaboration entre le Ministère de la Santé Péruvien d'une part, et MATECLID, d'autre part, sans doute par l'intermédiaire de l'antenne IRD à Lima (représenté par P. Soler). L'accès aux données péruviennes est extrêmement intéressant, surtout en ce qui concerne l'émergence de la dengue dans la partie nord du pays, zone très aride, mais où le phénomène el Niño joue un rôle essentiel. MATECLID a investi dans l'achat d'une licence multi-postes du logiciel de SIG « Géoconcept », logiciel qui a été installé sur les PC des participants de MATECLID présents à Cargèse, et qui a fait l'objet d'une suite de cours et de travaux pratiques donnés par Jaime Llosa.

Disponibilité des données :

Les données au sens large ne sont pas intégrées dans une base de données commune, et il faut considérer ce problème au cas par cas : par exemple, les données recueillies au Pérou sont mises sur une base SIG Geoconcept par EKODES, et sont à disposition des modélisateurs. Les données entomologiques et épidémiologiques du Brésil ont été recueillies dans un partenariat antérieur, et leur utilisation est soumise à autorisation.

Valorisation :

Deux ateliers MATECLID se sont tenus à Cargèse (mars 2003 et mars 2004), avec une participation ouverte et nombreuse. Nous avons édité des Cd Rom des communications présentées, qui peuvent être mis en ligne sur les sites de Médias et du GICC. Les modèles

numériques développés dans le cadre de MATECLID le sont avec le souci de les rendre transportables, permettant ainsi de mettre à disposition d'autres équipes des modèles numériques évolutifs bien documentés directement utilisables.

Des efforts sont entrepris par ailleurs pour coupler ces modèles à des SIG, tels ceux gérés par les programmes de surveillance sanitaire utilisant la télédétection, et un accent particulier a été mis sur la formation des membres de MATECLID à l'utilisation des SIG.

Un atelier s'est tenu en Mars 2005 dans les locaux de l'INAPG à Paris, atelier d'échange et de travail sur les modèles réservé aux participants actifs de MATECLID.

Si nous en avons les moyens, nous souhaiterions tenir début 2007 un atelier international à Cargèse sur les Arboviroses émergentes et leur modélisation.

MATECLID a généré un nombre respectable de publications qui ont été acceptées dans des revues scientifiques internationales, tandis que d'autres sont en cours de rédaction ou d'évaluation ; les fichiers .pdf et/ou des tirés à part sont transmis à Médias et au MEDD dans le CD-Rom joint. La liste est en annexe 5.

Conclusion et perspectives :

Les progrès déjà réalisés sont essentiels, et donnent d'ores et déjà lieu à un certain nombre de publications : un résultat plus important encore est la constitution d'un réseau scientifique efficace, dont la visibilité scientifique dans la communauté est très réelle et se traduit par des candidatures spontanées pour rejoindre ce réseau. Les ateliers de Cargèse ou de Paris sont un témoignage de l'existence de cette communauté, et les échanges qui s'y déroulent sont profitables à tous les participants. Les progrès spécifiques sur les modèles sont substantiels, et le couplage aux données réelles collectées sur des SIG n'est plus une lointaine vue de l'esprit, mais une réalité en devenir, en particulier au Pérou, où la récente épidémie à Lima montre la grande actualité de ces travaux : la demande du gouvernement péruvien est forte, et l'attention accordée à ce problème intense (voir annexe 3 bis).

Il nous semble essentiel de chercher à inscrire ce programme dans une continuité, et nous exprimons vivement le souhait d'avoir la possibilité de poursuivre ce programme au delà du financement GICC 2003, afin de récolter tous les fruits des collaborations amorcées. Plusieurs d'entre nous participent à d'autres programmes (ANR Epidengue par exemple), mais nous avons l'intention de chercher à maintenir la structure de MATECLID en répondant à d'autres appels à projet.

Résultats à mettre en avant dans le site Internet GICC

La caractérisation des zones d'extension probables de la Dengue en intégrant entomologie et climatologie est un résultat important.

La démonstration du caractère indispensable de la prise en compte explicite de la structure spatiale détaillée est un résultat original et très important.

ANNEXE 1 :

Liste et coordonnées des participants au projet :

Dr Marc A. DUBOIS
Directeur du GDR 489 « ECOFIT »
Service de Physique de l'Etat Condensé
CEA Saclay –Orme des Merisiers
91191 Gif sur Yvette cedex France
tel. : (33) (0) 1 69 08 74 18
mail : mad@cea.fr

Dr Charly FAVIER
LODYC, Case 100, Université Pierre et Marie Curie
4, Place Jussieu
75252 Paris Cedex 5 France
mail : charly.favier@lodyc.jussieu.fr

Dr Philippe SABATIER
Ecole Vétérinaire de Lyon
Unité de Bio-mathématique
1, Av Bourgelat
69280 Marcy l'Etoile France
tel. : 04 78 87 26 81
mail : sabatier@clermont.inra.fr

Dr Puntani PONGSUMPUN
King Mongkut Institute of Technology Ladkrabang
Department of Mathematics & Computing Science
Faculty of Science
Bangkok Thailand
e-mail: puntani_p@yahoo.com

Dr Christine MULLER-GRAF
Laboratoire de Parasitologie Evolutive
UMR 7103, Université Pierre et Marie Curie
7 quai St. Bernard
F-75252 Paris Cedex 05 France
tel. : 01 44 27 38 09
mail: cmuller@snv.jussieu.fr

Dr Jean-Philippe BOULANGER
LODYC, Case 100, Université Pierre et Marie Curie
4, Place Jussieu
75252 Paris Cedex 5 France
tel. : 01 44 27 51 57
mail: jpb@lodyc.jussieu.fr

Dr Nicolas DEGALLIER
LODYC, Case 100, Université Pierre et Marie Curie
4, Place Jussieu
75252 Paris Cedex 5 France
tel. : 01 44 27 51 57
mail: Nicolas.Degallier@ird.fr

