



MIDIIVEC

PROJET
EXPLORATOIRE

2022-2024

Coordination

Gaël Beaunée

UMR BIOEPAR

gael.beaunee@inrae.fr

Vincent Raquin

UMR IVPC

vincent.raquin@univ-lyon1.fr

Unités INRAE impliquées

BIOEPAR

IVPC

MaIAGE

Partenaires

Inria

Nouvelles approches de modélisation pour anticiper la transmission de maladies vectorielles

Contexte et enjeux

Les arbovirus émergents (ex : Zika, virus du Nil occidental) représentent à l'échelle mondiale, une menace pour la santé publique humaine et vétérinaire. Majoritairement d'origine zoonotique, ces virus sont transmis aux hôtes vertébrés par des vecteurs arthropodes, tels que les moustiques ou les tiques.

Transmis par les moustiques du genre *Aedes* et *Culex*, l'arbovirus de la fièvre de la vallée du Rift (RVFV) est endémique en Afrique. Cependant, sa zone d'incidence s'étend progressivement (péninsule Arabique, Mayotte) avec des cas humains importés signalés en France métropolitaine et en Chine, faisant de la recherche sur le RVFV une priorité pour l'OMS et l'OIE.

La transmission d'arbovirus est un processus dynamique multi-échelles influencé par de nombreux facteurs (a)biotiques, rendant sa compréhension difficile par des approches expérimentales classiques. Cette transmission est notamment contrainte par des phénomènes dynamiques intra-vecteur, régissant la transition du vecteur de l'état infecté à l'état infectieux, aussi appelée compétence vectorielle.

La compétence vectorielle dépend de trois barrières :

1. L'infection virale de l'intestin du vecteur à la suite du repas de sang sur un hôte virémique
2. La dissémination du virus de l'intestin vers le système circulatoire du vecteur
3. L'infection de la salive conditionnant la transmission du virus à un nouvel hôte lors d'une prochaine piqûre.

À chaque barrière, l'infection peut s'arrêter. Cependant, chaque état du vecteur (infecté (I), disséminé (D) ou infectieux (T)) est irréversible, le virus n'étant pas éliminé par les défenses de l'insecte.

En modélisation épidémiologique à l'échelle populationnelle, la compétence vectorielle est actuellement traitée comme un phénotype qualitatif (un vecteur est classé compétent ou non), ignorant l'aspect dynamique de l'infection virale intra-vecteur (DIV) et donc son impact épidémiologique, potentiellement très élevé.



© Horror by Numbers - Unsplash

Métaprogramme
DIGIT-BIO



digitbio@inrae.fr
www.inrae.fr/digitbio/

Pourtant, à l'échelle d'une épidémie, la distribution (dans la population de moustiques) du délai avant d'atteindre l'état infectieux peut avoir un rôle majeur sur la dynamique épidémiologique. Ainsi, des facteurs biotiques (génotype & dose virale) et abiotiques (température) modulent la compétence vectorielle mais leur impact sur la DIV n'est pas caractérisé. Enfin, l'impact de la variabilité de la DIV sur la transmission vectorielle à large échelle reste inconnu. Caractériser la DIV et ses déterminants (a)biotiques constitue donc un défi majeur en biologie.

Le projet MIDIIVEC a pour ambition de combler ce manque de connaissances afin de mieux anticiper et maîtriser la circulation des maladies vectorielles.

Objectifs

En mobilisant une approche intégrative et interdisciplinaire liant biologie expérimentale et biologie numérique, le projet MIDIIVEC propose d'élaborer de nouveaux modèles de la DIV, afin de mieux caractériser son hétérogénéité inter-individuelle. Cela nécessitera de lever plusieurs verrous méthodologiques, à la fois en modélisation mathématique (afin d'intégrer la DIV dans des modèles épidémiologiques multi-échelles), en inférence (pour la prise en compte d'un modèle d'observation en plus du modèle mécaniste) et sur des questions d'identifiabilité (*i.e.* déterminer si les données disponibles permettent d'estimer les paramètres et avec quels biais et précision).

Plus précisément, la méthodologie se décompose en 4 étapes :

1. Co-construction de modèles mécanistes de la DIV avec les virologistes pour y intégrer les hypothèses biologiques d'intérêt
2. Estimation de paramètres clés de ces modèles pour caractériser l'hétérogénéité interindividuelle de la DIV
3. Co-construction de plans d'expériences raisonnés pour guider les futures expérimentations
4. Comparaison de plusieurs approches de modélisation à l'échelle du vecteur pour guider l'intégration de la DIV dans de futurs modèles épidémiologiques, à plus grande échelle

L'objectif final est de proposer de nouvelles approches de modélisation de la DIV, afin de mieux comprendre à terme son impact sur la transmission des arbovirus.

Partenaires

Départements INRAE	Unités INRAE	Expertises
SA	<u>BIOEPAR</u>	Modélisation mathématique en épidémiologie, simulations stochastiques et inférence
	<u>IVPC</u>	Entomologie, virologie
MathNum	<u>MaIAGE</u>	Modélisation stochastique, inférence (filtrage particulière)
Partenaires	Expertises	
Inria	<u>Équipe projet RAPSODI</u>	Modèles déterministes (EDP), analyse numérique, optimisation