Dr Bernard CAZELLES
UMR 7625, Université Pierre et Marie Curie
7 quai St Bernard

75252 Paris Cedex 5 France
tel. : 01 44 27 26 68
mail: bcazelle@snv.jussieu.fr

Dr Philippe BARBAZAN
Unité R034, Maladies Virales Emergentes et Systèmes d'Information
IRD, Research Center for Emerging Viral Diseases / Institute of Sciences and Technology
Mahidol University at Salaya
25/25 Phutthamonthon 4, Nakhonpathom 73170, Thailand
mail : fnpbb@diamond.mahidol.ac.th

Dr Jean Paul GONZALEZ
Unité R034, Maladies Virales Emergentes et Systèmes d'Information
IRD, Research Center for Emerging Viral Diseases / Institute of Sciences and Technology
Mahidol University at Salaya
25/25 Phutthamonthon 4, Nakhonpathom 73170, Thailand

Jaime LLOSA
EKODES
Lima, Pérou
mail : jallt@ekodes.com

Luis TORRES
EKODES
Lima, Pérou
mail : luistorres@ekodes.com

ANNEXE 1 bis :

Liste des programmes partenaires du projet :

- a. Programme ANR « EPIDENGUE »
- b. Projet Européen network CLARIS (*A Europe-South America Network for Climate Change Assessment and Impact Studies*). Boulanger et al. (2004-2007) .
- c. Projet CATIN (2005-2008) Servain et al. *Clima do AtlanTico e Impactos no Nordeste.*, Brésil, financé par le CNPQ.
- d. Franco – Thai Cooperation Program in Higher Education and Research :
“Spatial approach and mathematical modelling of emerging infectious diseases transmission and development of resistance”

ANNEXE 2 : Programme de l'atelier MATECLID

« Modélisation en Epidémiologie »

Institut National d'Agronomie, Paris, 21 – 24 Mars 2005

Marc A. Dubois : "Développements à donner au modèle : hiérarchisation spatiale"

Charly Favier : "Etat actuel du modèle spatialisé local : 1) évolution annuelle des vecteurs 2) spatialisation en milieu hétérogène"

Bernard Cazelles : "Nonstationary Influence of El Niño on the Synchronous Dengue Epidemics in Thailand"

Nicolas Degallier : "Dengue au Brésil: données, modèles, projets"

Philippe Barbazan : "Données spatialisées en Thaïlande"

Marc A. Dubois : "Données du Pérou"

Philippe Sabatier : "Dengue en Guyane"

Philippe Sabatier : "West Nile en Camargue"

Liste des participants :

Christine Muller-Graf

Nicolas Degallier

Philippe Sabatier

Philippe Barbazan

Marc A. Dubois

Charly Favier

Benoit Durand

Bernard Cazelles

ANNEXE 3 : Accord de coopération avec le Ministère de la Santé au Pérou



"Año del Estado de Derecho y de la Gobernabilidad Democrática"

OFICIO N° 01754 -2004-OGE-DG-OEASS/MINSA

Jesús María, **16 SET. 2004**

Doctor
Marc A. DUBOIS
Directeur du programme MATECLID
Service de Physique de l'Etat Condensé
CEA Saclay -Orme des Merisiers
91191 Gif sur Yvette cedex France

Doctor DUBOIS:

Previo cordial saludo me dirijo a usted, mediante esta carta, la cual tiene por objeto establecer un acuerdo de cooperación científica entre los investigadores de la Oficina General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú ubicada en Jr. Camilo Carrillo 402 Jesús María, representado por su Director General, Dr. Luis Suarez Ognio por una parte y los Investigadores del programa « MATECLID » (*Modélisation des Arboviroses Tropicales Emergentes CLImato-Dépendantes*) por otra parte. La empresa EKODES Consultores, especialista en Teledetección y Sistemas de Información Geográfica (SIG) participará en el proyecto sin costo alguno para la parte peruana.

La colaboración propuesta consiste en el intercambio de información epidemiológica, climática, cartográfica (imágenes satelitales y SIG) y entomológica por un lado y de métodos de análisis de modelización de las epidemias por otro.

El contenido concreto de estos intercambios se irá precisando conforme las partes vayan identificando las acciones concretas que se requieran en el contexto peruano. Luego de identificar las posibilidades de acción en el Perú, se deberá establecer un plan de trabajo que sirva de línea directriz al trabajo, aunque, por supuesto, si durante el trabajo de investigación se identificara actividades de interés, estas podrán ser incluidas en el proyecto.

Queda acordado por los participantes de esta carta de intención que ningún dato, método, ni modelo comunicado por una de las partes podrá ser divulgado, publicado, o transmitido a terceros, sin el acuerdo explícito de ambas partes.

Se prevé que las publicaciones (científicas y de prensa) que utilicen datos derivados, modelos o métodos intercambiados por las partes de este convenio serán redactados y firmados en conjunto por las dos partes.

Atentamente



MINISTERIO DE SALUD

Dr. LUIS SUAREZ OGNIO
DIRECTOR GENERAL
Oficina General de Epidemiología

LSO/GRP/PPCH/MV

Oficina General de Epidemiología
Jr. Camilo Carrillo N° 402 - Jesús María, Lima 11, Perú
<http://www.oge.sld.pe>
Tlf : (51-1)3303403 - 4335859
Fax: (51-1)4335428 - 4330081 - 3301534

Gobierno
del Perú
Trabajo de peruanos

ANNEXE 3 bis : Actualités dans « el Comercio » au Pérou : la Dengue et MATECLID à la une !

Especial

Sepa todo sobre el dengue



Zonas de riesgo en Lima



El dengue ya se encuentra en Lima y con su presencia, como reconocen las autoridades sanitarias, el riesgo de brote de la enfermedad es permanente. Hasta el momento, en la capital suman nueve los distritos con presencia del zancudo.

En el Cono Norte los distritos afectados son Carabaylo, Puente Piedra, Comas, Independencia y San Juan de Lurigancho, donde se han encontrado 32 localidades con presencia de 'Aedes aegypti' con índices de infestación aédica mayores al 10% (de cada 100 casas revisadas en

● inicio

● siguiente →

● anterior ←

b10 | Vida&futuro | EL COMERCIO Viernes 4 de marzo del 2005

INTERCAMBIO CIENTÍFICO

Preparan sistema de predicción de brotes de dengue en el Perú

■ Se trata de un modelo matemático para facilitar la prevención

ANDREA CASTILLO

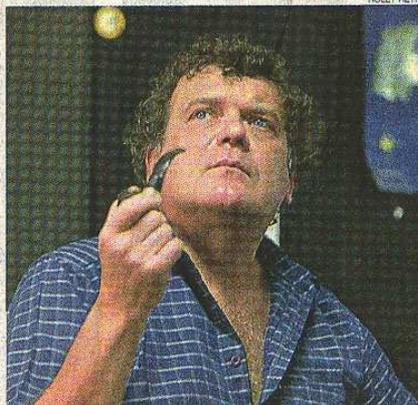
A diferencia de lo que ocurre en Tailandia, donde el dengue se ha extendido por casi todo el territorio de ese país y hay miles de casos al año, en el Perú este problema de salud pública se comporta en forma irregular. El mosquito 'Aedes aegypti', el agente transmisor del virus, se ha detectado en zonas donde nunca antes se había encontrado, como Lima.

El comportamiento del virus, del vector y de los casos que cada año se presentan en el país, concentrados ahora en la zona norte y algunos departamentos de la selva, son vigilados de cerca por la Oficina General de Epidemiología del Ministerio de Salud.

Estos datos, que se complementarán con información geográfica y del clima (temperatura y lluvias), serán las variables principales que permitirán definir un modelo matemático de predicción de posibles brotes de dengue en el país. En esa tarea se en-

Una forma diferente de matemática

Una de sus aplicaciones es el modelo matemático de la epidemiología de una enfermedad. El doctor Miguel Campos de la Universidad Cayetano Heredia lo explica así: "Se trata de una fórmula o ecuación que representa una hipótesis sobre la manera cómo en la naturaleza aumenta o disminuye la aparición de alguna enfermedad. Por ejemplo, si llamamos P al porcentaje de la población con una enfermedad, y T a la temperatura ambiental, uno podría proponer que $P = a + bT$, donde a y b serían valores diferentes para cada país. A fin de proponer un modelo, se combinan imaginación, habilidad formal y lo que se conoce sobre el tema. Para saber si un modelo es correcto, se comparan sus predicciones con observaciones de la realidad, y para usarlo se considera la necesidad de decisiones y la evidencia disponible. Incluye mecanismos y predicciones del modelo".



MARC DUBOIS. El matemático francés participa en el proyecto.

cuentan abocados, gracias a un acuerdo de colaboración, investigadores de la Oficina General de Epidemiología y del proyecto Modelización de las Arbovirosis Tropicales Emergentes Climato-Dependientes (Mateclid), iniciativa financiada por el programa francés GICC (Gestion Impact Changement Climatique del

Ministerio de Medio Ambiente de Francia).

De esta manera, el Perú se suma a un proyecto que facilita el intercambio de información sobre el comportamiento del dengue en países con altos niveles de infección. Asimismo, puede aprender de la experiencia de estas naciones en el manejo de los

brotes, comentó el doctor Marc Antoine Dubois, investigador matemático del proyecto Mateclid. Durante su reciente paso por Lima, Dubois explicó que se ensayarán variables que permitan definir un modelo matemático que responda a la realidad del Perú, para lo cual será importante la información geográfica. Según comentó, el modelo reproduce la realidad y diferentes escenarios ante un brote de dengue, y el mejor será aquel que produzca predicciones más fiables.

"La utilidad del proyecto radica en que se pueden hacer proyecciones para el futuro, alimentándolas con datos del pasado. Los resultados ayudarán a que las autoridades sanitarias tomen medidas de prevención pudiendo, incluso, adelantarse a un brote", señaló Jaime Llosa, representante de Ekodes Consultores, empresa que proveerá información geográfica e imágenes de satélite para la definición del modelo.

El proyecto incluye también el estudio de la influencia del cambio climático en el comportamiento del agente 'Aedes aegypti', pues se le encuentra en zonas donde nunca antes había sido reportado. "Saber si esa expansión se debe a la capacidad de adaptación del mosquito o al cambio climático es materia de investigación. Se busca una correlación porque pensamos que si la hay en caso de ocurrir El Niño", comentó Marc Dubois. ■

ANNEXE 4 : Accord de coopération franco-thaï

Franco – Thai Cooperation Program in Higher Education and Research

Spatial approach and mathematical modeling of emerging infectious diseases transmission and development of resistance

Background:

Thailand is the host to many emerging or re emerging infectious diseases of humans. The environment in Thailand is favorable for the progression of several of these diseases into the endemic state. The climate is favorable for the development of the mosquitoes that are the vectors of three of the better known emerging diseases; Malaria (both *Plasmodium Falciparum* and *P. Vivax*), Dengue fever and Japanese Encephalitis. Thailand also experiences epidemics of non vector borne diseases such as Leptosprosis and Tuberculosis. During the past years, the world has witness the emergence of three new infectious diseases which has brought fear to many parts of the world; *Severe Acute Respiratory Syndrone (SARS)* in Asia, *West Nile Fever* in the United States and *Acute Immune Difficient Syndrone (AIDS)*. The medical and public health communities have been paying much attention to developing strategies to cure or control these diseases. Efforts are now being made around the world to bring in additional resources and viewpoints to prepare the world of new epidemics. On top of these concerns are new problems associated with bioterrorism.

A research project on dengue surveillance has been developed by the RCEVD-IRD in Mahidol University in collaboration with, and funded by, WHO – TDR. The title of the project is

Multi-Country validation study of Aedes aegypti pupal productivity survey methodology - Dengue Vectors in Thailand.

This project aims at developing field survey techniques based on the evaluation of density of *Aedes aegypti* pupae in breeding sites from different parts of Thailand. Surat Thani province has been selected by the MOPH as a study site for this experiment. The abstract of the WHO-TDR project is

The multi-Country validation study of *Aedes aegypti* pupal productivity survey methodology aims to develop a method to improve entomological routine strategy to evaluate risk of dengue virus transmission. In Thailand the study will be done in 5 areas representative of different of urbanization, and climate. A development will focus on a specific and exclusive survey based only on jars used by the population to collect water and the most productive containers for *A. aegypti* larvae. In most of the containers an exhaustive collection of larvae and pupae will be done. A GIS will be used to store and analyze data and identification results. Improvement of the efficiency of control strategy will be proposed based on the study results.

Within the framework of the **Franco – Thai Cooperation Program in Higher Education and Research**, a collaborative research project has been proposed.

Abstract of the Franco-Thai Project:

Main purposes of Franco-Thai cooperation Program are to involve a multi-disciplinary approach and implement joint research activities for professor/lecturer/student exchange. It is a supporting grant, not research grant. Participating agencies and institutions are: in Thailand Mahidol University, Kasetsart University, King Mongkut Institute of Technology, Ladkrabang and Rajabat

University from Surat Thani and Sakon Nakhon.; in France, IRD – UR034, INRA, University Paris 10 and CEA. Main topics are

1. Transmission of emerging infectious (dengue, Japanese Encephalitis, and Leptospirosis)
2. Spatial approach of emerging infectious diseases
3. Mathematical modeling of emerging infectious diseases
4. Development of resistance in vector

The specific goals of the Mahidol/Rajabhat Institute/King Mongkut's Institute of Technology Consortium.

1. To set up regional centers which can carry out field work on the spatial and temporal patterns of the spread of regional infectious diseases, using standardized data collection methods, common assumptions in the model so that comparisons of regional results can be made and develop mathematical models based on the field studies.
2. To act as an academic centers to provide information to the public health officials so that they can develop prevention strategies appropriate to the local region.
3. To develop Rajabhat Institutes into regional centers of higher education with a strong research program.

The consortium will consists of four Thai centers to be set up at Mahidol University (MU), Rajabhat Institute Sakorn Nakhon (RISN), Rajabhat Institute Surat Thani (RIST) and King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang (KMITL). Of the four centers in Thailand, the middle two are located well outside of Bangkok. The first is in Sakorn Nakhon, a province in the north eastern part of Thailand near the Thai-Laos border. The second is in Surat Thani a province in the south of Thailand. The two Rajabhat institutes are part of a council of forty-one educational schools, which are being upgraded into Higher Education Institute for Community Development. As higher educational institutes, they must carry out research. As pointing out by many, the best pathway to quality higher education is through research.

The two institutions are well placed to become local centers for the surveillance of emerging or re emerging diseases. These two centers would be close to the areas in which the infectious diseases are occurring. Sakorn Nakhon is located next to Nakon Phanom and Mukdahanis. These three provinces are areas endemic in several of the infectious diseases such as dengue fever, malaria and leptospirosis. Surat Thani is located close to Ko-Samui and Ko-Phangan, the two islands where most tourist who become infected with dengue fever when they visit Thailand are infected. The two institutions would be able to recruit undergraduate students who would be able to carry out fieldwork in their hometowns. Eventually, these two institutes will develop graduate programs. The students in these programs would then be able to do research which would be of direct relevance to their community.

The activities of the individual universities are given in the **INDIVIDUAL INSTITUTION PROPOSAL** section. The contact persons are:

- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1. Mahidol University: | Prof. Dr. I-Ming Tang
Department of Physics
Faculty of Science
E-Mail: scimt@mahidol.ac.th |
| 2. Rajabhat Institute Sakorn Nakhon: | Dr. Malee Sriprom
Department of Mathematics
Faculty of Science &
Technology
E-Mail: m.sriprom@mailcity.com |
| 3. Rajabhat Institute Surat Thani | Dr. Surapol Naowarat
Department of Mathematics
Faculty of Science Technology
E-Mail: su045n@yahoo.com |

4. King Mongkut Institute of Technology
Ladkrabang

Faculty of Science

Dr. Puntani Pongsumpun
Department of Mathematics
& Computing Science
E-Mail: puntani_p@yahoo.com

Individual Institution Projects.

Project: To Develop Mathematical Models Based on the Probabilistic Approach. (Mahidol University)
2005-2008.

Background of Mathematical Modelling.

To understand the spread of diseases, one needs to have information about the virus or the bacteria that causes the disease, the hosts of the disease, the vectors that transmit the disease, the immune responses in the hosts, vectors and humans and the impact of the environment on the development of these components. This requires inputs from various disciplines such as virology, epidemiology, entomology, the medical sciences, geography, the veterinary sciences, economy and the behavior sciences. Mathematical modeling forms a framework to integrate all the factors that enter into the transmission of the diseases.

The previous modeling done at Mahidol were based on a deterministic approach involving first order time differential equations. The transfer of a person from one population group to another was described by transition rates taken to be the same for everyone. It has been pointed out recently that the transfer of people from one group to another is probabilistic. One should be using a stochastic approach where many simulations are carried out and the average behavior is what is seen.

Objectives

1. To continue the development of deterministic models to understand the spread of P. vivax malaria and several other infectious diseases.
2. To recruit several more Ph.D. students to develop more investigators in the field.
3. To begin the stochastic modeling of the transmission of infectious diseases.

Activities

Year 2005

1. Work with the two Ph.D. students already recruited.
2. Instruct the students on the stochastic method and how to write the computer programs to carry out the simulations.

Year 2006

1. Recruit additional students.
2. Send the students to French Institutions.

Year 2007

1. Have the students who are finishing their Ph.D. attend international conferences.
2. Write up international publications.

Year 2008

1. Continue the effort carried out in 2007.

Project: To Control the Transmission of Dengue fever in Surat Thani (Rajabhat Institute Surat Thani),
2005-2008

Background of Disease and rationale

Dengue is a mosquito-borne viral disease that has become a major health problem in the tropical and sub-tropical regions around the world, Thailand included. The dengue infection is transmitted by the bite of an infected female Aedes Aegypti mosquito. These mosquitoes breed in the water containers found around the house. Surat Thani is one of the provinces in Thailand in which big outbreaks of dengue epidemic occur, such as Ko Phangan and Ko Samui. It is important to improve community-based surveillance for prevent and control this disease. The data collected from fieldwork will be used to develop a Geographic Information Systems (GIS) for this disease. The information will also be used in the mathematical models being developed to control of the transmission of this disease.

Objectives

1. To collaborate with IRD on the WHO-TDR project (See Appendix).
2. To set up the community-based surveillance center for dengue fever in Surat thani.
3. To set up the undergraduate research center in mathematics in Rajabhat Surat Thani University.

Activities

Year 2005

1. Collect data about the dengue fever, breeding places of mosquitoes in the villages and in the university campus.
2. Interview the households about dengue fever in the epidemic areas.
3. Conduct short time training for researchers about GIS.

Year 2006

1. Set up the community-bases Surveillance.
2. Set up short time training for using mathematical model in epidemiology.
3. Exchange students.

Year 2007

1. Attend international Conference.
2. Interview the households about risk behavior for dengue fever in the epidemic areas.

Year 2008

1. Interview the households about dengue fever in the endemic areas.
2. Publish in international journals.
3. Exchange students.

Appendix: To evaluate a strategy to control *Aedes aegypti*, based on the use of killing ovitraps and extended to the entire campus in Surat Thani

Background :

Ovitraps designed by WHO are widely used to evaluate density of *A. aegypti* the main vector of DHF in Thailand. A small container (0.2 l) is filled of water and contains a wooden stick on which mosquito females lay eggs. The sticks are weekly collected and the number of eggs on each stick counted. Many surveys and experiments have shown that ovitraps are very attractive for mosquito females and likely to compete with breeding sites currently used (jars, cans, discarded containers, tyres...). Experiments have been also made to use them as a control method. Meanwhile, limitation of the method arise from its feasibility at a large scale. The WHO ovitraps need weekly surveys as 1) the quantity of water in each ovitrap is small and could evaporate 2) especially during the rainy season hatching of eggs may occur and the ovitrap could become a breeding site, and 3) the ovitraps are located near houses and could fall or be damaged by inhabitants or domestic animals.

Development of a Control ovitrap:

We have developed an ovitrap that do not face the limitation of the WHO ovitrap and that could be used for control applications. Weekly surveys are not necessary, as the volume of water in the ovitrap is increased by using a large volume of water in a system similar to those used to provide water in chicken farms. Hatching cannot occur as the ovitrap is filled with a sponge that allows the stick to be kept wet but avoid free water. Moreover the sticks are embedded in materials used for permanently impregnated bed nets (furnished by Vestergaard company, will first, kill the females and second, kill any hatching larvae. A collaboration with Vestergaard company (a Danish company producing the bed nets for WHO in several factories, one being established in Thailand) has already been developed and the company will provide bed nets permanently impregnated material for the experiment.

Control Strategy

The aim of the research project is to distribute a large number of ovitraps near every building of the campus where natural breeding sites for *A. aegypti* could be found. If the number of ovitraps is significantly higher than the number of natural breeding sites, mosquito females are likely to use the ovitraps more often than the natural breeding sites. After a few generations the vector population is suppose to decrease. Ten surveillance ovitraps have already been installed in the campus and are weekly collected by students in order to follow the normal dynamics of mosquito population. After the control by killing ovitraps the results of these 10 surveillance ovitraps will be compared with those of 10 ovitraps put by our team in Wasana village during the July survey and where no treatment will be done.

A Preliminary survey of the types of potential and positive Breeding sites in the campus could be made by the biology department. An exhaustive inventory will be done during our next survey in Surat Thani (October 2004)

Research aspects will focus on

- Dynamics of *Aedes aegypti* population
- Classification per stage of THE larvae collected in Wasana village, according to their size and estimation of the productivity of different breeding sites (Modelling)
- Spatial distribution of positive and potential breeding sites in the Campus (GIS Application)

- Evaluation of the impact of the control strategy on *Aedes aegypti* population
- Impact of proximity of untreated areas (neighboring urbanized areas).
- Modelling of the competition between killing ovitraps and natural breeding sites

Perspectives

If the results are positive, meaning a significant decrease in the vector population is observed in Surat Thani campus, the strategy could be applied to other Rajabhat Universities.

Project: To Control the Transmission of Leptospirosis in Sakon Nakhon (Rajabhat Institute Sakon Nakhon), 2005-2008

Background of Disease and rationale.

Leptospirosis remains the most common cause of zoonotic disease that transmitted from humans and mammalian reservoir hosts. It is caused by several strains of a bacterium spirochetes of the genus *Leptospira*. This bacteria can be inactivated by drying, but can survive in a moist environment for weeks or months. Leptospirosis infection results from direct or indirect exposure to the infected leptospiruric animals. Leptospirosis can enter the body directly through abraded skin, intact skin, mucosa, and conjunctiva. Indirect transmission occur via contact with animal or with material contaminated by urine or tissue of infected animals. Leptospirosis causes a wide range of symptoms in humans, and some infected persons may have no symptoms at all. Symptoms of patients range from undifferentiated febrile syndromes to severe illness involving kidney damage, meningitis, liver failure, and respiratory distress.

In Thailand, leptospirosis is an endemic disease from 1982 to 1995 range from 55 to 272 cases, resulting in an incidence of 0.3/100,000 per year. The number of cases reported in 1996 was 398 (incidence 0.65/100,000). Recently, starting from 1997, the country has abnormal increasing reported cases of Leptospirosis, especially from the northeastern region of the country. The cases reported in 1997 to 2000 were 2,334(3.83/100,000), 2,230(3.52/100,000), 6,080(9.89/100,000) and 14,286(23.2/100,000), respectively. The annual epidemic start at the beginning of rainy season and reach its peak in harvest season during September and October. It seem to vary in different environmental and socioeconomic contexts. The environment of the northeastern of Thailand is ideal for the transmission of leptospira with its hot, humid tropical region and presents a broad diversity of exposure routes, reservoirs, etiological agents. Human infection results from cutaneous or oral contact with the leptospira, during which contaminated water and animal excrement play an important role. However, environmental sources of risk and high disease incidence areas are rarely coincident in space. The risk factors for leptospirosis epidemic were reported in term of data regarding only rats as the source of infection, although water-related disease could be better described as a combination of social, environmental, and educational condition. Spatial distribution may help explain disease risk by integrating social, environmental, and demographic data .

One major development in epidemiology makes the tools of discrete mathematics and theoretical computer especially relevant: the use of Geographic Information System. These systems allow analytic approaches to spatial information that were not used previously. Again, however, mathematical model and computer simulation have become important tools for analyzing the spread and control of transmission. The modelling process are useful for assessing quantitative conjectures and for approaching to epidemiological issues but these methods are not widely know among epidemiologist.

Objectives

1. Collaborate with Dr. Hugot of IRD to develop GIS for Leptospirosis in Sakon Nakhon province.
2. Identify transmission areas and possible ecological components of leptospirosis transmission.
3. Analyze the spatial distribution of leptospirosis cases according to the location of environmental risk factors.
4. Determine whether contaminated water causes leptospirosis by looking for leptospira in the contaminated water;

Activities

Year 2005

1. Investigating community-based data, including demographing and epidemiological data.
2. Investigating the distribution of leptospira in contaminated water in Muang district, Sakon Nakhon around rice-fields, rodent habitats.
3. Providing short training in French about using GIS approach

Year 2006

1. Short training for researcher in Thailand.

2. Analyzing collected data by using GIS method and representing spatial information based on standards for data exchanging

Year 2007

1. French professor visiting research field in order to exchange experience.
2. Develop a mathematical model to assess transmission dynamic and simulating results.

Year 2008

1. Continue work of previous year.

Project: To Develop a Model of the Spatial and Temporal Patterns of the Spread of Infectious Diseases (King Mongkut's University of Technology Lakdrabang), 2005-2008

Background of Disease and rationale.

Most work on modeling the spatial and temporal patterns of the spread of infectious diseases is based on either epidemiological studies of statistical modeling of the data in a Global Information System. The approach to be used here is somewhat different. We will be developing an individual household model in which the Kermack-McKendrick model will be used to model the number of infections and duration of DHF incidence in household of ten to thirty people in which one infected individual is introduced. A transfer matrix based on the visiting behavior of the people in the village would then be used to determine the transmission of the disease to other households in the village by visits of people living in the other households to the infected households. This process will be repeated, treating the villages as the household and the province as the village. The pattern of the spread of infection from one village to another would depend on the local characteristic of the villages so that the spatial and temporal patterns of the infections would be different for different provinces.

Objectives

1. To develop a GIS for different diseases based on the populations in villages close to KMITL.
2. To open up a center for biomathematic research at KMITL.
3. To model the transmission of other diseases.

Activities

Year 2005

1. Learn the techniques of GIS.
2. Conduct field interviews in the villages and farms in the outlying districts of Bangkok.
3. Recruit undergraduate and M.Sc. students to work on problems in public health.

Year 2006

1. Set up the community-based surveillance in the outlying districts of Bangkok.
2. Set up short time courses on using mathematical modeling in epidemiology.

Year 2007

1. Attend international conference.
2. Continue interview of households about risk behavior of the different diseases.
3. Write up publications for international journals.

Year 2008

1. Open up a center for biomathematics and begin to recruit Ph.D. students.
2. Write up papers for international publication

Local Collaboration.

Several officials in the Ministry of Public Health have already indicated interests in the network of local surveillance centers in the provinces. Dr. Suwich Thammaphalo, Chief, Dengue Fever Control Section, Bureau of Vector Borne Disease Control, MOPH is interested in my proposed network. Professor Dr. Virasakdi Chonsuvivatwong, Epidemiology Unit, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, who is the Ph.D. thesis advisor of Dr. Suwich is interested in the work of Dr. Puntani Pongsumpun. Dr. Suwich is working on a statistical model to correlate the data on the DHF cases, rain fall, rain days, max. and min. temp. and humidity in the monthly records over the past 20 years (1977-1997). Dr. Viroj Tangcharoensathien, Director of IHPP- Thailand, MOPH is working on projecting the HIV/AIDS incidences in different population groups in Thailand over the next forty years to help in determining the public health policies on AIDS from an economic viewpoint. The output of our work could assist the MOPH.

Budget Request of this Sub Grouping:

As the individual researcher proceeds with his or her research, he or she will find that there are things that he or she needs to learn. There are not that many people in Thailand who are not versed in several of the

above disciplines. To learn the necessary subjects, researchers will have to go to France to learn them. It is proposed that three visits a year by members of our four collaborating institutions in Thailand travel to France be planned for.

The visits will be

- One long term visit each year
- Two short term visit each year

for four years starting on January 1, 2005. We plan on one or two short term visits by the French counterparts each year.

The Budget request:

1. Commission of Higher Education:
 - Return Airfare Bangkok-Paris-Bangkok 40,000Baht
 - Three airfares a year 120,000 Baht/year
2. Individual Educational Institutions in Thailand
 - Per diem allowance and accommodation in Thailand for French professor
 - 1,200 Baht/day + 2,500 Baht/day (Bangkok)
 - + 1,500 Baht/day (Province)
 - Local Air Travel: 4,000 Baht Local return to Bangkok
 - Total 60,000 Baht/year

Publications in Disease Transmission

1. P. Pongsumpun, I.M. Tang, "A realistic age structured transmission model for dengue hemorrhagic fever in Thailand", Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health **32**, 336 (2001).
2. A. Kammanee, N. Kanyamee, I.M. Tang, "Basic Reproduction Number for the Transmission of Plasmodium Vivax Malaria", Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health **32**, 702 (2001).
3. P. Pongsumpun, Y. Lenbury, I.M. Tang, "Age structure in a model for the transmission of dengue haemorrhagic fever in Thailand." East-West J. of Math. (Special Volume): 21 (2002).
4. A. Kammanee, Y. Lenbury, I.M. Tang, "Transmission of Plasmodium Vivax Malaria." East-West J. of Math. (Special Volume): 21 (2002).
5. N. Kanyamee, Y. Lenbury, I.M. Tang, "The effect of migrant workers on the transmission of malaria." East-West J. of Math. (Special Volume): 21 (2002).
6. P. Pongsumpun, S. Yoksan, I.M. Tang, "A comparison of the age distributions in the dengue hemorrhagic fever epidemics in Santiago de Cuba (1997) and Thailand (1998)." Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health **33**, 255 (2002).
7. P. Pongsumpun, I.M. Tang, "Transmission of dengue hemorrhagic fever in an age structured population.", Math. Comp. Model. **37**, 949 (2003).
8. C. Kaewmanee, I.M. Tang, "Cannibalism in an age-structured predator-prey system". Ecol. Modelling **167**, 213 (2003).
9. M. Sriprom, P. Pongsumpun, S. Yoksan, P. Barbazan, J.P. Gonzales, I.M. Tang, "Dengue Haemorrhagic Fever in Thailand 1998-2002: Primary or Secondary". Dengue Bulletin **27**, 30 (2003).
10. P. Pongsumpun, K. Patanarapelert, M. Sriprom, S. Varamit, I.M. Tang, "Infection Risk to Travellers Going to Dengue Fever Regions", Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health **35**, 155 (2004).
11. S. Naowarat, I.M. Tang. "Effect of bird-to-bird transmission of the West Nile virus on the dynamics of the transmission of this disease." Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health **35**, 162 (2004).
12. H. Nishiura, K. Patanarapelert, M. Sriprom, W. Sarakorn, S. Sriyab, I.M. Tang, "Modelling potential responses to severe acute respiratory syndrome (SARS) in Japan: the role of initial attack size, precaution and quarantine". J. Epidemiol. Commun. Health **58** (3), 196 (2004).
13. H. Nishiura, I.M. Tang, M. Kakehashi, "The impact of initial attack size on sars epidemic for SARS free countries: Possible reason for Japan without a domestic transmission". J. Medical Safety (2004) in press.
14. H. Nishiura, I.M. Tang, "Modeling for a smallpox-vaccination policy against possible bio-terrorism in Japan: The impact of long-lasting vaccinal immunity." J. Epid. **14**(2), in press (2004).
15. H. Nishiura, K. Patanarapelert, P. Khortwong, I.M. Tang, A. Pasakorn. "Predicting the future trend of drug-resistant tuberculosis in Thailand: assessing the impact of control strategy" Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health (2004) in press.
16. W. Ttiampo, G. Dounghawee, D. Triampo, J. Wong-ekkabut, I.M. Tang, "Effects of static magnetic fields on the growth of leptospire, Leptospira interrogans serovar canicola: Immunological reactivity and cell division.", J. Biosci. Bioeng. **98**(3) (2004) in press.

ANNEXE 5 : Publications et Communications

MATECLID

Publications :

C. Favier, D. Schmit, C. Müller-Graf, B.Cazelles, N. Degallier, B. Mondet, M.A. Dubois., 2005. Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: the case of dengue epidemics, *Proceedings: Biological Science* **272**: 1171-1177

Bernard Cazelles : Symbolic dynamics for identifying similarity between rhythms of ecological time series, *Ecology Letters* (2004) **7** : 755-763

Bernard Cazelles, Mario Chavez, A. J. McMichael, Simon Hales : Nonstationary Influence of el Niño on the synchronous Dengue epidemics in Thailand, *PLoS Medicine* (2005) **4** : e106

Ilya Klvana, Dominique Berteaux and Bernard Cazelles : Porcupine Feeding Scars and Climatic Data Show Ecosystem Effects of the Solar Cycle, *The American Naturalist* (2004) **164** : n° 3

Degallier, N., Favier, C., Boulanger, J.-P., Menkes, C.E., Oliveira, C., sous presse. Une nouvelle méthode d'estimation du taux de reproduction des maladies (Ro) : application à l'étude des épidémies de Dengue dans le District Fédéral, Brésil. *Environnement, Risques & Santé*, 4 (2): 131-135.

Degallier, N., Favier, C., Boulanger, J.-P., Menkes, C.E., Oliveira, C., soumis.. Hidden dynamics of Dengue epidemics in Brazil: a study of the impact of imported versus autochthonous cases on the estimation of the disease basic reproduction number. *Emerging Infectious Diseases*.

Marc A. Dubois, Modélisation en épidémiologie : objectifs et méthodes, *Epidémiol. Et Santé Anim.*, 2005, 47

Puntani Pongsumpun, Philippe Barbazan, Marc-Antoine Dubois and I-Ming Tang, EFFECT OF AGE STRUCTURE AND TOURISTS FOR THE ENDEMIC REGION ON THE TRANSMISSION OF DENGUE DISEASE, *KMTIL Journal*, 2005

C. Favier, K. Chalvet-Monfray, P. Sabatier, R. Lancelot, D. Fontenille, Marc A. Dubois. Rift Valley Fever in West Africa: the role of space in endemicity. accepté pour publication dans *Tropical Medicine and International Health*

C. Favier, N. Degallier, P.T.R. Vilarinhos, M.S.L. de Carvalho, M.A.C. Yoshizawa, M.B. Knox. Dengue and yellow fever vector breeding sites: a longitudinal survey in Brasília, DF, Brazil. accepté pour publication dans *Tropical Medicine and International Health*

C. Favier, N. Degallier, M.G. Rosa-Freitas, J.P. Boulanger, J.R. Costa Lima, J.F. Luitgards-Moura, C.E. Menkès, B. Mondet, C. Oliveira, E.T. de Souza Weimann, P. Tsouris. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. *Tropical Medicine and International Health* **11**: 343-351.

Favier, C., Degallier, N., Lima, J.R.C., Rosa-Freitas, M.G., Luitgards-Moura, J.F., Mondet, B., Oliveira C., Weimann, ET de S & Tsouris, P., soumis.. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. *Tropical Medicine & International Health*.

En préparation :

C. Favier, N. Degallier, P. de T.R. Vilarinhos, J. Caetano Jr., M. de S.L. de Carvalho, M.Ae.C. Yoshizawa, M.B. Knox. Dengue and yellow fever vector breeding sites: a longitudinal survey in Brasilia. en préparation pour *Am. J. Trop. Med. Hyg.*

C. Favier et al. A minimal aggregated model for cyclically feeding vectors, pour *Theoretical Population Biology*.

Communications (congrès, colloques, séminaires, hors communications aux workshops MATECLID de Cargèse et Paris)

Ramalho, W.M., Favier, C., Degallier, N., Menkes, C.E. & Boulanger, J.-P., 2004. Spatio-temporal analysis of Dengue and Yellow fever. In : *A Europe-South America Network for Climate Change Assessment and Impact Studies (CLARIS) kick-off Meeting, Foz do Iguacu, PR, Brésil, 20-23/09/2004*, poster.

Favier, C., Boulanger J.-P., N. Degallier & Menkes, C.E., 2004. A model of climate-driven urban dengue epidemics. In : *A Europe-South America Network for Climate Change Assessment and Impact Studies (CLARIS) kick-off Meeting, Foz do Iguacu, PR, Brésil, 20-23/09/2004*, poster.

Degallier, N., Favier, C., Boulanger, J.-P., Menkes, C.E., Oliveira, C., Lima, J.R.C. & Mondet, B., 2004. Hidden dynamics of Dengue epidemics in Brazil. In : *2004 ESA annual meeting and exhibition. Our Heritage : our future, Salt Palace Convention Center, Salt Lake City, Utah, USA, 14-17 November 2004*, poster D0567.

Menkes C et al., 2004. Cours ENSTA (5 heures) : Les écosystèmes marins et les maladies à vecteurs.

Degallier, Favier, Menkes, Lengaigne : Dengue epidemic risk evolution with climate change, Atlanta, poster, Mars 2006.

Ramalho, W.M., Favier, C., Degallier, N., Menkes, C.E. & Boulanger, J.-P., 2004. Spatio-temporal analysis of Dengue and Yellow fever. In : *A Europe-South America Network for Climate Change Assessment and Impact Studies (CLARIS) kick-off Meeting, Foz do Iguacu, PR, Brésil, 20-23/09/2004*, poster.

Favier, C., Boulanger J.-P., N. Degallier & Menkes, C.E., 2004. A model of climate-driven urban dengue epidemics. In : *A Europe-South America Network for Climate Change Assessment and Impact Studies (CLARIS) kick-off Meeting, Foz do Iguacu, PR, Brésil, 20-23/09/2004*, poster.

Marc A. Dubois :

Conférence invitée aux Journées de l'AAEMA (Paris, Mai 2005):
« MODELISATION EN EPIDEMIOLOGIE : OBJECTIFS ET METHODES »

Philippe Sabatier :

Conférence invitée aux Journées de l'AAEMA (Paris, Mai 2005):
« LE RECOURS A LA MODELISATION EN EPIDEMIOLOGIE ANIMALE »

Marc A. Dubois :

- a) Algunos ejemplos de trabajo del equipo MATECLID, *Ministerio del Salud, Lima , Peru, Febrero 2005*
- b) Modelisacion de la trembladora en los Pyreneos Atlanticos , *Ministerio del Salud, Lima , Peru, Febrero 2005*

Cours Universitaires, encadrement de stages dans le cadre de MATECLID:

Marc A. Dubois :

- a) Modelling “complex” systems (an Introduction and a Few Comments)
Mahidol University, Bangkok, Thailand, March 23, 2004
- b) Modelling systems in ecology
Mahidol University, Bangkok, Thailand, March 24, 2004
- c) Modelling systems in epidemiology
Mahidol University, Bangkok, Thailand, March 25, 2004

Menkes C et al., 2004. Cours ENSTA (5 heures) : Les écosystèmes marins et les maladies à vecteurs.

Karine Chalvet-Monfray, Cours d'épidémiologie, *XXX University, Thailand, December, 2005*

Marc A. Dubois :

- a) Modelling systems in epidemiology
Laprabang University, Bangkok, Thailand, November, 2005
- b) Modelling “complex” systems in Ecology (an Introduction and a Few Comments)
Ubon University, Thailand, November, 2005

Marc A. Dubois :

- Co-encadrement de la thèse de Mlle Puntani Pongsumpun (automne 2003 - printemps 2004)
- encadrement du stage post doctoral de Mlle Puntani Pongsumpun (printemps 2005)
- encadrement du stage de fin d'études de M. Luis Torres (automne 2005)

ANNEXE 6 : Contenu du CD « MATECLID »

- 1) Ce rapport
- 2) Les proceedings de l'atelier de Cargèse 2002
- 3) Les proceedings de l'atelier de Cargèse 2004
- 4) Les proceedings de l'atelier de Paris 2005
- 5) Un choix d'une dizaine de publications MATECLID